

**TC.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA  
SERUM VE TÜKÜRÜK ENDOSTATİN, ENDOKAN  
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Fatih Ahmet TANIŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Kader UĞUR**

**ELAZIĞ  
2022**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE**

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç.Dr. Nevzat GÖZEL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Doç. Dr. Kader UĞUR** \_\_\_\_\_ **Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimliklerini her yönüyle örnek aldığım, her fırsatta eğitim ve öğretime öncelik vererek bizlerle bilgi ve deneyimlerini paylaşan Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, bu ihtisas süresinde bana desteklerini esirgemeyen, her daim yardımlaşma içinde olduğumuz çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tezimi hazırlama sürecinde bana yol gösterip tüm özverisiyle yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Kader UĞUR'a, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a, Anatomi Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Ramazan Fazıl AKKOÇ'a teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca sevgileri, ilgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip ve haklarını ödeyemeyeceğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Diabetes mellitus, insulin salınımının ve/veya insülinin hormonal etkisine karşı oluşan doku cevabının kusuru sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozulmalara sebep olan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tip 2 DM, bozulmuş insülin salınımı, insülin direnci, hepatik glukoz üretiminde artış ve anormal yağ metabolizması ile karakterizedir. İnsülinin hedef dokuları olan kas, yağ dokusu ve karaciğer de insüline karşı biyolojik yanıtın bozulması insülin direncidir. Tip 2 DM etyolojisinde çok sayıda genetik ve çevresel etken vardır. Kan glukoz düzeyinin düzenlenmesinde başta insulin ve glukagon olmak üzere çok sayıda hormon ve peptid yapılı molekül rol oynamaktadır.

Endostatin, İlk olarak O'Reilly ve arkadaşları tarafından fare hemanjioendotelyoma hücrelerinden izole edilmiştir, Kollajen tip XVIII'in karboksi terminalinden elde edilen 20-kDa molekül ağırlığındaki bir bileşenidir. Endotelial hücrelerin çoğalmasını ve migrasyonunu önler. Kollajen tip XVIII bazal membranlarda, hücre dışı matrikste ve özellikle karaciğerde yoğun olarak bulunur. Bir çok kronik hastalıkta ve diyabet gibi metabolik hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir.

Endokan, aktif damar endotel hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan, serumda ölçülebilen 50 kDa'lık bir dermatansülfat proteoglikandır. Endokan molekülü ilk kez 1996 yılında Lassalle ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. 2001 yılından önce endotelial hücre spesifik molekül-1 (ESM-1) bilinen bu molekül 2001 sonrasında endokan olarak isimlendirilmiştir. Başlangıçta sadece vasküler endotel hücreleri ile ilişkili olduğu düşünülen endokanın sonraki çalışmalarda cilt mikrovasküler dokusu, pulmoner arterlerde ve koroner arterlerde de bulunduğu görülmüştür. Diyabetin bir vasküler hasar nedeni olması nedeni ile diyabet ile ilişkisi araştırılmakta olan bir moleküldür.

Çalışmaya HbA1c'ye göre 80 hasta 4 gruba ayrılarak [Grup 1: % 5,7- 6,4 (n=20), Grup 2: % 6,5-8,4 (n=20), Grup 3: % 8,5-9,9 (n=20) ve Grup 4: % 10 ve üzeri (n=20) ] ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 100 kişi dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan ve tükürük örneği alınmıştır. Venöz kandan açlık kan şekeri, düşük dansiteli lipoprotein,

aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, sodyum, potasyum, kreatinin, HbA1c düzeyleri çalışılmıştır. Serum ve tükürük endostatin, endokan düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışılmıştır. Verilerin analizinde One Way Anova testi, Pearson's korelasyon testi yapılmış olup SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık değeri  $p \leq 0.05$  olarak alınmıştır.

Endokan kan konsantrasyonu incelendiğinde endokan tükürük ile pozitif yönde korelasyon olduğu HbA1c ve AKŞ arasında negatif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Endostatin kan konsantrasyonu incelendiğinde endostatin tükürük pozitif yönde korelasyon olduğu HbA1c ve AKŞ arasında ise istatistiksel farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak endokan ve endostatinin hem kan hem de tükürük düzeyleri birbiri ile korele durumdaydı. Bu durum bu iki peptidin tükürükte bulunduğunu ve tükürük bezleri tarafından salgılanabileceğini bize düşündürmüştür. İlerde bu moleküller ile yapılacak çalışmalarda kan yerine tükürük değerlerinin kullanılabileceğini göstermektedir. Bu durum invaziv bir işlem olan kan almaya göre tercih edilebilir. Endokan kan ve tükürük konsantrasyonları bizim çalışmamızda diyabet hastalarında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur. Endostatin değerleri ile prediyabet veya diyabet hastalarında bir ilişki bulunamamıştır. Diyabette endostatinin ve endokanın rolünü araştırmak için daha fazla parametrelerle ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Diabetes mellitus, Peptid yapılı moleküller, Endostatin, Endokan, HbA1c

## **ABSTRACT**

### **THE INVESTIGATION OF SERUM AND SALIVA ENDOSTATIN, ENDOCAN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia that causes disruptions in carbohydrate, protein and fat metabolism as a result of the defect of insulin secretion and/or tissue response to the hormonal effect of insulin. Type 2 DM is characterized by impaired insulin secretion, insulin resistance, increased hepatic glucose production, and abnormal fat metabolism. Insulin resistance is the deterioration of the biological response to insulin in muscle, adipose tissue and liver, which are the target tissues of insulin. There are many genetic and environmental factors in the etiology of Type 2 DM. Many hormones and peptide molecules, especially insulin and glucagon, play a role in the regulation of blood glucose level.

Endostatin, First isolated from mouse hemangioendothelioma cells by O'Reilly et al, endostatin is a 20-kDa molecular weight component derived from the carboxy terminus of Collagen type XVIII. It prevents proliferation and migration of endothelial cells. Collagen type XVIII is found extensively in basement membranes, extracellular matrix, and especially in the liver. It is thought to play a role in many chronic diseases and metabolic diseases such as diabetes.

Endocan is a 50 kDa dermatansulfate proteoglycan synthesized and secreted from active vascular endothelial cells, measurable in serum. The endocan molecule was first discovered by Lassalle et al. in 1996. This molecule, known as endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) before 2001, was named endocan after 2001. Endocan, which was initially thought to be associated only with vascular endothelial cells, was also found in skin microvascular tissue, pulmonary arteries and coronary arteries in later studies. Since diabetes is a cause of vascular damage, its relationship with diabetes is a molecule under investigation.

A total of 100 participants were included in the study, with 80 patients divided into four groups based on HbA1c [Group 1: 5.7-6.4 % (n=20), Group 2: 6.5-8.4 % (n=20), Group 3: 8.5-9.9 % (n=20), and Group 4: 10 % and above (n=20)] and a control group of 20 healthy individuals. After at least 8 hours of fasting, venous serum and saliva samples were obtained from the patient and control groups. In venous serum,

the levels of fasting blood glucose, low-density lipoprotein, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, sodium, potassium, creatinine, and HbA1c were measured. The levels of endostatin, endocan in serum and saliva were determined by using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The statistical analyses were performed with the SPSS 22 package program and also one-way Anova test and Pearson's correlation test were used. The significance value was taken as  $p \leq 0.05$ .

When the endocan blood concentration was examined, we found that there was a positive correlation between endocan saliva and a negative correlation between HbA1c and FBG. When the endostatin blood concentration was examined, we found that there was a positive correlation between endostatin saliva and HbA1c, and there was no statistical difference between HbA1c and FBG.

As a result, both blood and saliva levels of endocan and endostatin were correlated with each other. This made us think that these two peptides are found in saliva and may be secreted by the salivary glands. It shows that saliva values can be used instead of blood in future studies with these molecules. This may be preferred over blood sampling, which is an invasive procedure. In our study, we found a negative correlation between endocan blood and saliva concentrations in diabetic patients. We could not find a relationship between endostatin values and prediabetes or diabetes patients. We think that more long-term studies with more parameters are needed to investigate the role of endostatin and endocan in diabetes.

**Key words:** Diabetes mellitus, Peptide molecules, Endostatin, Endocan, HbA1c

## İÇİNDEKİLER

|                                                            |      |
|------------------------------------------------------------|------|
| DEKANLIK ONAYI                                             | ii   |
| TEŞEKKÜR                                                   | iii  |
| ÖZET                                                       | iv   |
| ABSTRACT                                                   | vi   |
| İÇİNDEKİLER                                                | viii |
| TABLO LİSTESİ                                              | x    |
| ŞEKİL LİSTESİ                                              | xi   |
| GRAFİK LİSTESİ                                             | xii  |
| KISALTMALAR LİSTESİ                                        | xiii |
| 1. GİRİŞ                                                   | 1    |
| 1.1. Diabetes Mellitus                                     | 1    |
| 1.1.1. Diabetes Mellitus Tarihçesi                         | 1    |
| 1.1.2. Diabetes Mellitus Tanımı ve Tipleri                 | 1    |
| 1.1.2.1 Tip 1 Diabetes Mellitus                            | 2    |
| 1.1.2.2 Gestasyonel Diabetes Mellitus                      | 3    |
| 1.1.2.3 Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus Tipleri | 3    |
| 1.1.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus                           | 4    |
| 1.1.2.4.1 Tip 2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi          | 4    |
| 1.1.2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi         | 5    |
| 1.1.2.4.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri         | 6    |
| 1.1.3. Diabetes Mellitus Komplikasyonları                  | 6    |
| 1.1.3.1 Akut Komplikasyonlar                               | 7    |
| 1.1.3.2 Kronik Komplikasyonlar                             | 8    |
| 1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Peptid Yapılı Moleküller   | 9    |
| 1.2.1. C-Peptid                                            | 9    |
| 1.2.2. Galanin                                             | 10   |
| 1.2.3. Alarin                                              | 10   |
| 1.2.4. Amilin                                              | 11   |
| 1.2.5. Adipokinler                                         | 11   |



|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.3. Endostatin                                                | 12        |
| 1.3.1. Endostatin Yapısı                                       | 13        |
| 1.3.2. Endostatin Reseptörleri                                 | 13        |
| 1.3.3 Endostatin Etki Mekanizması                              | 14        |
| 1.3.4 Endostatinin Metabolik Hastalıklar ve Diyabetle İlişkisi | 14        |
| 1.4. Endokan                                                   | 15        |
| 1.4.1. Endokanın Yapısal Özellikleri                           | 17        |
| 1.4.2. Endokan Fizyolojisi                                     | 18        |
| 1.4.3 Endokanın Metabolik Hastalıklar ve Diyabetle İlişkisi    | 18        |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                      | <b>20</b> |
| 2.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:         | 21        |
| 2.3. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:            | 21        |
| 2.4. Kontrol Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:     | 21        |
| 2.5. Kontrol Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:        | 21        |
| <b>3. BULGULAR</b>                                             | <b>22</b> |
| <b>4. TARTIŞMA</b>                                             | <b>31</b> |
| <b>5. KAYNAKÇA</b>                                             | <b>34</b> |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>                                             | <b>49</b> |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması                                                                                                               | 2  |
| <b>Tablo 2.</b> Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları                                                                                                                | 7  |
| <b>Tablo 3.</b> HbA1c, AKŞ, Kreatinin, LDL, Endokan kan, Endokan tükürük, Endostatin kan, Endostatin tükürük, ALT, AST, Soydam, Potasyum                                 | 28 |
| <b>Tablo 4.</b> HbA1c, AKŞ, Kreatinin, LDL, Endokan kan, Endokan tükürük, Endostatin kan, Endostatin tükürük, ALT, AST, Soydam, Potasyum seviyeleri arasındaki ilişkiler | 29 |



## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Kollajen Tip XVIII NC1 bölgesinin yapısı ve endostatin: Endostatin diğer bölgelere proteinazlara duyarlı menteşe bölgesi ile bağlı durumda 12
- Şekil 2.** Endokanın yapısı 17



## GRAFİK LİSTESİ

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Grafik 1.</b> Grupların HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması              | 22 |
| <b>Grafik 2.</b> Grupların AKŞ düzeylerinin karşılaştırılması                | 22 |
| <b>Grafik 3.</b> Grupların Kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması          | 23 |
| <b>Grafik 4.</b> Grupların LDL düzeylerinin karşılaştırılması                | 23 |
| <b>Grafik 5.</b> Grupların Endokan kan düzeylerinin karşılaştırılması        | 24 |
| <b>Grafik 6.</b> Grupların Endokan tükürük düzeylerinin karşılaştırılması    | 24 |
| <b>Grafik 7.</b> Grupların Endostatin kan düzeylerinin karşılaştırılması     | 25 |
| <b>Grafik 8.</b> Grupların Endostatin tükürük düzeylerinin karşılaştırılması | 25 |
| <b>Grafik 9.</b> Grupların ALT düzeylerinin karşılaştırılması                | 26 |
| <b>Grafik 10.</b> Grupların AST düzeylerinin karşılaştırılması               | 26 |
| <b>Grafik 11.</b> Grupların Sodyum düzeylerinin karşılaştırılması            | 27 |
| <b>Grafik 12.</b> Grupların Potasyum düzeylerinin karşılaştırılması          | 27 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                                |                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>ADA</b>                     | : American Diabetes Association                 |
| <b>AKŞ</b>                     | : Açlık Kan Şekeri                              |
| <b>ALT</b>                     | : Alanin Aminotransferaz                        |
| <b>AST</b>                     | : Aspartat Aminotransferaz                      |
| <b>ICAM</b>                    | : Hücre Adezyon Molekülü                        |
| <b>DM</b>                      | : Diabetes Mellitus                             |
| <b>DKA</b>                     | : Diabetik Ketoasidoz                           |
| <b>DSÖ</b>                     | : Dünya Sağlık Örgütü                           |
| <b>ESM-1</b>                   | : Endotelial Hücre Spesifik Molekül-1 (Endokan) |
| <b>GAG</b>                     | : Glikozaminoglikan                             |
| <b>GALP</b>                    | : Galanin Like Peptid                           |
| <b>GDM</b>                     | : Gestasyonel Diyabetes Mellitus                |
| <b>GMAP</b>                    | : Galanin-Message Associated Peptid             |
| <b>GFR</b>                     | : Glomerular Filtration Rate                    |
| <b>HbA1c</b>                   | : Hemoglobin A1c                                |
| <b>HHD</b>                     | : Hiperozmolar Hiperglisemik Durum              |
| <b>HT</b>                      | : Hipertansiyon                                 |
| <b>IDF</b>                     | : Uluslararası Diyabet Federasyonu              |
| <b>K</b>                       | : Potasyum                                      |
| <b>KAH</b>                     | : Koroner Arter Hastalığı                       |
| <b>KVH</b>                     | : Kardiyovasküler Hastalıklar                   |
| <b>LA</b>                      | : Laktik Asidoz                                 |
| <b>KBY</b>                     | : Kronik Böbrek Yetmezliği                      |
| <b>M.S</b>                     | : Milattan Sonra                                |
| <b>MMP</b>                     | : Matriks Metalloproteinaz                      |
| <b>MODY</b>                    | : Maturity-onset Diabetes of the Young          |
| <b>Na</b>                      | : Sodyum                                        |
| <b>OGTT</b>                    | : Oral Glukoz Tolerans Testi                    |
| <b>PGDM</b>                    | : Pregestasyonel Diabetes Mellitus              |
| <b>PURE</b>                    | : The prospective Urban Rural Epidemiology      |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör Nekrozis Faktör - alfa                  |

**Tip 1 DM** : Diabetes Mellitus Tip 1  
**TİP 2 DM** : Diabetes Mellitus Tip 2  
**TURDEP** : Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışmaları  
**VEGF** : Vasküler Endotelyal Growt Faktör



## 1. GİRİŞ

### 1.1. Diabetes Mellitus

#### 1.1.1. Diabetes Mellitus Tarihçesi

Diabetes Mellitus (DM) tarihi çok eski olup antik çağlara kadar uzanmaktadır. M.Ö. 1500 yılında yazılmış mısır papiruslarında DM'tan bahsedilmiş olup bu papiruslar DM'un yazılı olarak geçtiği ilk kaynaklardır. Bu kaynaklarda sık idrara çıkmadan bahsedilmektedir. M.S. 30 yılında Aulus Cornelius Celsus DM'un klinik tanımlanmasını yapmıştır. Karıncaların DM'lu hastaların idrarına yöneldiğini M.S. 400-500 yılları arasında yaşamış Hindistanlı doktorlar Sushruta ve Charaka tarafından gözlemlenmiştir (1). Diabetes ve Mellitus kelimeleri yunanca kökenli olup sırasıyla akıp gitme ve bal kadar tatlı anlamlarına gelmektedirler. Anadolu'da DM terimi ilk kez Kapadokya yöresinde yaşamış Arateus tarafından M.S. 200 yıllarında kullanılmıştır. Areteus DM'u çok susama, kilo kaybı ve sık idrara çıkma olarak tariflemiştir (2).

#### 1.1.2. Diabetes Mellitus Tanımı ve Tipleri

Diabetes mellitus, insulin salınımının ve/veya insülinin hormonal etkisine karşı oluşan doku cevabının kusuru sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozulmalara sebep olan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır (3).

Diabetes mellitus ile alakalı olarak kan glukoz düzeyi yüksekliği sonucu zamanla diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan retinopati, nefropati ve nöropatiye neden olurken kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonlarda gelişir (4).

American Diabetes Association (ADA) 2008 klavuzuna göre diyabetin en basit tanısı açlık glisemisinin venöz kanda plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl ve daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/dl' nin üstünde olması ve poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabetik semptomların oluşu ile de tanı koyulabilir (3-5).

ADA diabetes mellitusu 4 grub olarak sınıflandırmıştır bunlar ;

- 1) Tip-1 DM,
- 3) Gestasyonel diabetes mellitus (GDM),
- 4) Diğer spesifik diyabet tipleri altında toplanmış diyabet çeşitleri,
- 5) Tip-2 DM

TEMD Kılavuzu, 2018, Bu sınıflamaya göre DM, öncelikle primer tip 1 diyabet (Tip 1 DM), tip 2 diyabet (Tip 2 DM), gestasyonel diyabet (GDM) ve sekonder (spesifik diyabet tipleri) olarak iki gruba ayrılarak incelenmektedir. Tip 1 ve Tip 2 diyabet, başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri ile klinik olarak heterojen hastalıklardır (6).

**Tablo 1.** Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

| Primer diyabet    | Sekonder diyabet (spesifik diyabet tipleri)                      |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1. Tip 1 DM       | - $\beta$ - hücre fonksiyonlarında genetik defekt (monogenik DM) |
| 2. Tip 2 DM       | - İnsülin etkisinde genetik defekt                               |
| 3. Gestasyonel DM | - Ekzokrin pankreas hastalıkları                                 |
|                   | - Endokrinopatiler                                               |
|                   | - İlaçlar / kimyasal ajanlar                                     |
|                   | - İmmünolojik nadir DM tipleri                                   |
|                   | - Diyabetle ilişkili genetik sendromlar                          |
|                   | - Enfeksiyonlar                                                  |

#### 1.1.2.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, doğumda normal  $\beta$  hücre kitlesine sahip genetik yatkınlığı olan kişilerde zamanla gelişen  $\beta$  hücre kaybı ile izlenen bir durumdur. Bu tipte hastaların %90'ında otoimmün (Tip1A), %10'unda ise otoimmün olmayan (Tip1B)  $\beta$  hücre yıkımı vardır (7). Bu hastalığın klinik bulgularının başlamasının nedeni insülin sekresyonundaki ani düşüştür. Normalde beslenme sonrası insülin salınımı hormonal, nöral ve kan şekereye bağlı mekanizmalarla kontrol edilmektedir. İnsülin salınımı postprandial anabolik fazda artar, katabolik fazda ise azalır. Ancak normalde de minimal, bazal seviyede insülin salınımı her zaman mevcuttur. İnsülin salınımındaki progressif yetmezlikte öncelikle, postprandial hiperglisemi tablosu ile kendini gösterir. Sonraki süreçte insülin yetmezliğinin derinleşmesi ile aşırı endojen glukoz üretimi ve açlık hiperglisemisi görülmeye başlar (8, 9). Etiyolojisinde cinsiyet, yaş, etnik köken, genetik özellikleri ve çevresel etmenler rol oynar (10). Tüm yaş gruplarında görülebilmesine rağmen çoğunlukla çocukluk yaş grubunda tanımlanmıştır (11).



### **1.1.2.2 Gestasyonel Diabetes Mellitus**

İlk kez gebelikte ortaya çıkan ve gebelik süresince devam eden hiperglisemi ‘gestasyonel diabetes mellitus’ (GDM) olarak adlandırılırken: Tip 1 veya Tip 2 diabetes mellitus bir kadında gebelik hali ‘pregestasyonel diabetes mellitus’ (PGDM) olarak tanımlanır (12).

GDM için epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olsa da risk faktörleri şu şekildedir: aşırı kilo kaybı, obezite, aşırı gebelik ağırlığı artışı, batı diyeti, etnik köken, genetik polimorfizm, ileri anne yaşı, intrauterin ortam (düşük veya yüksek doğum ağırlığı), gebenin aile ve kişisel geçmişi ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi insülin direnci oluşturan durumlardır (13).

Artan obezite prevalansının ve ilerleyen anne yaşının bir sonucu olarak, GDM insidansı dünya çapında artmakta ve halk sağlığı sistemi için büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır (14).

### **1.1.2.3 Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus Tipleri**

Bazı hastalık durumlarında ve genetik defektlerin neden olduğu 3 major diyabet grubu dışında kalanlar bu başlık altında toplanmışlardır. Bu diyabet tipine en fazla neden olan hastalıklar:  $\beta$ -hücre fonksiyonlarında genetik defektler, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, bazı endokrinopatilere bağlı gelişen diyabet, İlaçlar / kimyasal ajanların neden olduğu diyabet, immünolojik nadir diyabet tipleri ve enfeksiyonlara bağlı gelişen diyabet olarak sıralanabilir.

MODY, beta hücre fonksiyonunda bozulma sonucunda erken yaşta gelişen diyabet olarak bilinen ‘maturity-onset diabetes of the young (MODY)’olarak isimlendirilen diyabet tipidir. Monogenetik bir hastalıktır. İnsülinin salınımında bozulma mevcut olup etkisinde defekt yoktur (15). En sık görülen tipinde 12. Kromozom üzerindeki hepatosit nükleer faktör-1 $\alpha$  isimli transkripsiyon faktörünün mutasyonu sonucu gelişen MODY3’tür. Bu hastalarda şiddetli hiperglisemi gelişir ve bu genellikle puberteden sonra görülür.

Pankreasın sentez ve salgılama fonksiyonlarını etkileyen her hastalık veya durum diyabete neden olabilir. Pankreas adenokarsinomları pankreasın tamamını etkilememesine rağmen diyabet gelişimine neden olabilir (16). Ayrıca diğer

endokrinopatiler (akromegali, cushing sendromu, glukagonoma, hipertiroidi gibi) daha öncesinde insülin sekresyonunda defekt olan bireylerde diyabete yol açabilir.

#### **1.1.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus**

Tip 2 DM, azalmış insülin salınımı, insülin direnci yada her ikisinin birlikteliği sonucu, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden hastalıktır. Önceleri “insüline bağımlı olmayan diyabet” veya “erişkin başlangıçlı diyabet” şeklinde adlandırılan Tip 2 DM, diyabet hastalarının büyük bölümünü (%90-95) oluşturmaktadır. Genetik, çevresel ve davranışsal risk faktörleri arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. Değişen yaşam tarzı, artan obezite, sedanter yaşam, işlenmiş gıdalar ve şeker içerikli içeceklerin fazlaca tüketilmesi Tip 2 DM hastalarının son zamanlarda ciddi şekilde artışına yol açmaktadır. Tip 2 DM hastalarında hiperglisemi yavaş yavaş geliştiğinden ve semptomlarının ortaya çıkması için gereken ciddi düzeyde hiperglisemi gelişmediğinden tanı konulması genelde gecikmektedir (17, 18).

##### **1.1.2.4.1 Tip 2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ nün 2016 verilerine göre tüm dünyada ölümlerin %2,8’ine sebep olan diyabet dünya genelindeki ölümlerin 7. en sık nedenidir (19). Obezite en önemli risk faktörü olup son zamanlarda dünya genelinde obezite oranının artması paralelinde diyabet tanısı alan hasta sayısında da ciddi artışa yol açmıştır. Ayrıca yeni yaşam koşullarında sedanter yaşamın artması, çevresel faktörler, sağlıksız ve dengesiz beslenme, kentleşme Tip 2 DM prevalasında ciddi artışa yol açmıştır. Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF) 2019 verilerine göre tüm dünyada 463 milyon diyabet hastası mevcuttur (20). 2030 yılına kadar gelişmekte olan ülkelerde diyabetli yetişkin sayısında %70, gelişmiş ülkelerde %20 artış tahmin edilirken, dünya genelinde 2045 yılına kadar diyabet tanısı alan yetişkin sayısının 700 milyonu bulması beklenmektedir (21, 22).

Türkiye’de ise yapılan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışmalarının (TURDEP-I) 2002 yılında yapılanında Tip 2 DM prevalansı %7,2 bozulmuş glukoz prevalansı ise %6,7 olarak izlenmiştir. Tespit edilen hastalarda ise yeni tanı oranı %32,3 olarak tespit edilmiş olup vakaların %67,7 si bilinen DM tanısı olan hastalardı (23). 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ise Tip 2 DM prevalansı %13,2 bulunmuş, yeni

tespit edilen vaka oranı %45,5 olarak belirlenmiştir. The prospective Urban Rural Epidemiology (PURE ) tarafından 2018 yılında yapılan Türkiye’de diyabet araştırmasında diyabet prevalansının %21’e kadar yükseldiği tespit edilmiştir (24).

#### **1.1.2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi**

Tip 2 DM patofizyolojisinde başlıca insüline karşı periferik dokularda ve organlarda gelişen direnç, insülin sekresyonunun azalması ve inkretin hormon yetersizliği rol oynar. İnsülin direnci en çok kas ve yağ dokuda olmak üzere post-reseptör düzeyde olup glukoz uptake azalmıştır. İncretinler gastrointestinal sistemde bulunan özelleşmiş hücrelerden salınan ve insülin sekresyonunu uyaran hormonlardır. Bu hormonlar postprandial dönemde insülin sekresyonunun yaklaşık %65’inden sorumludurlar ayrıca glukagon hormonunun salgılanmasını baskılayarak glukoz düzeyinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (25). Tip 2 DM’ta kalıtım Tip 1 DM’sa göre daha önemlidir. Hastaların çoğunluğunda aile öyküsü bulunması, çift yumurta ikizlerinde prevalansın %60-90 düzeyinde tespit edilmesi ve bazı etnik gruplarda daha fazla görülmesi bu durumu desteklemektedir (26). Pankreas gelişiminde, insülinin kimyasal yapısı, üretimini, sekresyonunu, reseptörleri ve insülinin hedef dokuda etkisini düzenleyen çok sayıda genetik bozukluk bulunmuştur (27). Tip 2 DM ta birçok gen defekti olup poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Tip 2 DM patogenezinde ayrıca çevresel etkenlerde son derece önemli yer tutmaktadır bunların başında obezite ve fiziksel inaktivite gelmektedir. Son yıllarda tanı almış diyabet hastalarında obezite oranı %80 civarındadır. Obez kişilerde kanda artan serbest yağ asitleri glukoz düzenlenmesinde önemli yer tutan kas ve karaciğerde birikerek lipotoksisite oluşturarak insülin direnci gelişmesine katkı vermektedir. Ayrıca artan yağ dokusundan salınan monosit kemoatraktan protein-1, interlökin, leptin gibi adipositokinlerin sentezinde ve salınımında artış olur. Bu artan sitokinlerin etkileri ile inflamasyonun öncü hücreleri olan makrofajlar aktifleşir ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi lokal ve sistemik inflamatuvar etkileri olan faktörler salgılanmaktadırlar. Bunların sonucunda gelişen inflamasyon insülin direnci ve beta hücrelerinde yıkıma ve disfonksiyona yol açarak Tip 2 DM gelişimine katkı sağlamaktadır (28). Otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda obez olup ancak diyabetik olmayan kişilerde pankreas beta hücrelerinde artış gözlenirken, obez diyabetik

kişilerde beta hücrelerinin azaldığı gözlenmiştir (29). Bu durumun, insülin direncine karşı adaptif bir yanıt olarak beta hücrelerinde hiperplazi ve daha fazla insülin salgılayarak kan şeker düzeyini normal sınırlarda tutacak bir kompanzasyon mekanizması olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci olan tüm bireylerde hiperglisemi görülmemesinin nedeni bu mekanizmalar olduğu düşünülmektedir.

#### **1.1.2.4.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri**

Semptomatik hastalarda yapılan ve en az iki ölçümde AKŞ düzeyinin  $\geq 126$  mg/dl, günün herhangi bir saatinde ölçülen kan şekeri  $\geq 200$  mg/dl, 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında 2. saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl ve HbA1c  $\geq \% 6,5$  olması ile DM tanısı konur.

Diyabet semptomları olan susuzluk, çok su içme, sık sık idrara çıkma, kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar ve daha ciddi vakalarda koma varlığında tek bir yüksek plazma glukoz değeri diyabet tanısını kesinleştirmede yeterlidir (30, 31).

HbA1c ölçümünün, öncesinde açlık, tokluk gibi hazırlık gerektirmemesi ve günün herhangi bir saatinde ölçüm yapılabilmesi gibi yönleriyle plazma glukoz ölçümüne göre daha avantajlıdır. Ancak HbA1c ölçümleri, eritrosit yaşam süresinin kısaldığı (B12 eksikliği, folat eksikliği, Fe eksikliği anemisi, hemolitik anemi vs.) durumlarda, hemoglobinopatilerde, hemodiyaliz hastalarında, eritropoetin kullanımında, gebelik, yakın zamanda kan transfüzyonu yapılmış olan hastalarda veya kanama geçirilmesi gibi durumlarda yanlış sonuçlar verebilir. Bu gibi durumlarda diyabet tanısı plazma glukoz düzeyine göre konulmalıdır (32, 33).

#### **1.1.3. Diabetes Mellitus Komplikasyonları**

Diyabetik hastalarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler sonucunda doku ve organlarda hasar oluşur. Türkiye verilerinin de dahil edildiği Discover çalışmasında mikrovasküler komplikasyon prevalansı %18,8, makrovasküler komplikasyon prevalansı ise %12,7 olarak bildirilmiştir (34).

Diyabet komplikasyonlarını akut ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırabiliriz (Tablo 3). Diyabetin özellikle akut komplikasyonları oldukça mortal seyredebileceğinden erken tanı, takip ve tedavi edilmeleri en az diyabetin kendisi kadar önem arz etmektedir. Tip 2 DM komplikasyonlarının gelişiminde en önemli faktör diyabet yaşıdır (35).

**Tablo 2.** Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları

| <b>Akut (Metabolik) Komplikasyonlar</b>                                                                                  | <b>Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. Hipoglisemi<br>II. Laktik asidoz (LA)<br>III. Diabetik ketoasidoz (DKA)<br>IV. Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) | <b>I. Mikrovasküler komplikasyonlar</b><br>a) Diyabetik nefropati<br>b) Diyabetik retinopati<br>c) Diyabetik nöropati<br><b>II. Makrovasküler komplikasyonlar</b><br>a) Kardiyovasküler hastalıklar<br>b) Serebrovasküler hastalıklar<br>c) Periferik vasküler hastalıklar<br><b>III. Diğer kronik komplikasyonlar</b><br>a) Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)<br>b) Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)<br>c) Enfeksiyöz<br>d) Katarakt<br>e) Glokom |

#### 1.1.3.1 Akut Komplikasyonlar

**Hipoglisemi:** İnsulin tedavisi gören diyabetik hastalarda en fazla görülen akut komplikasyondur. Genelde insülin dozunun fazla gelmesinin yanı sıra, öğün atlanması ve ek kalori almadan aşırı egzersiz sonucu gelişir. Kan şekeri 54 mg/dl'nin altına düştüğünde hipoglisemi ve otonom sinir sisteminin uyarılması sonucu semptomlar gelişmeye başlar. Bu semptomlar terleme, titreme, taşikardi, çarpıntı, bulantı gibi belirtilerdir. 50 mg/dl'nin altında semptomlar derinleşmeye başlar ve irritabilite, görme bozulması, konuşmada güçleşme, konfüzyon gibi nöroglükopenik belirtiler ortaya çıkar.

**Laktik Asidoz:** Diyabet dışında başka kronik hastalığı veya vücudun glikoz regülasyonunu bozacak durumu olanlarda görülen kan laktik asit konsantrasyonunun arttığı, buna bağlı olarak artmış anyon açıklı asidoz durumudur. Vücudun ihtiyacı olan oksijenin dokulara sağlanamadığı veya kullanımının yetersiz olduğu durumlarda ortaya çıkar. Tanı için kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde 0.4-1.2 mmol/l) ve pH <7.30 olmalıdır. Tedavisi yoğun bakım koşullarında yapılır ve en önemli adım altta yatan hatalığın tespiti ve tedavisidir. 48 saat içerisinde laktat düzeyinin 3 mmol/L altına indirilmesi hedeflenir (36).

**Hiperozmolar hiperglisemik durum:** Sinsi ve yavaş gelişen bir komplikasyondur. Ketonemi yoktur ancak ağır bir hiperglisemi tablosuna dehidrasyon ile birlikte hiperosmolarite eşlik eder. Diyabet nedeni ile hastanede yatan hastaların %1 kadarında gelişir. Genelde daha ileri yaşlarda ve komorbiditeleri fazla olan diyabet

hastalarında görülmesinden dolayı ağır seyreden bir durumdur ve mortalitesi yüksektir. Ana tedavi diyabetik ketoasidoza benzer olup hastalara havayolu desteği, nazogastrik aspirasyon gibi ek işlemler gerekebilir (37).

**Diyabetik ketoasidoz:** İnsülin dozunun eksikliğinde veya kontrregülatuar hormonlar olan glukagon, katekolamin, büyüme hormonu ve kortizol gibi hormonların artışı sonucu görülür. Glukoneogenez ve glikojenoliz yollarının artması karaciğerde keton cisimciklerinin artmış üretimi ve kas ile yağ dokusundan serbest yağ asitleri ve aminoasit salımına neden olur. Serbest yağ asitlerinin salınımı adipositlerdeki lipoliz sonucudur. En sık bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomlar eşlik eder. İdrarda keton pozitifliği ile pH < 7.30 ve kan glukozu > 250 olması ile tanı konur.

### **1.1.3.2 Kronik Komplikasyonlar**

#### **I. Mikrovasküler komplikasyonlar:**

##### **a) Diyabetik nefropati:**

İntraglomerüler arteriollerin hasarına bağlı ortaya çıkar. Genelde uzun süreli diyabet hastalarında ortaya çıkar ve son döneme kadar belirti vermediğinden tarama oldukça önemlidir. Ülkemizde son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. Kliniğinde hipertansiyon, ödem, proteinüri bulunur. Tip 2 DM hastalarında tanı anından itibaren yılda bir kez eGFR ve idrar albümin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması önerilmektedir. Tanıda altın standart böbrek tru-cut biyopsi ile patolojik tanıdır (38).

##### **b) Diyabetik retinopati:**

Diyabetik hastalarda körlük riski normal popülasyona göre 25 kat daha fazladır. İki evrede görülür. İlk evre nonproliferatif retinopati evresidir. Genelde hastalığın ilk 10 yılında veya ikinci 10'luk diliminin erken döneminde gelişir. Retinada vasküler mikroanevrizmalar, leke şeklinde kanamalar ve yumuşak exuda ile karakterizedir. Bu evrede gelişen retinal vasküler permeabilite artışı, retinal perisit hücrelerinde kayıp, retinal kan akımında değişiklikler ve anormal vaskülarizasyon sonucu retinal iskemi gelişebilir. İkinci evre olan proliferatif evrede : meydana gelmiş olan retinal hipoksiye cevap olarak neovaskülarizasyon gelişir (39).

### c) Diyabetik nöropati:

Hem myelinsiz hem de myelinli sinir liflerini tutarak: polinöropati, mononöropati ve otonom nöropati sonucu gelişen yavaş seyirli ağır bir diyabet komplikasyonudur. Uzun süredir diyabet tanısı olan tedavi ve diyetine dikkat etmeyen hasta grubunda daha fazla görülür. En çok alt ekstremiteler olmak üzere vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Alt ekstremiteleri tutması sonucu gelişen distal-simetrik duysal polinöropati formuna infeksiyon ve iskeminin eşlik etmesi sonucu oluşan diyabetik ayak, ayak amputasyonunun en önemli nedenidir (40).

### II. Makrovasküler komplikasyonlar :

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları başlıca kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığıdır. Bunlar hızlanmış ateroskleroza sekonder olarak gelişirler ve diyabetin en önemli mortalite sebepleridir (41). Diyabet hastalarında duysal ve otonom nöropati nedeniyle sessiz miyokard enfarktüs sık olarak görülürken genellikle komplikasyonlu seyreder, ayrıca kalp yetmezliği ile çok sık birliktelik gösterir. Senkop, ani ölüm, aritmiler ve perioperatif risk artışı gibi durumlar diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucu gelişirler. Tip 2 DM'ta non-diyabetiklere göre kardiyovasküler hastalık gelişme riski 2-4 kat artmıştır. Bu hastalarda ölüm nedeni %60-75 makrovasküler komplikasyonlardır (42).

## 1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Peptid Yapılı Moleküller

### 1.2.1. C-Peptid

C-peptid, molekül ağırlığı 2751,8 g/mol olan, 31 amino asitten oluşan peptid yapılı bir moleküldür. Pankreasın Langerhans adacıklarında yer alan  $\beta$ - hücrelerinde insülin biyosentezi sırasında üretilir ve insülin hormonunun zincirlerini birbirine bağlayarak proinsülin formunu oluşturan önemli bir bileşendir (43). İnsülin ile beraber  $\beta$  hücrelerinden eşit miktarda salınmasına rağmen insüline göre dolaşımda daha uzun yarı ömre sahiptir. Sağlıklı bireylerde insülin ve c-peptid eşit oranda dolaşımda bulunurken, diyabet hastalarında ikisi de aynı oranda azalır (44). Son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki c-peptid  $\beta$  hücrelerinin önemli bir biyobelirtecidir. Aynı zamanda bir çok hücre üzerinde önemli fizyolojik görevleri vardır (45). İnsanlarda bulunan c-peptid yapısı bulunduktan sonra diyabet hastalarının klinik takiplerinde kan-

idrar c-peptid seviyeleri gözlenmeye çalışılmıştır (46). Tip 2 DM'un erken dönemlerinde aynı insülinde olduğu gibi yüksek seviyelerde seyrettiği görülmüştür. Diyabetli hastaların tedavisinde insülinin yanında c-peptid verilmesinin faydalı olduğu: insülinin hiperglisemiye düzeltirken c-peptid mikrovasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etki ettiği görülmüştür (44).

### **1.2.2. Galanin**

Hipotalamusta sentezi yapılan ve salgılanan nöropeptidlerin anabolik ve katabolik mekanizmalara etki ederek enerji dengesinin ana bileşenlerini yani metabolik hızı, gıda alımını, vücut ağırlığını ve vücut sıcaklığını etkilediği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (47, 48). Bu nöropeptitlerin sentezi, salgılanması veya etkisinde oluşan bozukluklar sonucunda ciddi metabolik hastalıklar oluşmaktadır (49).

Galanin molekülü ilk kez 1983 yılında domuz bağırsağında keşfedilmiştir. 29 aminoasitten oluşan galanin, galaninerjik sistemin temel nöropeptididir. Galaninerjik sistem, nörotransmisyon ve nöromodülasyon dahil spesifik sinyalizasyon sistemlerinden biridir (50). Bugün galanin ailesinde galanin, galanin like peptid (GALP), galanin-message associated peptid (GMAP) ve alarin yer alır. Galanin pankreas adacık hücrelerinden ve pankreas sinirlerinden izole edilmiştir (51). Galaninin üç reseptör alt tipini kodlamak için  $\beta$  hücreleri mRNA içerir. Galaninin pankreas üzerindeki etki mekanizması oldukça karışıktır (52). Başta fare, sıçanlar ve köpekler olmak üzere pek çok türde galanin insülin sekresyonunu inhibe eder (53-57). Birçok çalışmadan galaninin, adacık hücrelerinde sempatik sinirlerle olan insülin sekresyonunu inhibe eden bir nörotransmitter olduğunu göstermiş ancak türler arasında farklılık olduğundan bu konuda net bir yargıya varılamamıştır (58). Obezite, Tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel diyabeti olan erişkin hastalarda daha yüksek plazma galanin konsantrasyonları ölçülmüştür (59-62). Ayrıca farklı çalışmalarda galanin nöropeptidinin, dokularda ki insülin duyarlılığını artırarak glukoz ve insülin homeostazının düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermiştir (63-67).

### **1.2.3. Alarin**

Alarin de, galanin, galanin like peptid (GALP) ve galanin-message associated peptid (GMAP) gibi galanin peptid ailesinin bir üyesidir (21-26). Alarin, GALP geninin alternatif bir transkripti olarak bulunmuştur. Alarinin etki ettiği reseptörler



aydınlatılamamış olup bilinmeyen spesifik aların reseptörleri aracılık ediyor gibi görünmektedir. Aların ile galanın arasında homoloji yoktur ve bilinen galanın reseptörlerinin hiç birisi için alanın ile galanın rekabet etmemektedir (68). Enerji dengesinin sağlanmasında (metabolik hız, termoregülasyon, gıda alımı) potansiyel rolü olduğu düşünülen alarının farelerin belirli beyin bölgelerinde, immünreaktivitesi artar. 2014 yılında ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada Tip 2 DM ratlarda santral aların uygulamasının yağ hücrelerinde glukoz alımı ve insülin direnci üzerinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Santral alarının projektif sistemin antidiyabetik rolünü anlamamıza katkı sağlamış ve aların reseptörlerinin Tip 2 DM için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini öne sürülmüştür (69).

#### **1.2.4. Amilin**

Amilin, diğer bilinen isimleriyle *adacık amiloid polipeptidi* veya *diyabet ilişkili peptid* 89 aminoasitlik prekürsörden sentezlenen 37 aminoasitlik hormondur (70). Amilin pankreas  $\beta$  hücrelerinde depolanır ve insülin ile birlikte salgılanır (71). İnsülin ve amilin seviyeleri birlikte yükselir ve düşer. Dolaşımdaki besinlerin düzenlenmesinde amilin ile insülinin tamamlayıcı rolleri vardır. Amilin Tip 1 DM ve insülin bağımlı Tip 2 DM de eksiktir (72). Postprandiyel dönemde pankreas beta hücresinden salgılanan amilin, beyin sapındaki spesifik reseptörleri uyarır. Bu uyarılma sonucunda pankreastan glukagon salgısı baskılanır, gıda alımı azalır ve mide boşalması yavaşlar. Tüm bunların sonucunda plazma glukoz seviyeleri düşer, uzun dönemde kilo verilmesiyle sonuçlanır (73). Proteinazlar tarafından katabolizması yapılamayan masif amilin, adacık  $\beta$  hücrelerinde adacık amiloid olarak bilinmektedir (74). Adacık amiloid birikimleri ve hiperglisemi Tip 2 DM hastalarında  $\beta$  hücre kaybının artmasına neden olmaktadır (75-77). Bu etki amiloidin hücrel apoptozisi artırarak diyabet gelişimine katkı sağlamaktadır (78-81). Adacık amiloidin neden olduğu oksidatif stres beta hücre apoptozisini hızlandırmaktadır (82, 83).

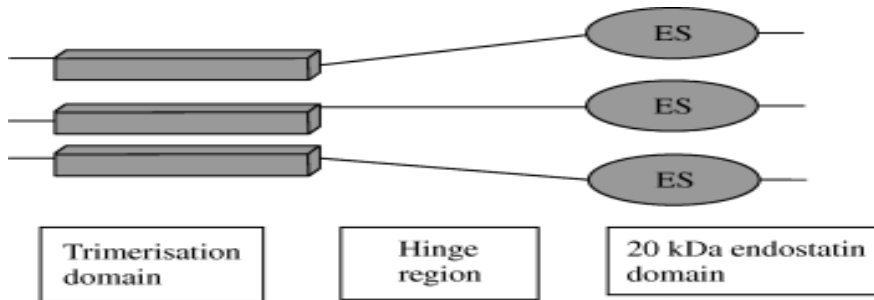
#### **1.2.5. Adipokinler**

Yağ dokusunun vücut metabolizması düzenlenmesinde çok önemli işlevleri bulunur. Enerji depolama, fiziksel koruma sağlama, termogenez, yağda eriyen vitaminleri depolama görevlerinin yanında bir çok peptid yapılı molekül salgılar. Salgıladığı bu peptid yapılı moleküllere adipokinler ismi verilir ve biyoaktif

moleküllerdir. Otokrin ve parakrin etkilerinin yanında adipokinler sistemik dolaşıma geçerek birden fazla metabolik olayda etkinlik gösterirler (84, 85). Adipokinler leptin, IL-6, PAI-1(plazminohen aktivator inhibitör), anjiotensinojen, TNF-  $\alpha$ , adipsin gibi proinflamatuvar sitokinler/kemokinler ve antiinflamatuvar etkili adiponektinden oluşmaktadır (86). Bunların insülin direnci, glukoz ve yağ metabolizması, yağ asidi oksidasyonu, kilo kontrolü, yeme davranışı, enerji dengesi, damar tonusu ve pıhtılaşma, enerji dengesi gibi birçok metabolizmada rolleri vardır. İnsanlarda plazma adiponektin seviyeleri ile adipozite, Tip 2 DM, insülin direnci ve metabolik sendromlar arasında negatif bir ilişki varken, insülin duyarlılığı ile pozitif bir ilişki vardır.

### 1.3. Endostatin

İlk olarak O'Reilly ve arkadaşları tarafından fare hemanjioendotelyoma hücrelerinden izole edilen endostatin, kollajen tip XVIII'in karboksi terminalinden elde edilen 20-kDa molekül ağırlığında bir bileşendir. Endotelial hücrelerin çoğalmasını ve migrasyonunu önler (87). Kollajen tip XVIII bazal membranlarda, hücre dışı matrikste ve özellikle karaciğerde yoğun olarak bulunur. İn vitro ortamlarda L-katepsin ve elastaz gibi proteinazlar aracılığı ile kollajen tip XVIII'den elde edilen endostatinin, in vivo ortamlardaki elde edilme mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (88). Endotel hücrelerinin üzerinde direkt etki ile proliferasyonu önleyici olmasının yanı sıra endostatin anjiogenezide önlemektedir. Bu etkisini vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) mRNA ekspresyonunu, VEGF sentez ve sekresyonunu azaltarak ya da VEGF KDR/Flk-1 reseptörleri ile etkileşip VEGF sinyal iletimini bozarak yapmaktadır (89, 90).



**Şekil 1.** Kollajen Tip XVIII NC1 bölgesinin yapısı ve endostatin: Endostatin diğer bölgelere proteinazlara duyarlı menteşe bölgesi ile bağlı durumda (91).

### 1.3.1. Endostatin Yapısı

Endostatin, Tip XVIII kollajenin trimerize olmuş c-terminalinin prolitikler aracılığıyla bölünmesi ile oluşmaktadır. Bu parçalanma sistein proteinaz grubu enzimlerden katepsin L, serin proteinaz, elastaz ve matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığı ile olabileceği gösterilmiştir. MMP'lar dışında da diğer proteazlar endostatinin hem oluşumunda hem de stabilitesini sağlamada görev alırlar (92, 93). Endostatin: heparan sülfat proteoglikan ve perlekan ile birlikte vasküler bazal membran hücrelerinde bulunur (94). Endostatinin yapısı ile ilgili çalışmalarda, endostatinin kompakt globüler yapıda, arjininden zengin heparin bağlama bölgesi içerdiği gösterilmiştir. Endostatinin N-terminalinde yer alan bir adet  $Zn^{+2}$  atomunun başlarda antianjiyogenik mekanizma için esansiyel olduğu düşünülmüş daha sonraları bunun fonksiyonel rolünün olmadığı sonraki çalışmalarda gösterilmiştir (95, 96). Yapısal ve işlevsel olarak endostatine benzer yapıda molekül bulunduran başka kollejen bileşiklerde keşfedilmiştir. Başlıcası kollajen tip XV'tir. Kollajen tip XV, kollajen tip XVIII'e yapısal olarak %70 oranında benzerlik gösterir. Endostatin benzeri fragmanı olup 22 kDA'luktur. Bu kollajenin NC-1 bölgesinin preteolitik fragmanının da endostatin gibi antianjiyogenik fonksiyonu vardır ancak endostatin kadar etkili değildir (96).

### 1.3.2. Endostatin Reseptörleri

Endostatin reseptörleri genellikle hücre yüzeyinde bulunur daha önceki çalışmalarda etkileşimde bulunduğu çok sayıda hücre yüzey proteini gösterilmiştir. Bunlardan başlıcaları  $\alpha 5\beta 1$ ,  $\alpha v\beta 3$ ,  $\alpha v\beta 5$ , glypican-1,4 gibi hücre adezyon ve migrasyonu ile ilişkili integrinlerdir (97). Özellikle bunlar arasından  $\alpha 5\beta 1$  proteini ile etkileşimi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada endostatin ile  $\alpha 5\beta 1$  arasındaki etkileşim bloke edilmiş ve bunun sonucunda endotel hücre göçü inhibisyonun kaybolduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda da  $\alpha 5\beta 1$  integrinin endostatinin fonksiyonel reseptör olduğu kanısına varılmıştır (98). Endostatinin bir başka bağlandığı molekül heparindir. Endostatinin arjinin rezidüsünde meydana gelen bir nokta mutasyonu sonucu heparine bağlanamadığı ve endostatinde fonksiyon kaybının olduğu bir başka çalışmada gösterilmiştir (99). Endostatinin düşük afinite ile endotel hücrelerinde eksprese edilen hücre yüzey heparan sülfat proteoglikanlarından

olan glypican-1 ve 4'e de bağlandığı bildirilmektedir. Endostatin glikozaminoglikanlar için de oldukça spesifik tanınma motiflerine sahip olduğu ve endostatinin hangi hücre spesifik yüzey proteoglikan türlerine bağlanacağı afinitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Endostatinin bir başka etkisi ise VEGFR-2'ye yarışmalı olarak bağlanarak reseptör aktivitesinde inhibisyon oluşturmaktadır (99, 100).

### **1.3.3 Endostatin Etki Mekanizması**

Endostatinin  $\alpha 5\beta 1$  integrine bağlanarak Ra ve Raf aracılı yolağı ve ERK1 yada p38 ileti yolağını bloke ettiği ve bunun sonucunda da endotel hücre migrasyonunu inhibe ettiği yapılan hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir (101). Endostatin iskeletinde aktin monomerleri yer alır. Reseptör ile etkileşim sonrası aktin monomerleri birbirlerinden ayrılır, hücre matriks etkileşiminin bozulmasına ve endotel hücre migrasyonunun inhibisyonuna neden olur. Tüm bunlara bağlı olarak anjiogeneze baskılanır (100-102, 103). Bu etkilerinin yanı sıra VEGF sentez ve sekresyonunu azaltarak ya da VEGFR-2 ile etkileşip VEGF sinyal iletimini bozarak da anjiogenezi ve tümör gelişimini önlemektedir (104). Ayrıca MMP-2, MMP-9, MMP-13 ve MT1-MMP gibi bazı matriks metalloproteinazların aktivasyonunu inhibe etmektedir. Özellikle de MMP-2 ile stabil kompleks oluşturup MMP-2'nin katalitik bölgesini maskeleyerek aktivitesini inhibe eder (98-105, 106). Endostatinin bunların yanında vücutta daha birçok işlevi bulunmaktadır. Bunlardan bazıları: erken cevap genleri, apoptozis inhibitörlerini düzenleyen genleri, hücre siklusu ilişkili genleri, mitojenik faktörleri, adezyon moleküllerini down regüle etmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda endostatinin fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) aracılı sinyal iletimini engellediği, apoptozisi uyardığı, cyclin-D1 promoter transkripsiyonel aktivitesini inhibe ederek hücre siklusunda G1/S geçişini inhibe ettiği gösterilmiştir. Özetlemek gerekirse endostatin mikrovasküler bölgede endotelde proanjiogenik aktivite ile ilişkili birçok sinyal yolağını inhibe eder bunların yanı sıra antianjiogenik genlerinde çoğunda upregülasyon sağlar (100).

### **1.3.4 Endostatinin Metabolik Hastalıklar ve Diyabetle İlişkisi**

Yapılan bir çalışmada endostatin düzeylerinin koroner arter hastalığı ve diyabeti olan hastalarda serum seviyelerinin arttığı görülmüştür. Bunun nedeninin kronik hastalığı olanlarda kollajen yıkım mekanizmalarının artması olarak

düşünülmüştür (107). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya çapında ölümlerin başta gelen nedenlerinden biridir. Bu yüzden risk faktörleri ve progresyonunda rol oynayan moleküller her zaman merak edilmekte ve araştırılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda endostatinin KVH belirlenmesinde ve prognozunun saptanmasında önemli bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (108).

Kronik böbrek yetmezliği diyabetik hastalarda gelişen önemli bir son dönem komplikasyondur. Genelde takibinde GFR ve albümin değerleri kullanılır. Son dönemde KBY ve endostatin ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda endostatin düzeylerinin KBY hastalarında yüksek olduğu görülmüştür. Endostatinin KBY patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (109).

Carlsson ve ark. Tip 2 DM hastalarında KBY gelişiminde endostatinin rolünü araştırmışlardır. Diyabetik nefropatisi olan ve daha diyabetik nefropati gelişmeyen Tip 2 DM hastalarının serum endostatin düzeyleri arasında fark tespit etmişlerdir. Bu sonuç ile Tip 2 DM hastalarında diyabetik nefropati gelişim açısından endostatinin takip olarak kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu kanısına varmışlardır (110).

#### **1.4. Endokan**

Proteoglikanlar, bir serin (veya nadiren bir treonin) kalıntısına kovalent olarak bağlanmış bir veya daha fazla glikozaminoglikan zincirine sahip polipeptitten oluşan karmaşık yapıda makromoleküllerdir. Proteoglikanların glikozaminoglikan (GAG) bölgesi biyokimyasal özelliklerinden sorumlu olup diğer moleküller ile etkileşen kısımdır (111).

Endokan, aktive damar endotel hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan, serumda ölçülebilen 50 kDa'lık bir dermatansülfat proteoglikandır. Küçük boyutu ve tek bir GAG zincire sahip olması onu diğer proteoglikanlardan ayırır. Ayrıca yapısındaki dermatansülfat zinciri daha kısa ve daha fazla sülfatlı disakkarit içeriğine sahiptir (112). Endokan molekülü ilk kez 1996 yılında Lassalle ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. 2001 yılından önce endotelyal hücre spesifik molekül-1 (ESM-1) olarak bilinen bu molekül 2001 sonrasında endokan olarak isimlendirilmiştir (111). Endokan, vasküler endotel hücreleri, bronşlar ve akciğer alt mukozal bezler ve böbrek distal tübüllerinin epitelyal hücrelerinden salgılanır. Endokan molekülü üç ekzon ve iki intron bölgesi içeren, beşinci kromozomun uzun kolunda yer alan

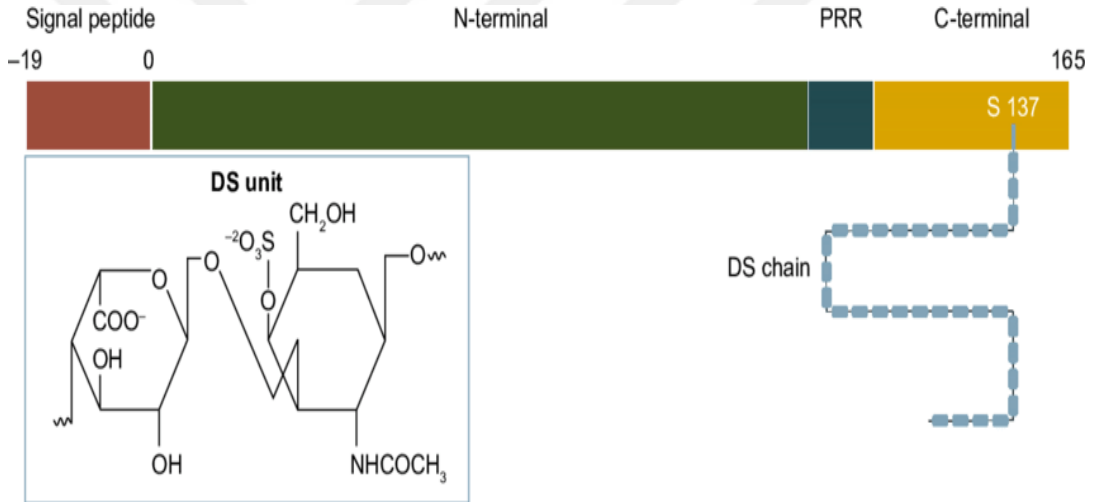
(5q11.2) ESM-1 geni tarafından kodlanmaktadır (113). Başlangıçta sadece vasküler endotel hücreleri ile ilişkili olduğu düşünülen endokanın sonraki çalışmalarda cilt mikrovasküler dokusu, pulmoner arterlerde ve koroner arterlerde de bulunduğu görülmüştür (111).

Endokanın hücre adezyonunu düzenleyici olarak endotel disfonksiyonunda ve enflamatuvar bozukluklarda rol aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (114). VEGF-A endotel geçirgenliğini tetikleyen reseptördür. Endokan VEGF-A reseptörünü etkileyerek endotel hücrelerine etki eder. Adezyon moleküllerinin aynı anda yeniden düzenlenmesini sağlar. Nötrofil ve monosit kemokin olan interlökin 8 ve monosit kemoatraktan protein 1'in salınmasına yol açar. Tüm bunlar endokanın aktifleşmiş damar endotelinde lökositlerin alımı, adezyonu ve göçü için gerekli substratı sağlayan bileşenlerin oluşmasını sağlar (115). Aterosklerozun patofizyolojisinde rol oynayan enflamasyon ve endotel bozuklukları gösterebilecek belirteçler önemlidir (116). Endokanında bu belirteçlerden biri olabileceği önemlidir. Lane ve ark. endotel disfonksiyonun KAH gelişiminde ilk lezyon olduğunu göstermişlerdir. Endokan düzeyi KAH'ın erken teşhisinde yararlı olabilir (117). Aynı zamanda ateroskleroz gelişiminde de ilk lezyon endotel disfonksiyonudur (118). Endokan ile daha önceden yapılan çalışmalarda serum endokan düzeyinin kronik hastalıklarda ve bazı metabolik hastalıklarda hastalığın ciddiyeti ve hastalığın progresyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (119). Kardiyovasküler hastalıklar için bir diğer risk olan hipertansiyon gelişiminde de endotel disfonksiyonun rol aldığına inanılmaktadır. Enflamatuvar aktivasyon ile endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasının HT'a yol açtığı düşünülmüyor. Bunlarla birlikte olması HT'lu hastalarda KAH gelişim olasılığını arttırmaktadır (120). Xiong ve ark. hipertansif KAH'lı hastalarda serum endokan seviyesinin arttığını göstermişlerdir (121). Bununla beraber endokan hipertansiflerde KAH'ın varlığı ve hastalığın ciddiyeti ile bağımsız olarak ilişkilidir (122). Endokanın ekspresyonu üzerinde birçok faktör ( sitokinler ve büyüme faktörü) rol oynar. IL-1, TNF-  $\alpha$  , Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2), Transformasyon Büyüme Faktörü-1 (TGF-1), VEGF-A'nın endokan ekspresyonunu in vitro olarak indüklediği, İnterferon-  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$  )'nın ise TNF-  $\alpha$  kaynaklı endokan upregülasyonunu baskıladığı görülmüştür (123). Endokan ekspresyonunun kontrolünde yer alan sinyal yolları yeterince bilinmemekle beraber endokan'ın VEGF aracılı indüksiyonunun sırasıyla PKC / NF B

ve PI3 K / AKT / FKHRL1 sinyal yolları ile pozitif ve negatif olarak düzenlendiği gösterilmiştir (124).

#### 1.4.1. Endokanın Yapısal Özellikleri

Endokanın molekül yapısı merkezinde bir protein çekirdeği ve buna kovalent olarak bağlanmış sakkarit bileşiklerinden oluşur. Protein çekirdeğin iki farklı bölgesi bulunur. İlk kısmı sisteinden zengindir ve 110 aminoasitten oluşan N-terminal ucudur, ikinci kısmı fenilalaninden zengin ve 55 aminoasitten oluşan C-terminal ucudur (125). 165 aminoasitten oluşan protein çekirdeğe post-translasyonel modifikasyon sonrası 137 nolu aminoasit olan serine 15-20 kDa ağırlığında bir dermatan/kondroitin sülfat glikan zincir kovalent bağlarla bağlanır (Şekil 2).



**Şekil 2.** Endokanın yapısı (DS, dermatan sülfat: PRR, fenilalaninden zengin bölge) (126)

Dolaşımda yer alan tüm endokan molekülleri glikozillenmişlerdir (112). Diğer ekstrasellüler proteoglikanlarla endokan molekülü benzerlik göstermez. Endokan daha çok fibrillin-1, laminin-  $\beta$ 2,  $\beta$ 2 integrin ve prokollejen-  $\alpha$ 2 ile homoloji gösterir. N-terminal bölgesi insülin benzeri büyüme faktörünü bağlayan molekül olan IGFBP ile %15-28 oranında aynıdır fakat bu benzerlik olmasına rağmen endokanın insülin benzeri büyüme faktörüne (IGF) bağlanma özelliği yoktur (112). Endokanın katabolizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bulunan bir katabolik yolak, sağlıklı deneklerde ve septik hastalarda serumda saptanabilen 14 kDa'luk ana kataboliti oluşturmakta ve nötrofil katapsin G tarafından degradasyon olmaktadır. Ayrıca

karaciğerde de metabolize olduğu düşünülmektedir (127). Endokan normal fizyolojik şartlarda sürekli sentezlenen ve salgılanan bir moleküldür. Sentez ve salgılanmasında bir çok faktör rol oynar. Sentezlenmesini artıran faktörler: TNF- $\alpha$ , VEGF(vasküler endotelyal büyüme faktörü), IL-1, glikozile serum albümini ve lipopolisakkaritler iken INF- $\gamma$  (interferon gama) ise sentez ve salgılanmasını azaltır (111).

#### **1.4.2. Endokan Fizyolojisi**

Endokan hücre proliferasyonu, adezyonu, migrasyonu ve neovaskülarizasyonunun düzenlenmesi gibi birçok moleküler etkileşimin olduğu olaylarda rol oynar. Bu çok yönlü işlevi sağlayan endokanın yapısında GAG zinciri ve protein çekirdeğinin birçok molekül ile etkileşmesinden kaynaklanır (128). Nötrofil, lenfosit ve monosit göçünde önemli rol oynayan önemli moleküllerden biri lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1(LFA-1)'dir. Bu molekül lökositlerden eksprese edilir ve enflamatuvar bölgelerde vasküler endotelyumda bulunan hücre adeyon moleküllerine (ICAM) bağlanır (129). Endokan, akut enfeksiyonlarda lökositlerin transmigrasyonunu başlatan lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1)'in intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'e bağlanmasını engeller. Bunun sonucunda lökositlerin migrasyonu ve perifere geçişi önlenir (130). Endokan hem sağlıklı hem de hasarlı dokularda yeni vasküler yapı oluşumunda görev alır. Büyüyen damar duvarlarında yer alan ve yeni damar gelişimi üzerinde uyarıcı etkisi bulunan özelleşmiş yapıdaki hücrelerde fazla miktarda bulunmaktadır (129). Endokan ekspresyonunun aynı zamanda: tümör neovaskülarizasyonu, arteryel yeniden biçimlenme, kök hücrelerin anjiojenik aktivasyonu durumlarında da arttığı gösterilmiştir (131).

#### **1.4.3 Endokanın Metabolik Hastalıklar ve Diyabetle İlişkisi**

Endokanın DM, KBY, akut koroner sendrom ve HT hastalarında yapılan bir çalışmada plazma endokan seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Tip 2 DM hastalarının kontrol grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksek serum endokan seviyelerine sahip olduğu ve diyabetin diyet, egzersiz ve medikal tedavi ile kontrol altına alınması ile endokan seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Yine mikroalbuminüri düzeyleri endokan artışı ile pozitif yönde korele çıkmıştır (132).



Diabetes Mellitus (DM) endotelyal hasarlanma için bir nedendir (133). Endokan düzeyleri Tip 2 DM'lu hastalarda yüksek oranda eksprese edilmiştir. STEMI'lu (ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü) stres hiperglisemisi olan hastalarda serum endokan düzeyi önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (134). Quive arkadaşlarının STEMI olan DM'lu hastalarda endokan düzeyinde anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir (135). Köse ve arkadaşları diyabeti olan akut koroner sendromlu hastalarda endotelyal disfonksiyonun yeni bir biyolojik belirteç olduğunu kanıtlamışlardır (133).



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız prospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran cinsiyet, yaş vb. demografik özellikleri benzer olan toplam 100 katılımcı: HbA1c'ye göre 4 gruba ayrılarak [Grup 1: % 5,7- 6,4 (n=20), Grup 2: % 6,5-8,4 (n=20), Grup 3: %8,5-9,9 (n=20) ve Grup 4: %10 ve üzeri (n=20)] dahil edilmiştir. Yine Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran öyküsünde diabetes mellitus tanısı olmayan, 20 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır.

Çalışma, araştırma grubundaki tüm katılımcılara çalışmanın amaçları anlatılıp katılmak isteyenlerin yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzası alınarak yapılmıştır. Poliklinik değerlendirmesinde tüm katılımcıların yaşı, özgeçmişi, kullandığı ilaçlar sorgulanıp fizik muayenesi yapılmıştır. Boy, kilo, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıp sonuçlar kayıt altına alınmıştır. BKİ= Kilo (kg)/boy<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>) formülüyle hesaplanmıştır. Normal poliklinik değerlendirmesinde rutin uygulanan biyokimyasal ve hormonal değerleri (açlık plazma glukozu, tam kan sayımı, lipid profili, üre, kreatinin, elektrolitler) incelenmiştir. Diğer biyokimyasal verilerine hasta dosyalarından arşiv taraması yapılarak ulaşılmıştır. Başvuru anında rutin tetkikler için alınan kana ek olarak, her katılımcıdan eş zamanlı 5 cc kan ve 1 cc tükürük numunesi alınmıştır. Kan örneği alımında proteaz inhibitörünü (aprotinin) içeren tüpler kullanılmıştır. Hemen ardından numuneler 4000 rpm'de 5 dakika santrifuj edilip elde edilen plazma ve süpernatant (tükürük) eppendorf tüplere aktararak çalışma gününe kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Plazma ve tükürük örneklerinde endokan ve endostatin düzeyleri, human Endostatin (Katalog no: E1712Hu) ve Endothelial cell-specific molecule 1 (ESM-1) (Katalog no: E3160Hu) kitleri Bioassay Technology Laboratory (Shanghai, CHINA) firmasından temin edildi. ELISA ölçümleri kitlerin kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında ChroMate, Mikroplate Reader P4300 cihazı (Awareness Technology Instruments, ABD) kullanılmıştır. MARI ELISA kitinin ölçüm aralığı (assay range) 10 pg/ml-3000pg/ml, minimum ölçülebilir düzeyi (sensitivity) 8.667 pg/ml idi. Ek olarak çalışmada kullanılan kitlerin Intra-Assay: CV değeri <10% iken Inter-Assay: CV değeri ise <12% idi.

Tükürük örneklerinde endokan ve endostatin ölçüm duyarlılığı Aydın tarafından tarif edilen yöntemle belirlenmiştir (136). Çalışmanın bütün aşamaları Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi İyi Klinik Uygulamaları kurullarına uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli idari izinler alınmıştır.

## **2.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

- 1) Klinik ve laboratuvar olarak tip 2 DM tanısı konulmuş olmak
- 2) 18-80 yaş aralığında olması
- 3) Gebe olmaması
- 4) Kanseri tanısı olmaması

## **2.3. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:**

- 1) Klinik ve laboratuvar olarak tip 2 DM tanısı konulmamış olmak
- 2) 18-80 yaş aralığı dışında olması
- 3) Gebe olmak
- 4) Kanseri tanısı olması

## **2.4. Kontrol Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

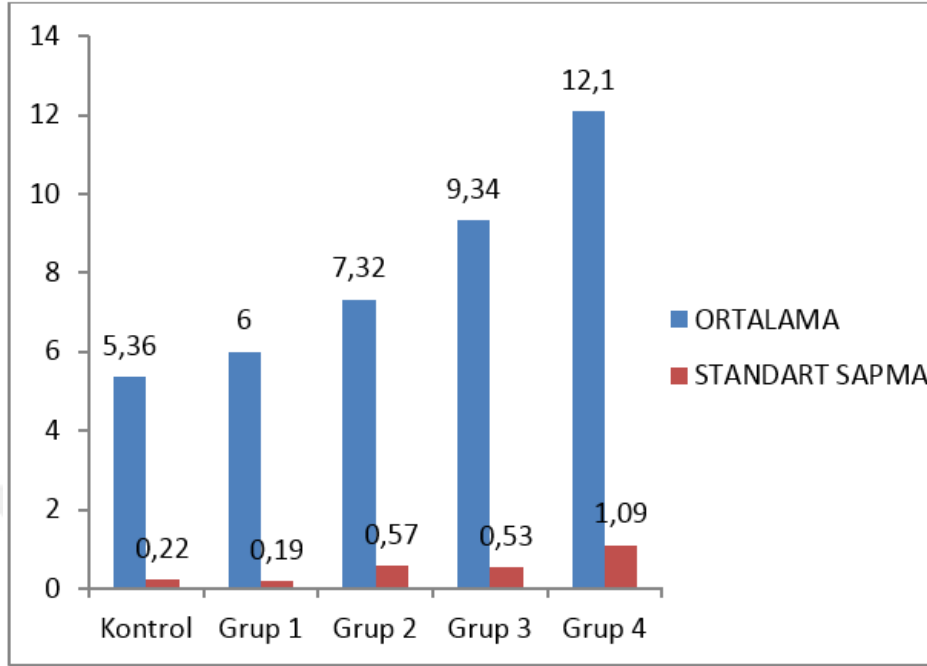
- 1) Klinik ve laboratuvar olarak tip 2 DM tanısı konulmamış olmak
- 2) 18-80 yaş aralığında olması
- 3) Gebe olmaması

## **2.5. Kontrol Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:**

- 1) Klinik ve laboratuvar olarak tip 2 DM tanısı konulmuş olmak
- 2) 18-80 yaş aralığında olması
- 3) Gebe olmak

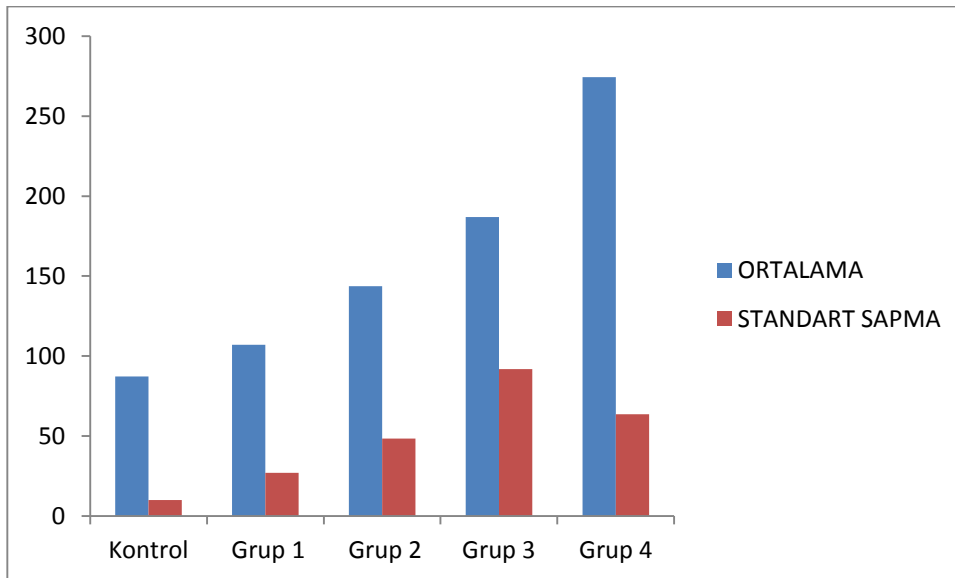
İstatistiksel analizlerin yapılmasında SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences: SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki verilerin karşılaştırmasında One Way ANOVA kullanılmıştır, parametreler arasındaki ilişkiler ise Pearson's korelasyon testi uygulanarak değerlendirilmiştir.  $p \leq 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma parametreleri eksi artı standart sapma şeklinde sunulmuştur.

### 3. BULGULAR



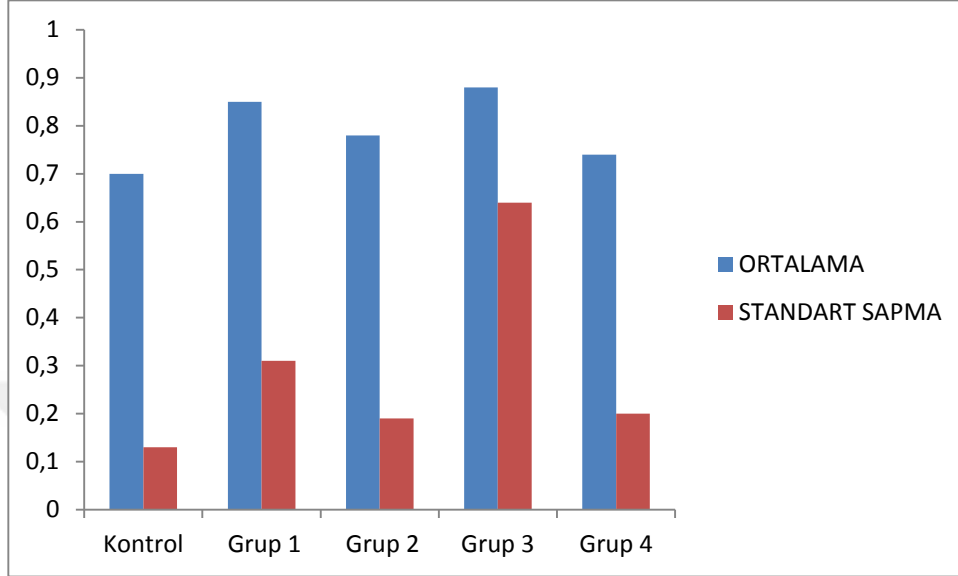
**Grafik 1.** Grupların HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 1'i incelediğimizde HbA1c değerleri arasında grup 4 < grup 3,2,1 ve kontrol grubuna, Grup 3 < grup2,1 ve kontrol grubuna, grup 3 < 2 ve kontrol ve grup 2 < kontrol grubuna karşı istatistiksel olarak olumlu yönde azalma gösterdiği tespit edilmiştir.



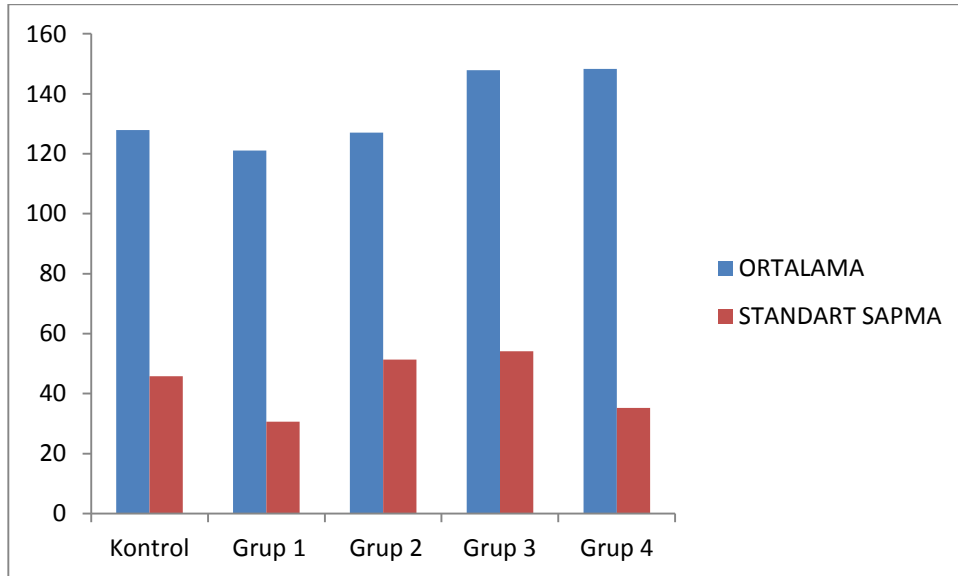
**Grafik 2.** Grupların AKŞ düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 2’i incelediğimizde AKŞ değerleri arasında grup 4 < grup 3,2,1 ve kontrol grubuna, Grup 3 < grup 2,1 ve kontrol grubuna ve grup 2 < 1,kontrol grubuna karşı istatistiksel olarak olumlu yönde azalma gösterdiği tespit edilmiştir.



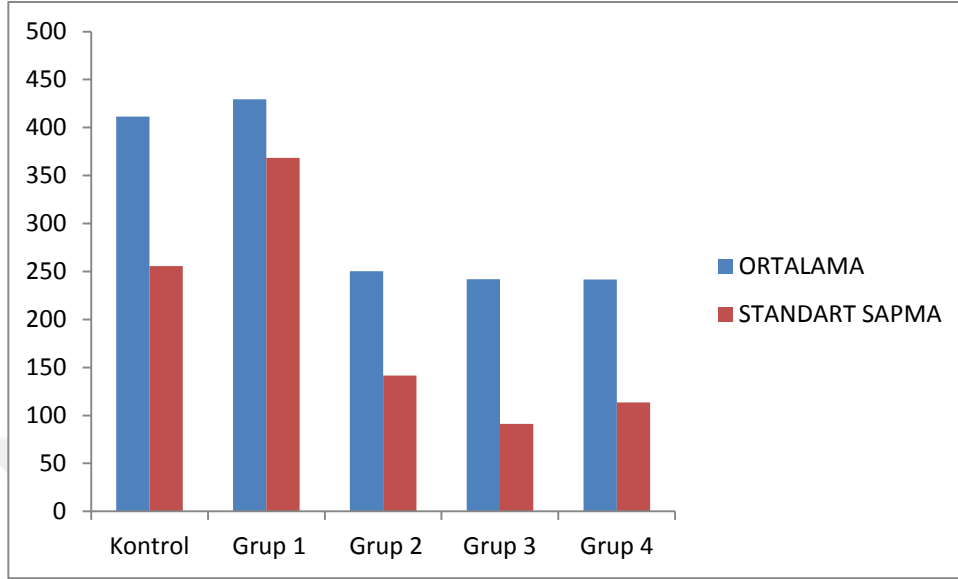
**Grafik 3.** Grupların Kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 3’e bakıldığında Kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ )



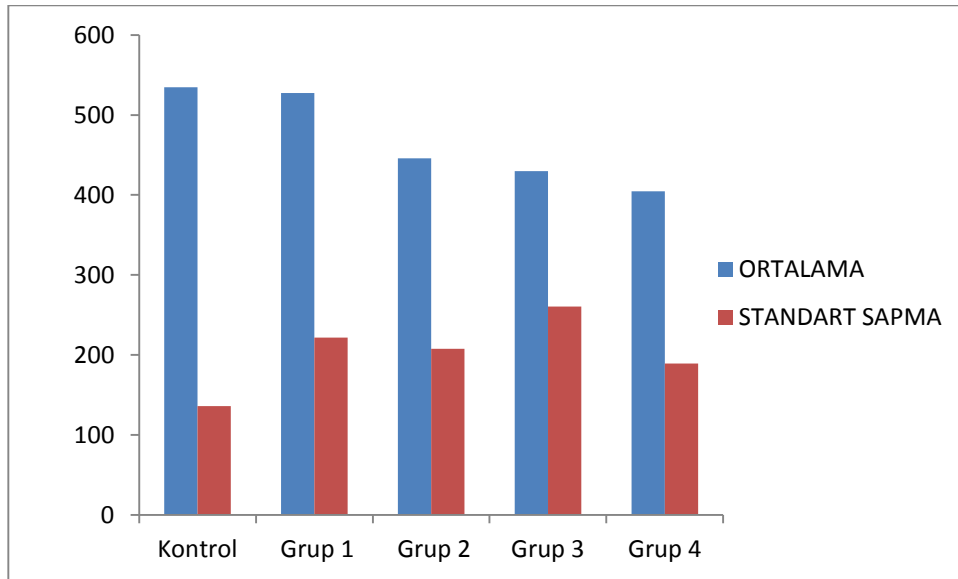
**Grafik 4.** Grupların LDL düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 4'e bakıldığında LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ )



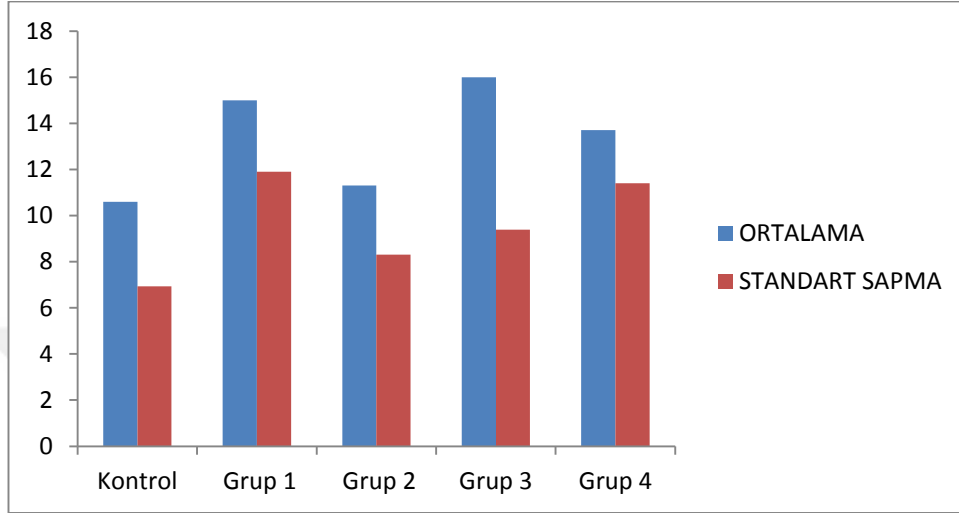
**Grafik 5.** Grupların Endokan kan düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 5'e bakıldığında endokan kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Fakat grup 2,3,4 in grup 1 ve kontrol grubuna karşı istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de rakamsal olarak anlamlılık görülmektedir. ( $p>0,05$ )



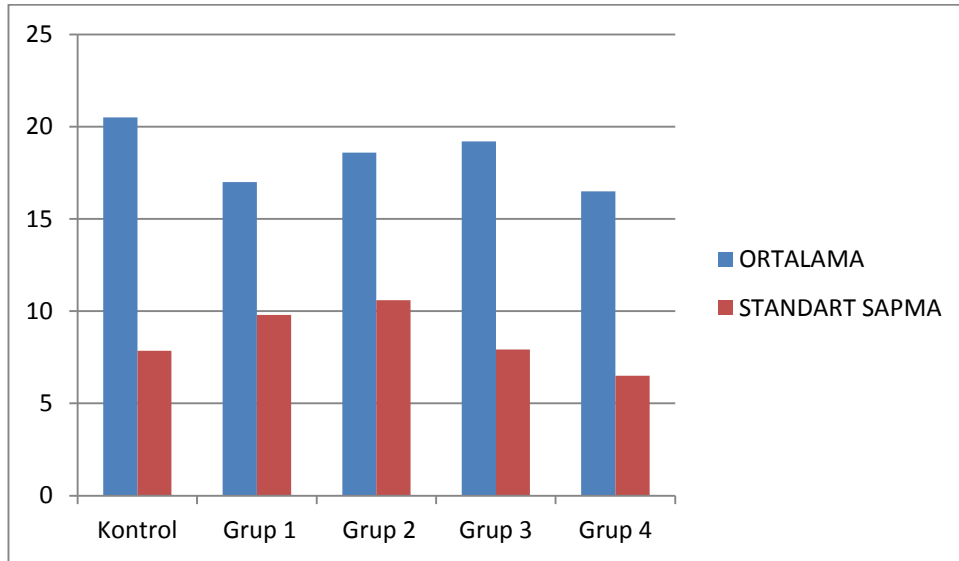
**Grafik 6.** Grupların Endokan tükürük düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 6'ya bakıldığında endokan tükürük düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Fakat grup 2,3,4, ün grup 1 ve kontrol grubuna karşı istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de rakamsal olarak anlamlılık görülmektedir. ( $p>0,05$ )



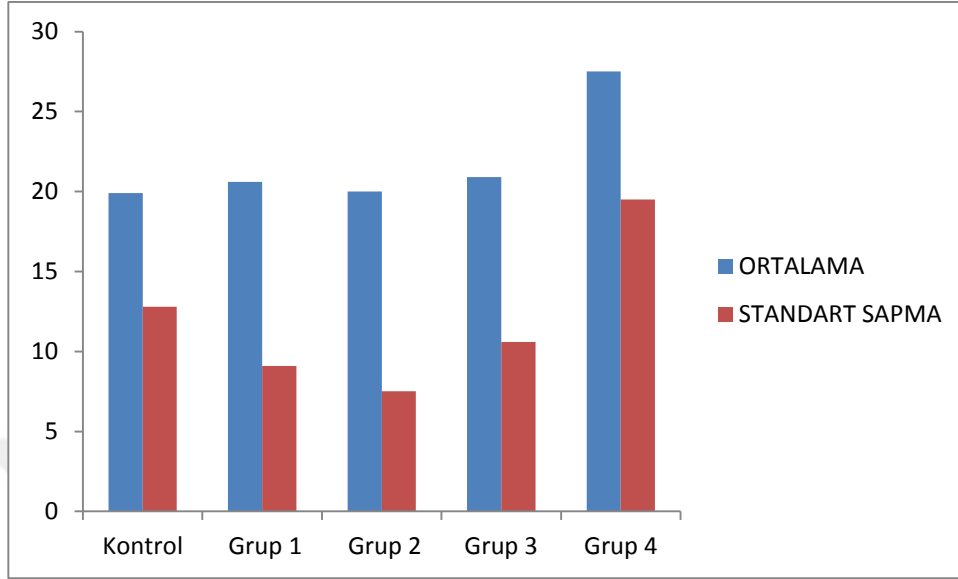
**Grafik 7.** Grupların Endostatin kan düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 7'e bakıldığında endostatin kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Fakat grup 1,3,4' ün grup 2 ve kontrol grubuna 'e karşı istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de rakamsal olarak anlamlılık görülmektedir. ( $p>0,05$ )



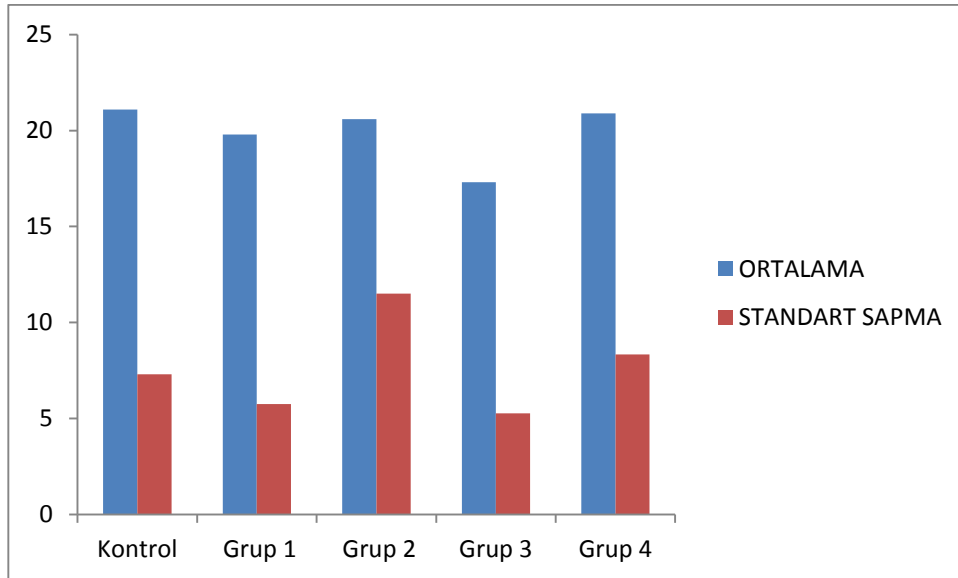
**Grafik 8.** Grupların Endostatin tükürük düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 8'e bakıldığında endostatin tükürük düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ )



**Grafik 9.** Grupların ALT düzeylerinin karşılaştırılması

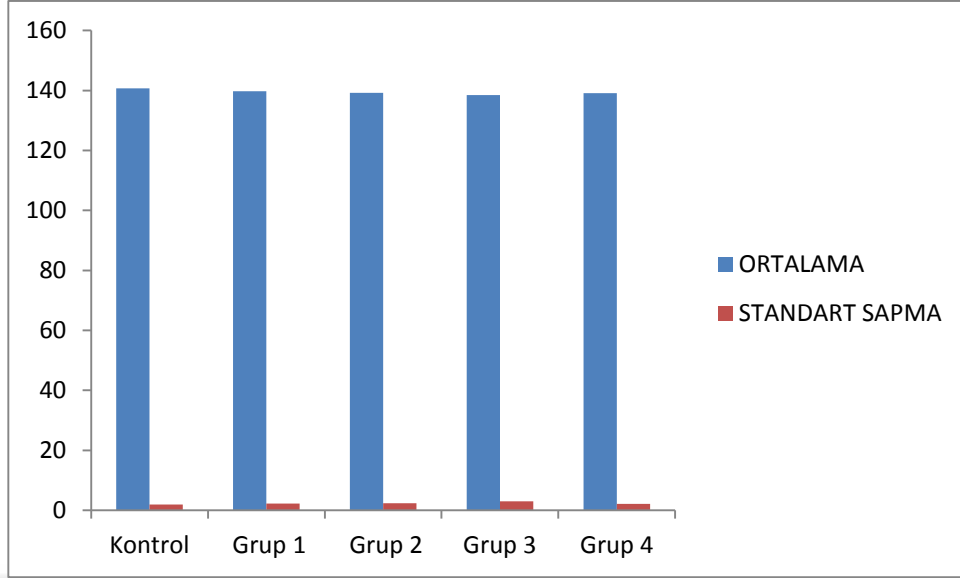
Grafik 9'a bakıldığında ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ )



**Grafik 10.** Grupların AST düzeylerinin karşılaştırılması

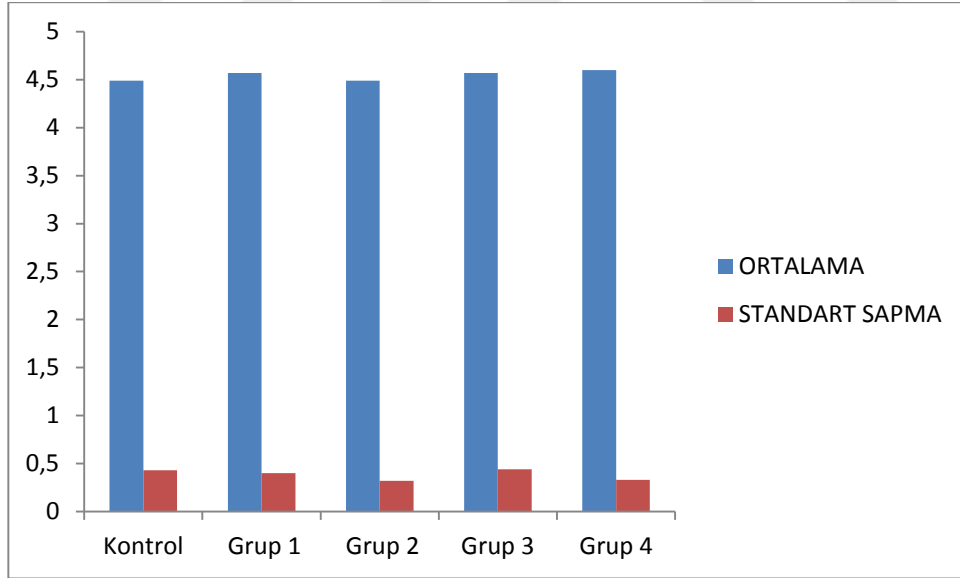
Grafik 10'a bakıldığında AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ )





**Grafik 11.** Grupların Sodyum düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 11'i incelediğimizde Sodyum değerleri arasında grup 4'ün kontrol grubuna karşı istatistiksel olarak olumlu yönde azalma gösterdiği tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ )



**Grafik 12.** Grupların Potasyum düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 12'e bakıldığında Potasyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edilmiştir ( $p > 0,05$ )

**Tablo 3.** HbA1c, AKŞ, Kreatinin, LDL, Endokan kan, Endokan tükürük, Endostatin kan, Endostatin tükürük, ALT, AST, Sodyum, Potasyum

| Değişkenler                | Grup                 | N   | Ort   | Ss    | F     | P      |
|----------------------------|----------------------|-----|-------|-------|-------|--------|
| HBA1C (%)                  | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 5,36  | 0,22  | 398,7 | 0,00** |
|                            | Grup 1 <sup>b</sup>  | 20  | 6     | 0,19  |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>c</sup>  | 20  | 7,32  | 0,57  |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>d</sup>  | 20  | 9,34  | 0,53  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>e</sup>  | 20  | 12,1  | 1,09  |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 8,03  | 2,55  |       |        |
| AKŞ (mg/dl)                | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 87,2  | 9,91  | 35,4  | 0,00** |
|                            | Grup 1 <sup>ab</sup> | 20  | 107,0 | 26,9  |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>bc</sup> | 20  | 143,6 | 48,3  |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>c</sup>  | 20  | 187,0 | 91,8  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>d</sup>  | 20  | 274,4 | 63,6  |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 159,8 | 86,5  |       |        |
| KREATİNİN (mg/dl)          | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 0,70  | 0,13  | 0,88  | 0,47   |
|                            | Grup 1 <sup>a</sup>  | 20  | 0,85  | 0,31  |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>a</sup>  | 20  | 0,78  | 0,19  |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>a</sup>  | 20  | 0,88  | 0,64  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>a</sup>  | 20  | 0,74  | 0,20  |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 0,79  | 0,34  |       |        |
| LDL (mg/dl)                | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 127,9 | 45,8  | 1,63  | 0,17   |
|                            | Grup 1 <sup>a</sup>  | 20  | 121,1 | 30,6  |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>a</sup>  | 20  | 127,1 | 51,4  |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>a</sup>  | 20  | 147,9 | 54,1  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>a</sup>  | 20  | 148,3 | 35,2  |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 134,5 | 44,9  |       |        |
| ENDOKAN KAN (ng/l)         | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 411,4 | 255,7 | 3,84  | 0,06   |
|                            | Grup 1 <sup>a</sup>  | 20  | 429,5 | 368,5 |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>a</sup>  | 20  | 250,2 | 141,5 |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>a</sup>  | 20  | 241,9 | 91,2  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>a</sup>  | 20  | 241,8 | 113,4 |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 314,9 | 232,5 |       |        |
| ENDOKAN TUKURUK (ng/l)     | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 534,7 | 136,1 | 1,62  | 0,17   |
|                            | Grup 1 <sup>a</sup>  | 20  | 527,4 | 221,6 |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>a</sup>  | 20  | 446,0 | 207,6 |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>a</sup>  | 20  | 429,6 | 260,6 |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>a</sup>  | 20  | 404,5 | 189,0 |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 468,4 | 209,7 |       |        |
| ENDOSTATİN KAN (ng/ml)     | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 10,6  | 6,94  | 1,12  | 0,34   |
|                            | Grup 1 <sup>a</sup>  | 20  | 15,0  | 11,9  |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>a</sup>  | 20  | 11,3  | 8,31  |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>a</sup>  | 20  | 16,0  | 9,39  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>a</sup>  | 20  | 13,7  | 11,4  |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 13,3  | 9,80  |       |        |
| ENDOSTATİN TUKURUK (ng/ml) | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 20,5  | 7,85  | 0,72  | 0,58   |
|                            | Grup 1 <sup>a</sup>  | 20  | 17,0  | 9,79  |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>a</sup>  | 20  | 18,6  | 10,6  |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>a</sup>  | 20  | 19,2  | 7,93  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>a</sup>  | 20  | 16,5  | 6,50  |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 18,3  | 8,62  |       |        |
| ALT (U/L)                  | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 19,9  | 12,8  | 1,30  | 0,27   |
|                            | Grup 1 <sup>a</sup>  | 20  | 20,6  | 9,10  |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>a</sup>  | 20  | 20,0  | 7,52  |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>a</sup>  | 20  | 20,9  | 10,6  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>a</sup>  | 20  | 27,5  | 19,5  |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 21,8  | 12,7  |       |        |
| AST (U/L)                  | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 21,1  | 7,30  | 0,76  | 0,55   |
|                            | Grup 1 <sup>a</sup>  | 20  | 19,8  | 5,74  |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>a</sup>  | 20  | 20,6  | 11,5  |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>a</sup>  | 20  | 17,3  | 5,26  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>a</sup>  | 20  | 20,9  | 8,34  |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 19,9  | 7,92  |       |        |
| SODYUM (meq/L)             | Kontrol <sup>a</sup> | 20  | 140,7 | 1,94  | 2,42  | 0,05*  |
|                            | Grup 1 <sup>ab</sup> | 20  | 139,7 | 2,26  |       |        |
|                            | Grup 2 <sup>ab</sup> | 20  | 139,2 | 2,37  |       |        |
|                            | Grup 3 <sup>b</sup>  | 20  | 138,5 | 2,94  |       |        |
|                            | Grup 4 <sup>ab</sup> | 20  | 139,1 | 2,15  |       |        |
|                            | Toplam               | 100 | 139,4 | 2,43  |       |        |

Anlamlı farklılık vardır (P<0,05)

HbA1c, AKŞ ve Sodyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir.

**Tablo 4.** HbA1c, AKŞ, Kreatinin, LDL, Endokan kan, Endokan tükürük, Endostatin kan, Endostatin tükürük, ALT, AST, Sodyum, Potasyum seviyeleri arasındaki ilişkiler

| Değişkenler               |   | HbA1c   | AKŞ     | Kreatinin | Ldl    | Endokan Kan | Endokan Tükürük | Endostatin Kan | Endostatin Tükürük | Alt    | Ast    | Sodyum  | Potasyum |
|---------------------------|---|---------|---------|-----------|--------|-------------|-----------------|----------------|--------------------|--------|--------|---------|----------|
| <b>HBA1C</b>              | r | 1       | ,803**  | ,005      | ,190   | -,274**     | -,248*          | ,079           | -,084              | ,212*  | -,018  | -,242*  | ,087     |
|                           | P |         | ,000    | ,963      | ,058   | ,006        | ,013            | ,433           | ,407               | ,034   | ,858   | ,015    | ,390     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>AKŞ</b>                | r | ,803**  | 1       | -,088     | ,268** | -,237*      | -,305**         | ,066           | -,171              | ,250*  | ,023   | -,283** | ,043     |
|                           | P | ,000    |         | ,383      | ,007   | ,018        | ,002            | ,516           | ,090               | ,012   | ,820   | ,004    | ,670     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>KREATİNİN</b>          | r | ,005    | -,088   | 1         | -,125  | ,005        | -,098           | ,129           | -,051              | -,126  | -,087  | ,004    | -,037    |
|                           | P | ,963    | ,383    |           | ,216   | ,964        | ,330            | ,201           | ,614               | ,210   | ,389   | ,965    | ,717     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>LDL</b>                | r | ,190    | ,268**  | -,125     | 1      | -,118       | -,167           | -,144          | -,165              | ,020   | -,069  | -,026   | ,048     |
|                           | P | ,058    | ,007    | ,216      |        | ,243        | ,097            | ,153           | ,101               | ,842   | ,497   | ,794    | ,636     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>ENDOKAN KAN</b>        | r | -,274** | -,237*  | ,005      | -,118  | 1           | ,268**          | ,276**         | ,064               | -,105  | -,013  | ,095    | -,063    |
|                           | P | ,006    | ,018    | ,964      | ,243   |             | ,007            | ,006           | ,530               | ,296   | ,896   | ,347    | ,532     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>ENDOKAN TUKURUK</b>    | r | -,248*  | -,305** | -,098     | -,167  | ,268**      | 1               | ,091           | ,664**             | -,029  | -,050  | -,049   | ,136     |
|                           | P | ,013    | ,002    | ,330      | ,097   | ,007        |                 | ,367           | ,000               | ,776   | ,623   | ,627    | ,176     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>ENDOSTATIN KAN</b>     | r | ,079    | ,066    | ,129      | -,144  | ,276**      | ,091            | 1              | ,237*              | ,049   | -,053  | -,111   | -,011    |
|                           | P | ,433    | ,516    | ,201      | ,153   | ,006        | ,367            |                | ,018               | ,627   | ,600   | ,273    | ,913     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>ENDOSTATIN TUKURUK</b> | r | -,084   | -,171   | -,051     | -,165  | ,064        | ,664**          | ,237*          | 1                  | -,054  | -,136  | -,012   | ,039     |
|                           | P | ,407    | ,090    | ,614      | ,101   | ,530        | ,000            | ,018           |                    | ,594   | ,178   | ,905    | ,701     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>ALT</b>                | r | ,212*   | ,250*   | -,126     | ,020   | -,105       | -,029           | ,049           | -,054              | 1      | ,595** | -,009   | ,183     |
|                           | P | ,034    | ,012    | ,210      | ,842   | ,296        | ,776            | ,627           | ,594               |        | ,000   | ,929    | ,068     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>AST</b>                | r | -,018   | ,023    | -,087     | -,069  | -,013       | -,050           | -,053          | -,136              | ,595** | 1      | ,149    | ,096     |
|                           | P | ,858    | ,820    | ,389      | ,497   | ,896        | ,623            | ,600           | ,178               | ,000   |        | ,139    | ,341     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>SODYUM</b>             | r | -,242*  | -,283** | ,004      | -,026  | ,095        | -,049           | -,111          | -,012              | -,009  | ,149   | 1       | -,080    |
|                           | P | ,015    | ,004    | ,965      | ,794   | ,347        | ,627            | ,273           | ,905               | ,929   | ,139   |         | ,427     |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |
| <b>POTASYUM</b>           | r | ,087    | ,043    | -,037     | ,048   | -,063       | ,136            | -,011          | ,039               | ,183   | ,096   | -,080   | 1        |
|                           | P | ,390    | ,670    | ,717      | ,636   | ,532        | ,176            | ,913           | ,701               | ,068   | ,341   | ,427    |          |
|                           | N | 100     | 100     | 100       | 100    | 100         | 100             | 100            | 100                | 100    | 100    | 100     | 100      |

Tablo 4’ de elde ettiğimiz verilere göre korelasyon tablosu incelendiğinde HbA1c düzeyleri, AKŞ, LDL ve ALT pozitif yönde korelasyon olduğu ayrıca endokan kan, endokan tükürük ve sodyum arasında negatif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak da anlamlılık tespit edilmiştir.

AKŞ konsantrasyonu incelendiğinde HbA1c, ALT ve LDL arasında pozitif yönde korelasyon olduğu endokan kan, endokan tükürük ve Sodyum değerinde ise negatif yönde bir korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

LDL seviyesi incelendiğinde AKŞ değeri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

Endokan kan konsantrasyonu incelendiğinde endokan tükürük pozitif yönde korelasyon olduğu HbA1c ve AKŞ arasında negatif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

Endokan tükürük incelendiğinde endokan kan pozitif yönde korelasyon olduğu HbA1c ve AKŞ arasında negatif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

Endostatin kan konsantrasyonu incelendiğinde endostatin tükürük pozitif yönde korelasyon olduğu HbA1c ve AKŞ arasında ise istatistiksel farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

ALT seviyeleri incelendiğinde HbA1c, AKŞ ve AST arasında pozitif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

AST seviyesi incelendiğinde ALT arasında pozitif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

Sodyum seviyeleri incelendiğinde HbA1c ve AKŞ değerleri arasında negatif korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

#### 4. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, insulin salınımının ve/veya insülinin hormonal etkisine karşı oluşan doku cevabının kusuru sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında defektlere sebep olan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitus ile alakalı olarak kan glukoz düzeyi yüksekliği sonucu zamanla diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan retinopati, nefropati ve nöropatiye neden olurken kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonlar da gelişir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün 2016 verilerine göre tüm dünyada ölümlerin %2,8'ine sebep olan diyabet dünya genelindeki ölümlerin 7. en sık nedenidir. Yapılan son çalışmalarda özellikle yaşam koşullarında sedanter yaşamın artması, çevresel faktörler, sağlıksız ve dengesiz beslenme, kentleşme Tip 2 DM prevalasında ciddi artışa yol açtığı görülmüştür. Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF) 2019 verilerine göre tüm dünyada 463 milyon diyabet hastası mevcuttur (137). Daha önce yapılan çalışmalarda tükürük bezlerinin intercalated ve striated kanallarında peptid yapılı hormonları sentezlediği gösterilmiştir. Mevcut ve daha önceki çalışmalar referans alındığında parotis ve submandibular gibi tükürük bezlerinin önemli endokrin bezler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bezlerden salgılanan endokan ve benzeri moleküllerin vücut hemostazında önemli rolü olduğu bilinmektedir (137, 138).

Tüm bunlar göz önüne alındığında diyabetin erken tanısı ve tedavisi önem arz etmektedir. Diyabet tanısı ve progresyonunu ön görmede kullanılabilecek günlük kullanıma girmiş çok az sayıda molekül vardır. Bu da günümüzde tanı, progresyonu belirleme ve tedavi süreci için kullanılacak yeni moleküllerin araştırılması ihtiyacını doğurmuştur. Literatüre bakıldığında endostatin ve endokan ile Tip 2 DM ilişkisine yönelik çok az çalışma olmakla birlikte erken tanıya yönelik çalışma bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda Tip 2 DM tanılı hastalarda HbA1c düzeylerine göre, prediyabet grup ve Tip 2 DM tanısı olmayan kontrol grubunda bu iki molekülün etkinliğini araştırdık.

Diyabetik hastalarda subklinik inflamasyon olduğu ve sonrasında gelişen kronik subklinik inflamasyonun diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarında rol aldığı düşünülmektedir. Endokan, aktif damar endotel hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan, serumda ölçülebilen 50 kDa'lık bir

dermatansülfat proteoglikan olup: inflamatuvar sürecin regülasyonunda ve anjiogeneziste önemli bir role sahip olduğu öne sürülen vasküler disfonksiyon belirticidir (139). Serum endokan düzeyinin büyüme faktörlerinin varlığında ve proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile arttığı bilinmektedir.

Köse ve arkadaşları akut koroner sendromlu hastalarda endokan düzeylerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubuna göre hastalarda endokan düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca diyabetik hastalarda da diyabet tanısı olmayanlara göre daha yüksek endokan düzeylerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Buna dayanarak endotelial hasarın bir belirteci olarak endokan düzeyinin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (133). Arman ve ark. (132) Tip 2 DM'lu hastalarda serum endokanın aşırı eksprese edildiğini göstermişler ve yaşam tarzı değişikliği ile kılavuz temelli tedavi sonrası endokan düzeyinin azaldığını tespit etmişlerdir. Asrar ve ark. (140) vitroz sıvı örneklerinde endokan düzeyi ile diyabetik retinopatili hastalarda hastalık aktivitesi ve anjiogenetik belirteçler arasındaki ilişki üzerine yaptıkları araştırmada diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre endokan düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca endokan düzeylerinin hastalık aktivitesi ve VEGF düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirlemişlerdir. Bunun sonucunda da endokan düzeylerinin diyabetik retinopatili hastalarda anjiogenez ilişkili endotelial hücre aktivasyonunu yansıtabileceğini öngörmüşlerdir.

Bizim çalışmamıza katılan hastaların serum endokan değerleri ile tükürük endokan değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu durum invaziv bir işlem olmayan ve kan örneğinin alınmasına göre kolaylık sağlayacağından tükürük örneklerinin kullanılabileceğini göstermiştir. Hem kan hem de tükürük endokan seviyelerinin HbA1c ve AKŞ ile negatif yönde bir korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Ancak gruplar içerisinde istatistiksel olarak farklılık izlenmedi. Diğer çalışmalarla çelişen bu durumun bizim hastalarımızın daha erken dönemde olması vasküler endotelial hasar gelişmemiş ve diğer çalışmaların kronik komplikasyonlar geliştikten sonra yapılmış olması olabileceğini düşünmekteyiz.

Endostatin, kollajen XVIII'in C terminalinde 20 kDa'luk moleküler ağırlığa sahip, endotel hücrelerin proliferasyonunu önleyen, endojen bir anti-anjiogenik proteindir (87). Literatürde endostatin bakıldığında sınırlı sayıda çalışma mevcut olup genel olarak tümör anjiogenezine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ancak metabolik

hastalıklarda oynadığı role yönelik çok az çalışma mevcuttur. Metabolik hastalıkların tanısında, progresyonunda ve komplikasyonlarında nasıl bir rol oynadığının belirlenmesi bu hastalıkların önlenmesi ve tedavinde önemli olabilir.

Sponder ve ark. (141) diyabetik hastalarda endostatin düzeylerine ve akut egzersiz sonrasında endostatin düzeylerine bakmışlardır. Akut egzersiz sonrası endostatin düzeyinin hem sağlıklı hem de Tip 2 DM hastalarında aynı ölçüde yükseldiğini bulmuşlardır. Ayrıca sağlıklı birey ve diyabetik hasta gruplarının ikisinde de kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu ölçmüşlerdir. Bunun sonucu olarakta endostatin seviyelerinin cinsiyet, yaş, ırk, altta yatan hastalıklar, fiziksel uygunluk düzeyi gibi çok sayıda faktöre bağlı olduğu görülmüş olup: Ayrıca endostatinin analiz edildiği ortam (serum, plazma, kas dokusu, miyokardiyal doku, arteriyel, venöz kan, tükürük ) etki alanını belirlemede önemli görünmektedir. Sodra ve ark. (107) insan myokardial dokusunda western blot yöntemi ile endostatin düzeylerini, diyabetik ve koroner arter hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada endostatin ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Diyabetik olmayan bireylere göre görülen bu farkın diyabet hastalarında kollejen yıkım mekanizmalarının farklılığına bağlı olabileceğini öngörmüşlerdir. El-Ashmawy ve ark. (142) koroner arter hastalığı ve Tip 2 DM olan hastalarda serum endostatin düzeylerine baktıkları bir çalışmada her iki hastalığı olanlarda yüksek düzeyde saptamışlardır. Tip 2 DM hastalarının progresyonunda ve komplikasyonlarının gelişiminde endostatin ölçümlerinin yararlı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Bizim çalışmamıza katılan hastaların serum endostatin değerleri ile tükürük endostatin değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu durum endokan gibi endostatin düzeyleri için de invaziv bir işlem olmayan ve kan örneğinin alınmasına göre kolaylık sağlayacağından tükürük örneklerinin kullanılabilmesini göstermiştir. Çalışmamızda endostatin seviyeleri ile HbA1c düzeyleri ve AKŞ arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Sonuç olarak mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan diyabet ve eşdeğer metabolik hastalıkların tanı ve tedavisinde rolleri olduğunu düşündüğümüz endostatin ve endokan molekülleri ile ilgili uzun süreli ileriye dönük daha fazla parametrelerle çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 5. KAYNAKÇA

1. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J 2013; 13(3): 368.
2. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus. Saudi Med J 2002; 23: 373-8.
3. American Diabetes Association. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2012; 35: 64–71.
4. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 2279-2330.
5. American Diabetes Association Diabetes Care 2021; 44: 15-33.
6. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem KılavuzuAnkara: BAYT Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri. 2018.
7. Çetinkalp Ş. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2010; 3(2): 51-58.
8. Rossini AA, Grenier DL, Freidman HP, Mordes JP. Immunopathogenesis of diabetes mellitus. Diabetes Rev 1993; 1: 43-75.
9. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314, 1986: 1360-1368.
10. Yılmaz MT. Tip 1 Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner
11. Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1 Diabetes, William E. W, Neil H, and Desmond S (Eds), Clinical Diabetes. 2002; 20: 4.
12. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 14. bs. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: 2020.



13. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 2018; 19(11): 3342-2246.
14. McCance D, Maresh M, Sacks DA. A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy. John Wiley & Sons, 2017: 448.
15. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosisprone diabetes mellitus. *Endoc Rev* 2008; 29(3): 292-302.
16. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 62-69.
17. Baynes HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 2015; 6(5): 1-9.
18. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(2): 88.
19. Diabetes. (2019). from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> Erişim Tarihi: 22.01.2022
20. Diabetes atlas (2019). <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html> Erişim Tarihi: 22.01.2022
21. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 4-14.
22. Pradeepa R, Mohan V. Prevalence of type 2 diabetes and its complications in India and economic costs to the nation. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(7): 816-824.
23. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25 (9): 1551-1556.

24. Oguz A, Telci Caklili O, Tumerdem Calik B, Investigators P. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. Turk Kardiyol Dern Ars 2018; 46 (7): 613-623.
25. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Temd Diabetes Mellitus Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2010.
26. Tuna MM. Diyabetin Fizyopatolojisi. Türkiye Klin Kardiyol-Özel Konular. 2020; 13(1): 1-5.
27. Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(12): 4633-4642.
28. Movahed MR, Sattur S, Hashemzadeh M. Independent association between type 2 diabetes mellitus and hypertension over a period of 10 years in a large inpatient population. Clin Exp Hypertens. 2010; 32 (3): 198-201.
29. Gokce N, Holbrook M, Duffy SJ, Demissie S, Cupples LA, Biegelsen E, et al. Effects of race an hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery. Hypertension 2001; 38 (6): 1349-1354.
30. Association AD. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care 2018; 41: 38-50.
31. Obezite T, Metabolizması L, Grubu HÇ. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2017: 11-19.
32. Hanas R, John G. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. Diabetes Care. 2010; 33(8): 1903-1904.
33. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Care 2010; 33(11): 2310-2313.
34. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence

and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). Cardiovasc Diabetol 2018; 17(1): 150-155.

35. Metin Arslan. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003: 2279–2291
36. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Ankara Erişim: [http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes\\_klvz2011\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes_klvz2011_web.pdf) Erişim tarihi. 2013; 15: 201-202.
37. Abideen Z, Mahmud SN, Rasheed A, Farooq Qasim Y, Ali F. Central Diabetet Insipidus and Hyperglycemic Hyperosmolar State Following Accidental Carbon Monoxide Poisoning. Cureus. 2017; 9: 1305
38. Ivanac-Janković R, Lovčić V, Magaš S, Šklebar D, Kes P. The Novella About Diabetic Nephropathy. Acta Clinica Croatica 2019; 54(1), 83-91.
39. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19 ed. New York: McGraw Hill Education, 2015. 2280-2293.
40. David G.Gardner DS. LANGE Temel ve Klinik Endokrinoloji. Tütüncü PDNB, editor: McGraw Hill, 2013.
41. Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. New Eng J Med 1998; 339(4): 229- 234.
42. Ross R. Atherosclerotic coronary heart disease. The Heart. Sevent Ed 1990: 877–892.

43. Landreh M, Johansson J, Wahren J, Jörnvall H. The structure, molecular interactions and bioactivities of proinsulin C-peptide correlate with a tripartite molecule. *Biomolecular Concepts* 2014; 5(2), 109–118.
44. Bhatt MP, Lim YC, Ha KS. C-peptide replacement therapy as an emerging strategy for preventing diabetic vasculopathy. *Cardiovas Res* 2014; 104(2): 234–244.
45. Luppi P, Drain P. C-peptide antioxidant adaptive pathways in  $\beta$  cells and diabetes. *J Int Med* 2016; 281(1): 7–24.
46. Brunskill NJ. C-peptide and diabetic kidney disease. *J Int Med* 2017; 281(1): 41–51.
47. Székely M, Pétervári E, Balaskó M. Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: recent developments. *Front Biosci* 2010; 1: 1009-1046.
48. Székely M, Balaskó M, Soós S, Pétervári E. Peptidergic regulation of food intake: changes related to age and body composition. Morrison JL (Ed.), *Food Intake: Regulation, Assessing and Controlling*. New York: Nova Science Publishers Inc, 2012: 83-104.
49. Miko A, Füredi N, Tenk J, Rostás I, Soós S, Solymár M, et al. Acute central effects of alarin on the regulation on energy homeostasis. *Neuropeptides* 2017; 64: 117-122.
50. Tatemoto K, Rokaeus A, Jörnvall H, McDonald TJ, Mutt V. Galanin a novel biologically active peptide from porcine intestine. *Febs Lett* 1983; 164: 124-128.
51. Anselmi L, Stella SL JR, Lakher A, Hirano A, Tonini M, Sternini C. Galanin receptors in the rat gastrointestinal tract. *Neuropeptides* 2005; 39: 349-352.
52. McDonald TJ, Brooks BD, Rokaeus A, Tinner B, Staines WA. Pancreatic galanin: molecular forms and anatomical locations. *Pancreas* 1992; 7: 624-635.

53. Dunning E, Ahren B, Veith RC, Bottcher G, Sundler F, Taborsky GJ. Galanin: a novel pancreatic neuropeptide. *Am J Physiol* 1986; 251: 127–133.
54. Lindskog S, Ahren B. Galanin: effects on basal and stimulated insulin and glucagon secretion in the mouse. *Acta Physiol Scand* 1987; 129: 305–309.
55. Miralles P, Peiro E, Silvestre RA, Villanueva ML, Marco J. Effects of galanin on islet cell secretory responses to VIP, GIP, 8-CCK, and glucagon by the perfused rat pancreas. *Metabolism* 1988; 37: 766–770.
56. Lindskog S, Dunning BE, Mårtensson H, ArRajab A, Taborsky GJ, Ahren B. Galanin of the homologous species inhibits insulin secretion in the rat and in the pig. *Acta Physiol Scand* 1990; 139: 591–596.
57. Ahren B, Lindskog S. Galanin and the regulation of islet hormone secretion. *Int J Pancreatol* 1992; 11: 147–160.
58. Ahren B, Pacini G, Wynick D, Wierup N, Sundler F. Loss-of-function mutation of the galanin gene is associated with perturbed islet function in mice. *Endocrinology* 2004; 145: 3190–3196.
59. Legakis I, Mantzouridis T, Mountokalakis T. Positive correlation of galanin with glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 759–760.
60. Poritsanos NJ, Mizuno TM, Lautatzis ME, Vrontakis M. Chronic increase of circulating galanin levels induces obesity and marked alterations in lipid metabolism similar to metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1381–1389.
61. Baranowska B, Wasilewska-Dziubinska E, Radzikowska M, Plonowski A, Roguski K. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997; 46: 1384–1389.
62. Fang P, Bo P, Shi M, Yu M, Zhang Z. Circulating galanin levels are increased in patients with gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2013; 46: 831–833.

63. Fang P, Yu M, Shi M, Zhang Z, Sui Y, Guo L, Bo P. Galanin peptide family as a modulating target for contribution to metabolic syndrome. *Gen Comp Endocrinol* 2012; 179: 115- 120.
64. Zhang Z, Gu C, Fang P, Shi M, Wang Y, Peng Y, Bo P, Zhu Y. Endogenous galanin as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2014; 54: 186-189.
65. Fang P, Yu M, Guo L, Bo P, Zhang Z, Shi M. Galanin and its receptors: a novel strategy for appetite control and obesity therapy. *Peptides* 2012; 36: 331-339.
66. Fang P, Yu M, Gu X, Shi M, Zhu Y, Zhang Z, Bo P. Low levels of plasma galanin in obese subjects with hypertension. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 63-68.
67. Sandoval-Alzate HF, Agudelo-Zapata Y, González-Clavijo AM, Poveda NE, Espinel-Pachón CF, Escamilla-Castro JA, et al. Serum galanin levels in young healthy lean and obese non-diabetic men during an oral glucose tolerance test. *Sci Rep* 2016; 6: 31661-31665.
68. Boughton CK, Patterson M, Bewick GA, Tadross JA, Gardiner JV, Beale, KE, et al. Alarin stimulates food intake and gonadotrophin release in male rats. *Br J Pharmacol* 2010; 161: 601-613.
69. Guo L, Fang P, Yu M, Shi M, Bo P, Zhang Z. Central alarin ameliorated insulin resistance of adipocytes in type 2 diabetic rats. *J Endocrinol* 2014; 223: 217-225.
70. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev* 2011; 91(3): 795-826.
71. Johnson K, O'brien T, Hayden D, Jordan K, Ghobrial H, Mahoney W, et al. Immunolocalization of islet amyloid polypeptide (IAPP) in pancreatic beta cells by means of peroxidase-antiperoxidase (PAP) and protein A-gold techniques. *Am J Pathol* 1988; 130(1): 1-9.

72. Buse JB, Weyer C, Maggs DG. Amylin replacement with pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: a physiological approach to overcome barriers with insulin therapy. *Clin Diabet* 2002; 20(3): 137-144.
73. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical potential. *Pharmacol Rev* 2015; 67(3): 564-600.
74. Clark A, Charge SB, Badman MK et al Islet amyloid polypeptide: actions and role in the pathogenesis of diabetes. *Biochem Soc Trans* 24, 1996: 594–599
75. Clark A, Nilsson MR. Islet amyloid: a complication of islet dysfunction or an aetiological factor in type 2 diabetes? *Diabetol* 2004; 47: 157–169
76. Federici M, Hribal M, Perego L et al High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program. *Diabetes* 50(6), 2001: 1290–1301
77. Chisalita SI, Lindström T, Eson-Jennersjö P, Differential lipid profile and hormonal response in type diabetes by exogenous insulin aspart versus the insulin secretagogue repaglinide, at the same glycemic control. *Acta Diabetol* 2009; 46(1): 35-42.
78. Guardado-Mendoza R, Davalli AM, Chavez AO, Pancreatic islet amyloidosis, beta-cell apoptosis, and alpha-cell proliferation are determinants of islet remodeling in type-2 diabetic baboons. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106(33): 13992–13997
79. Huang CJ, Lin CY, Haataja L. High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress mediated beta-cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. *Diabetes* 2007; 56(8): 2016–2027
80. Butler AE, Janson J, Soeller WC. Increased beta cell apoptosis prevents adaptive increase in beta cell mass in Mouse model of type 2 diabetes: evidence

for role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid. *Diabetes* 2003; 52: 2304–2314.

81. Butler AE, Jang J, Gurlo T. Diabetes due to a progressive defect in beta cell mass in rats transgenic for human islet amyloid polypeptide (HIP rat): a new model for type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1509–1516
82. Zraika S, Hull RL, Udayasankar J. Oxidative stress is induced by islet amyloid formation and time-dependently mediates amyloid-induced beta cell apoptosis. *Diabetologia* 2009; 52(4): 626–635.
83. Matveyenko AV, Gurlo T, Daval M. Successful versus failed adaptation to high-fat diet-induced insulin resistance: the role of IAPP-induced beta-cell endoplasmic reticulum stress. *Diabetes* 2009; 58(4): 906–916.
84. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endoc* 2006; 64: 355-365.
85. Trayhurn P, Wood SI. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *BJN* 2004; 92: 347-355.
86. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380(1-2): 24-30.
87. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88: 277-285.
88. Saarela J, Rehn M, Oikarinen A, Autio-Harmainen H, Pihlajaniemi T. The short and long forms of Type XVIII collagen show clear tissue specificities in their expression and location in basement membrane zones in humans. *Am J Pathol* 1998; 153: 611-626.
89. Hajitou A, Grignet C, Devy L. The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells. *FASEB J* 2002; 16: 1802-1804.



90. Kim YM, Hwang S, Pyun BJ. Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. *J Biol Chem* 2002; 277: 27872-27879.
91. Sasaki T, Fukai N, Mann K, Gohring W, Olsen BR, Timpl R. Structure, function and tissue forms of the C-terminal globular domain of collagen XVIII containing the angiogenesis inhibitor endostatin. *EMBO J* 1998; 17: 4249–4256.
92. Ferreras M, Felbor U, Lenhard T, Olsen BR, Delaisse J. Generation and degradation of human endostatin proteins by various proteinases. *FEBS Lett* 2000; 486: 247-251.
93. Felbor U, Dreier L, Bryant RA, Ploegh HL, Olsen BR, Mothes W. Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII. *EMBO J* 2000; 19: 1187-1194.
94. Sasaki T, Hohenester E, Timpl R. Structure and function of collagen-derived endostatin inhibitors of angiogenesis. *IUBMB Life* 2002; 53: 77-84.
95. Hohenester E, Sasaki T, Mann K, Timpl R. Variable zinc coordination in endostatin. *J Mol Biol* 2000; 297: 1-6
96. Zatterstrom UK, Felbor U, Fukai N, Olsen BR. Collagen XVIII/endostatin structure and functional role in angiogenesis. *Cell Struct Funct* 2000; 25: 97-101.
97. Tabruyn SP, Griffioen AW. Molecular pathways of angiogenesis inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 1-5.
98. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. *Cancer Res* 2005; 65: 3967-3979.
99. Bix G, Iozzo RV. Matrix revolutions: "tails" of basement-membrane components with angiostatic functions. *Trends Cell Biol* 2005; 15: 52-60.

100. Çavdar Z. Kolon ve Rektum Kanserlerinde Endostatin'in Matriks Metalloproteinaz-2 Üzerine Gösterdiği Etkinin Araştırılması. Doktora Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya AD, 2008,
101. Sudhakar A, Sugimoto H, Yang C, Lively J, Zeisberg M, Kalluri R. Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by alpha v beta 3 and alpha 5 beta 1 integrins. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 4766-71.
102. Abdollahi A, Hahnfeltdt P, Maercker C, Grone HJ, Debus J, Ansorge W, et al. Endostatin's antiangiogenic signaling network. *Mol Cell* 2004; 13: 649-663.
103. Digtyar AV, Pozdnyakova NV, Feldman NB, Lutsenko SV, Severin SE. Endostatin: current concepts about its biological role and mechanisms of action. *Biochemistry (Mosc)* 2007; 72: 235-246.
104. Hajitou A, Grignet C, Devy L, Berndt S, Blacher S, Deroanne CF, et al. The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells. *FASEB J* 2002; 16: 1802-1804.
105. Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review. *Leuk Res* 2009; 33: 638-644.
106. Lee SJ, Jang JW, Kim YM, Lee HI, Jeon JY, Kwon YG, Lee ST. Endostatin binds to the catalytic domain of matrix metalloproteinase-2. *FEBS Lett* 2002; 519: 147-152.
107. Sodha NR, Clements RT, Boodhwani M, et al. Endostatin and angiostatin are increased in diabetic patients with coronary artery disease and associated with impaired coronary collateral formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296(2): 428-434.
108. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(2): 168–175.

- 109.** Li M, Popovic Z, Chu C, Krämer B, K, Hoher B: Endostatin in Renal and Cardiovascular Diseases. *Kidney Dis* 2021; 7: 468-481.
- 110.** Carlsson AC, Östgren CJ, Länne T, Larsson A, Nystrom FH, Ärnlöv J. The association between endostatin and kidney disease and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016; 42(5): 351–357.
- 111.** Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C., et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 2006; 1765(1): 25-37.
- 112.** Lassalle P, Molet S, Janin A, Van der Heyden J, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996; 271(34): 20458-20464.
- 113.** Ozaki, K, Toshikuni N, George J, Minato T, Matsue Y, Arisawa T, Tsutsumi, M. Serum endocan as a novel prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer* 2014; 5(3): 221-225.
- 114.** Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al G. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(2): 291-296.
- 115.** Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, & Bugiardini R. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003.
- 116.** Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108(17): 2054-2059.
- 117.** Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis* 2015; 243(1): 339-343.

118. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis D, Celik T, Akhan M. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Brit J Dermatol* 2013;169(5): 1066-1070.
119. Brandes R P. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension* 2014; 64(5): 924-928.
120. Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, Krainik AJ, Sevrakov A, Kondos GT. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. *Ann Epidemiol* 2003; 13(3), 163-9.
121. Xiong C, Zhao ZW, Chen ZY, Wu LZ, Luo, YK, Hu, FD, Chen, Ll. Elevated human endothelial cell-specific molecule-1 level and its association with coronary artery disease in patients with hypertension. *J Invest Med* 2015; 63(7); 867-870.
122. Wang XS, Yang W, Luo T, Wang JM, Jing, YY. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Gen Test Mol Biomark* 2015; 19(3): 124-127.
123. Scherpereel A, Gentina T, Grigoriu B, Sénéchal S, Janin A, Tsicopoulos A, Lassalle P. Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer research*, 2003; 63(18) 6084-6089.
124. Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, Petersson L, Botling J, Ameer A, Cross M. J. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exper Cell Res* 2007; 313(7): 1285-1294.
125. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès R. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. 2013; 2013: 705027.
126. Endocan and the respiratory system: A review - Scientific Figure on Research Gate. Available from: <https://www.researchgate.net/figure/Structure-of->

endocan-Abbreviations-DS-dermatan-sulfate-PRR-phenylalanine-rich-region\_fig1\_311635036

127. Nault JC, Guyot E, Laguillier C, Chevret S, Ganne-Carrie N, N'Kontchou G, et al. Serum proteoglycans as prognostic biomarkers of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(8): 1343-1352.
128. Tsai JC, Zhang J, Minami T, Volland C, Zhao S, Yi X, et al. Cloning and characterization of the human lung endothelial-cell-specific molecule-1 promoter. *J Vasc Res* 2002; 39(2): 148-159.
129. Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 2001; 167(6): 3099-3106
130. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. The Journal of the American Society of Hematology. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 2008; 112(6): 2318-2326.
131. Maurage CA, Adam E, Minéo J-F, Sarrazin S, Debunne M, Siminski RM, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68(6): 633-641.
132. Arman Y, Akpınar TS, Kose M, Emet S, Yuruyen G, Akarsu M, et al. Effect of Glycemic Regulation on Endocan Levels in Patients With Diabetes: A Preliminary Study. *Angiology* 2016; 67(3): 239-244.
133. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease A Pilot Study. *Angiology* 2015; 66(8): 727-731.
134. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006; 11(1): 39-47.

135. Qiu C, Sui J, Zhang Q, Wei P, Wang P, Fu Q. Relationship of Endothelial Cell-Specific Molecule 1 Level in Stress Hyperglycemia Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Angiology* 2016; 67(9): 829-834
136. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 2015; 72: 4-15.
137. De Almeida Pdel V, Grégio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contem Dental Pract* 2008; 9: 72-80.
138. Aydin S, Ozercan I, Dagli F, Aydin S, Dogru O, Celebi S, et al. Ghrelin immunohistochemistry of gastric adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Biotec & Histochem* 2005; 80: 163-168.
139. Hu H, Jiang H, Ren H, Hu X, Wang X, Han C. AGEs and chronic subclinical inflammation in diabetes: disorders of immune system. *Diabetes/Metab Res Rev* 2015; 31(2): 127-37.
140. Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, De Hertogh G, Al-Kharashi AS, Van den Eynde K, Mohammad G, et al. The angiogenic biomarker endocan is upregulated in proliferative diabetic retinopathy and correlates with vascular endothelial growth factor. *Current Eye Res* 2015; 40(3): 321-324.
141. Sponder M, Dangl D, Kampf S. Exercise increases serum endostatin levels in female and male patients with diabetes and controls. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 6-12.
142. El-Ashmawy HM, Roshdy HS, Saad Z, Ahmed AM. Serum endostatin level as a marker for coronary artery calcification in type 2 diabetic patients. *J Saudi Heart Assoc* 2019; 31(1): 24-31.