

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI  
(PREDİYABETİK) OLAN HASTALARDA CO-PEPTİN, NT-PROBNP,  
PENTRAXİN-3, LP-PLA<sub>2</sub> DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Arzu ORAN**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ece ONUR**

**Manisa, 2015**

## ÖNSÖZ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince verdikleri destek ve katkılarından, gösterdikleri sevgi ve anlayıştan dolayı tez hocam ve danışmanım Prof. Dr. Ece ONUR başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Fatma Taneli'ye, Prof. Dr. Zeki ARI'ya, Prof. Dr. Cevval ULMAN'a, Prof. Dr. Ahmet VAR'a, Yard. Doç. Dr. Yeşim GÜVENÇ'e,

Tezin fikir aşamasından yazım aşamasına kadar her süreçte yol gösterici olan ve desteklerini esirgemeyen Ege Üniversitesi Klinik Biyokimya Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu'na, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Pınar Erbay Dünder'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY'a

Dört yıl boyunca çalışmalarımızı uyumlu bir şekilde yürüttüğümüz, iyi ve kötü zamanlarda birbirimize destek olduğumuz asistan arkadaşlarıma ve tüm teknisyen arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Varlığıyla, başından beri, dünyanın daha yaşanılır bir yer olmasını sağlayan, sevdiğim, hayat arkadaşım Kadir'e ve kızım Zeynep İnci'ye

En içten teşekkür ve şükranlarımı bir borç bilirim.

Dr. Arzu ORAN

## KISALTMALAR

- ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon
- AMI:** Akut Myokard İnfarktüsü
- ANP:** Atriyal Natriüretik Peptid
- APG:** Açlık Plazma Glukozu
- AVP:** Arjinin Vazopressin
- BAG:** Bozulmuş Açlık Glukozu
- BGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı
- BNP:** Brain Natriüretik Peptid
- CRH:** Kortikotropin Releasing Hormon
- CV :** Varyasyon Katsayısı
- DM:** Diyabetes Mellitus
- HbA1c:** Hemoglobin A1c
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
- HRP:** Horseradish Peroxidase
- KGİ:** Kombine Glukoz İntoleransı
- KVH:** Kardiyovasküler Hastalık
- Lp-PLA<sub>2</sub>:** Lipoprotein Bağımlı Fosfolipaz A2
- MS:** Metabolik sendrom
- NT-proBNP:** N terminal Pro Brain Natriüretik Peptid
- OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi
- PCOS:** Polikistik Over Sendromu

**PG:** Plazma Glukozu

**PTX-3:** Pentraxin-3

**SAP:** Serum Amiloid Protein

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences

**SS:** Standart Sapma

**TMB:** 3,3',5,5' Tetrametil-benzidine

**TURDEP:** Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

**YRG:** Yüksek Riskli Grup

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
KISALTMALAR	III
İÇİNDEKİLER	V
TABLO DİZİNİ	VII
ŞEKİL DİZİNİ	VIII
I.GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
2.1. PREDİYABET	4
2.1.1. Prediyabet Tanımı ve Tanısı	4
2.1.2. Prediyabet Prevelansı	7
2.1.3. Prediyabet Patogenezi	8
2.1.4 Prediyabetin Risk Faktörleri	10
2.1.5 Prediyabetin Klinik Önemi	11
2.2.ÇALIŞILAN PARAMETRELER	13
2.2.1. Co-peptin	13
2.2.2. Pentraxin-3	17
2.2.3. LP-PLA <sub>2</sub>	19
2.2.4. NT-proBNP	21
III. MATERYAL-METOD	24
3.1. ARAÇ VE GEREÇLER	24
3.2. YÖNTEM	24
3.2.1. Çalışma Grubu	24
3.2.2. Co-peptin Tayini	25

3.2.3. NT-proBNP Tayini	25
3.2.4. Pentraxin-3Tayini	25
3.2.5. LP-PLA <sub>2</sub> Tayini	26
3.2.6. İstatistiksel Analiz	27
<b>IV.BULGULAR</b>	<b>28</b>
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulgular	28
4.2. Biyokimyasal Bulgular	30
<b>V.TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>VI.SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>44</b>
<b>VII. ÖZET</b>	<b>46</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>47</b>
<b>IX.KAYNAKLAR</b>	<b>48</b>

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo1.</b> DM ve prediyabet tanı kriterleri	5
<b>Tablo 2 :</b> Araştırma gruplarının tanımlayıcı özellikleri	29
<b>Tablo 3:</b> . BAG, BGT ve kontrol gruplarının biyokimyasal değerleri ve karşılaştırılması	30
<b>Tablo 4:</b> BAG grubunun korelasyon analizi verileri	33
<b>Tablo 5:</b> BGT grubunun korelasyon analizi verileri	34
<b>Tablo 6:</b> Kontrol grubunun korelasyon analizi verileri	35

## ŞEKİL DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Co-peptin aminoasit dizilimi	13
<b>Şekil 2.</b> AVP molekülünün şematik gösterimi	13
<b>Şekil 3.</b> Natriüretik peptid ailesinin yapısı	22
<b>Şekil 4.</b> Üç grup arasında Lp-PLA <sub>2</sub> düzeylerinin karşılaştırılması	31
<b>Şekil 5.</b> Üç grup arasında Pentraxin-3 düzeylerinin karşılaştırılması	31
<b>Şekil 6.</b> Üç grup arasında Co-peptin düzeylerinin karşılaştırılması	32
<b>Şekil 7.</b> Üç grup arasında NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	32



## 1.GİRİŞ

Açlık plazma glukoz (APG) seviyesi 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) değerleri arasında olması bozulmuş açlık glukozu (BAG), oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nde 2.saat plazma glukoz seviyesi 140-199 mg/dl (7.8-11 mmol/l) arasında olması bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak sınıflandırılır. BAG ve BGT tanısı alan hastalar prediyabet olarak adlandırılır ve bu hastalar gelecekte diyabetes mellitus (DM) gelişimi için yüksek risk taşır. BAG ve BGT obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir.

Co-peptin, antidiüretik hormon olarak bilinen arjinin vazopressin (AVP)'den sentezlenir. Vazopressin seviyelerini yansıtmakla birlikte serum ve plazmada AVP'den daha stabildir (1,2). Son yıllarda kardiyovasküler, renal ve insülin direnci, DM, metabolik sendrom gibi endokrin patolojilere sekonder olarak gelişen bozulmuş su dengesini ya da vücuttaki normal su dengesini yansıttığı için AVP diagnostik bir önem kazanmıştır (3,4). Kronik psikososyal stres altında, AVP, CRH ile uyumlu olarak ön hipofizden ACTH salınımının artışında dinamik bir role sahiptir ( 5). Yapılan çalışmalarda kronik psikososyal stres varlığında HPA aksının AVP (co-peptin) tarafından aktivasyonunun, insülin direnci/ metabolik sendrom ile ilişkili mediatörlerden biri olabileceği ileri sürülmektedir (6-8). AVP, adrenal korteks hücrelerindeki V1 reseptörlerinin aktivasyonu aracılığı ile kortizol salınımını stimüle eder (9,10). Ayrıca glukagon sekresyonunu uyaran pankreatik islet hücrelerindeki alfa hücrelerinde yer alan V1b reseptörlerini uyarır, fosfoinositol reseptör yolunun aktivasyonu ile glukoz varlığında pankreatik islet hücrelerindeki beta hücrelerinden insülin salınımını artırır (11,12). AVP nin V1a ve V1b reseptörleri üzerine olan toplam etkilerinin, artmış HOMA-IR, yüksek açlık glukozu ve insülin seviyelerine yol açabileceği ileri sürülmektedir (13)Yapılan son çalışmalarda co-peptin seviyelerinin, glukoz ve insülinin açlık değerlerini de içeren tanı koydurucu faktörlerden bağımsız olarak DM tanısında etkili

olduğu hatta co-peptin'in prediyabetik durumlarda DM'ye yatkınlığın belirlenmesinde de etkili olduğu belirtilmiştir (14).

Pentraxin-3 (PTX-3), yeni bulunan, yapısal olarak kısa pentraxine benzeyen, CRP ve serum amiloid protein (SAP) gibi multimerik enflamatuvar mediatördür (16). PTX-3, vasküler endotelial hücreler ve makrofajları içeren değişik doku ve hücrelerde üretilir (17). PTX-3; CRP'den farklı olarak karaciğer dışı enflamasyon bölgesinde ve spesifik dokularda sentezlenir. Bu sebeple PTX-3 düzeylerinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğu düşünölmektedir (18).

Lipoprotein bağımlı fosfolipaz A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>), 50 kDa ağırlığında kalsiyum bağımsız bir lipazdır. Çoğunlukla monosit ve makrofajlar tarafından üretilmektedir ve plazmada başlıca LDL'ye bağlı bulunmaktadır. Diğer geleneksel risk faktörlerinden (obezite, sigara kullanımı vs.) bağımsız olması Lp-PLA<sub>2</sub>'yi daha spesifikleştirmektedir.

Lp-PLA<sub>2</sub> nin kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) ilişkisine dair yapılmış birçok çalışma vardır. Fakat vasküler inflamasyon ve oksidatif stresin belirgin olduğu DM ve insölin rezistansı prevalansının yüksek olduğu popölyasyonlarda Lp-PLA<sub>2</sub> ile ilgili yapılan çalışmalar son derece nadirdir. Biz bu çalışmada Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesi ile DM'e yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık (20).

Brain natriüretik peptid (BNP) kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" olarak ani salınımlar şeklinde üretilir. Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı N terminal probrain natriüretik peptid (NT-proBNP) üçü birden dolaşımda bulunurlar. Yüksek NT-proBNP düzeylerinin KVH riskini gösterdiği bilinmektedir. Bu durum yüksek KVH riskine sahip olan DM'li hastaları da ilgilendirmektedir.

Kontrol altına alınamayan DM'li hastalarda plazma AVP seviyelerinin yüksek olduğu, sağlıklı kişilerde ise AVP infüzyonunun kan glukoz seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca co-peptin düzeylerinin diyabet insidansı ile yüksek bağımlı olduğu bilgisi üzerine biz de çalışmamızda

plazma co-peptin seviyelerini ELISA yöntemi ile belirleyerek yüksek co-peptin seviyelerinin, yağ dokusuna ilgisi yüksek olan pentraxin-3 düzeylerinin ve kardiyak hasar belirteci olan Lp-PLA<sub>2</sub> düzeylerinin, yeni başlayacak olan DM riskini test etmekteki sensitivite ve spesifisitesini göstermeyi amaçladık.

Bu çalışmanın bir amacı da prediyabetik hastalarda dolaşımdaki NT-proBNP düzeylerini ölçerek, biyobelirteç olup olmayacağını değerlendirmektir. Bu parametrelerin, normal ve bozulmuş glukoz toleransından diyabete geçiş sürecinde rol aldığı muhtemel mekanizmalar gösterilmeye çalışılacaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. PREDİYABET**

#### **2.1.1. PREDİYABET TANIM**

Prediyabet; kan glukoz seviyesinin normalden daha yüksek ancak diyabet tanısı için yeterli yükseklikte olmaması durumudur (21). Prediyabet, BAG, BGT ve yüksek riskli grup (YRG) olarak sınıflandırılmıştır. APG düzeyinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması BAG, 75 gram glukoz ile yapılan OGTT testinde 2. saat glukoz düzeyinin 140-199 mg/dL olması BGT, hemoglobin A1c (HbA1c)'nin %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olması yüksek risk grubu (YRG) olarak tanımlanmıştır (22). BAG ve BGT terimleri normal glukoz dengesi ile diyabet arasındaki evreleri açıklamaktadır. BAG ve BGT ayrı ayrı durumlar olarak bulunabildiği gibi BAG ve BGT birarada kombine glukoz intoleransı (KGİ) olarak da görülebilir (23). Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda HbA1c değerinin %5.5 ile 6.0 arasında olması ile diyabet gelişim riskinin %9-25 oranında, %6.0 ile 6.5 arasında olması ile de %25-50 oranında arttığı gösterilmiştir (24). Aynı zamanda HbA1c'nin diyabet gelişimi için kuvvetli bir göstere olduğunun belirlenmesi normalin üzerinde olan HbA1c değerlerinin de prediyabet olarak kabul edilmesine yol açmıştır (25).

Diyabet veya prediyabet tanısı; APG, 75 gram glukoz ile yapılan 2 saatlik OGTT ve HbA1c ölçümleri ile konur (Tablo 1). İlk test sonucu ile tanı koymadan önce, test mutlaka tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. Yapılan ilk test sonucu tanı kriterlerinin üzerinde, ikinci test sonucu altında ise 3-6 ay sonra testin tekrar yapılması önerilmektedir.

**Tablo1.** DM ve prediyabet tanı kriterleri (22)

	<b>APG</b> (≥8 saat açlıkta)	<b>OGTT</b> 2.saat PG	<b>Rastgele PG</b>	<b>HbA1c</b>
<b>Normal</b>	<100	<140 mg/dl		%≤5.6
<b>İZOLE BAG</b>	100-125 mg/dl	<140 mg/dl		
<b>İZOLE BGT</b>	<100 mg/dl	140-199 mg/dl		
<b>BAG+BGT</b> (KGi)	100-125 mg/dl	140-199 mg/dl		
<b>YRG</b>				%5.7-6.4
<b>DM</b>	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl	≥200 mg/dl + DM semptomları	≥%6.5

### **OGTT ENDİKASYONLARI**

1. Tarama testlerinde normal referans değerinin üstünde PG düzeyinin tespit edilmesi,
2. Diyabet, prediyabet ve gestasyonel glukoz intoleransının araştırılması amacı ile,
3. Ailede DM ya da MODY tipi DM öyküsü bulunan bireyler bulunması,
4. Makrozomik bebek (doğum kilosu >4 kg) doğum öyküsü bulunması,

5. Açıklanamayan ve/veya erken yaşta tanı konan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar,

6. Reaktif hipoglisemi semptomları bulunan kişiler,

7. Rutin tarama sırasında ya da cerrahi gibi stres durumlarında hiperglisemi yada glikozuri saptanan vakalar,

8. Metabolik sendrom tanısı düşünülen hastalar,

9. Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanılı hastalarda OGTT endikedir (26).

### **OGTT'YE HAZIRLIK**

OGTT hazırlığı aşamasında dikkat edilmesi gereken kurallar:

✓ Test uygulanmadan en az 3 gün öncesinden itibaren, yeterli miktarda ( $\geq 150$  g/gün) karbonhidrat içeren diyet programına alınmalı ve mutad fizik aktivite yapılmalıdır.

✓ Testten önceki akşam 30-50 gram karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.

✓ Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanmalıdır.

✓ Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, infeksiyon gibi OGTT' yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.

✓ Gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.

✓ Oral kontraseptifler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotinik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımı durumunda testten en az bir hafta önce ilaçlar kesilmelidir (26).

## **OGTT Testin Yapılması:**

OGTT testinin yapılmasında dikkat edilmesi gereken kurallar:

- Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g anhidroz glukoz veya 82.5 g glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başlandığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonra kan örneği alınır.
- Test sırasında sigara içilmesine, su dışında yiyecek ya da içecek alımına izin verilmez (26).

### **2.1.2. PREDİYABET PREVALANSI**

Dünyadaki diyabetli hasta sayısı 2013 yılı itibari ile 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında çok hızlı bir artış ile 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (27). Bu artışın başlıca nedenleri; nüfus artışı, uzun yaşam ve değişen yaşam tarzı sonucu artan obezite ve fiziksel inaktivite olarak düşünülmektedir. Beslenme ve yaşam tarzındaki yanlışlıklara bağlı olarak son yıllarda çocuklarda ve gençlerde de tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır.

Türkiye’de yapılan en geniş kapsamlı çalışma olan 1997-1998 yıllarındaki ‘Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi’nin (TURDEP-1) sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 olarak belirtilmiştir (28). TURDEP-2 çalışması ise 2010 yılında 26499 kişi ile yapılmıştır. Bu çalışmaya göre diyabet prevalansı %13.7, izole BAG’nin prevalansı %14.7, izole BGT’nin prevalansı %7.9, KGI’nin prevalansı ise % 8.2 olduğu görülmüştür (29). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan son çalışmalar yetişkin populasyonda BAG’nin prevalansını % 26 ve BGT’nin prevalansını ise % 15 olarak göstermektedir (30).

BAG ve BGT özellikle yaş artışıyla görülme sıklığı artmaktadır. BGT’nin 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prevalansı, 65-74 yaş grubunda %20-30’a yükselmektedir. (31)

Yaşam boyu izlenen prediyabetli hastaların yaklaşık %70'i hayatlarının ileriki dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır. Yapılan çalışmalarda prediyabetik hastaların yılda %5-10 oranında diyabet aşamasına geçtiği gösterilmiştir. Diyabet insidansı izole BGT için %4-6, izole BAG için %6-9 ve KGİ durumunda %15-19 olarak belirtilmiştir (21).

### **2.1.3.PREDİYABET PATOGENEZİ**

Normal konsantrasyondaki insülinin yetersiz biyolojik yanıt oluşturması yani insülin direnci, DM ve dolayısıyla prediyabetin en önemli nedenlerinden birisidir. Diyabet gelişim riskinin belirlenmesi, diyabet yönünden riskli bireylerin taranması ve oluşabilecek komplikasyonları engelleyici tedavinin uygulanması açısından, insülin direncinin gelişim mekanizmalarının anlaşılması ve erken dönemde tespiti önemlidir (32).

Sağlıklı glukoz metabolizmasına sahip olan bireylerde insülin, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Kas ve yağ dokusu da dahil olmak üzere diğer periferel dokularda glukoz alımını, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci olan durumlarda; hepatik glukoneogenez artmakta, periferel dokularda bu direnç sebebiyle glukoz alımı azalmakta ve tüm bunların sonucu olarak kan glukoz seviyeleri artmaktadır (33). İnsülin direncinin normal glukoz metabolizmasına sahip bireylerde, ileride gelişebilecek tip 2 diyabetin öngörülmesinde önemli bir rolü vardır. Genetik faktörler ve/veya çevresel faktörlerin etkisiyle insülin direnci oluşabilir. Diyabet tanısı olmamasına rağmen; diyabet yönünden aile öyküsü olanlarda, aile öyküsü olmayanlara göre daha yüksek oranda hipertansiyon ve insülin direnci saptanmıştır (34). Çevresel faktörlerin en önemlisi çağımızda gittikçe artan obezitedir. Obezite ile ilişkili olan abdominal yağlanma, yağ dokusundan salınan adiponektin ve obezite hormonu olarak tanınan leptin insülin direnci ile ilişkilidir (35). Ayrıca adipoz dokudan salınan adiposit kaynaklı TNF- $\alpha$  artışı da insülin direnci nedenlerinden biri olarak



gösterilmiştir (36). İnsülin direnci ile ilişkili diğer önemli faktörlerde sedanter yaşam ve ileri yaştır (33).

Pankreas beta hücrelerinin yeterliliği hiperglisemi düzeyini belirleyen asıl faktördür. Periferik insülin direnci, eğer beta hücrelerinde defekt yoksa hiperinsülinemi ile aşılabilecek ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Lipotoksisite ve glukotoksisite ile beta hücrelerinde bozulmanın başlaması ile insülin düzeyindeki düzensizlik ve yetersizliğe bağlı olarak glukoz intoleransı gelişecektir. İnsülin direnci, Tip 2 DM'de beta hücre düzeyinde insülin sekresyonunun bozulmasına katkıda bulunmaktadır (37,38). İnsülin direnci tedavi edilmediği takdirde tip 2 diyabetin geliştiği vurgulanmıştır (39).

Prediyabet, kan insülin seviyeleri yüksek olmasına rağmen anormal kan glukoz seviyelerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir (40). BAG ve BGT insülin direnciyle ve insülin sekresyonunda bozukluklarla karakterize olmakla birlikte bu iki durum arasında bazı farklılıklar vardır. BAG'lı bireylerde yapılan OGTT'de erken faz insülin yanıtı azalmakla birlikte, geç faz insülin yanıtı normaldir. Bu bireyler normal iskelet kası insülin duyarlılığına sahip olmalarına rağmen, hepatik insülin direnci gösterirler. Bu iki durum izole BAG'da hepatik glukoz üretiminin aşırı derecede artmasına ve açlık kan glukoz düzeyinin yükselmesine neden olur. İzole BGT'li bireylerde ise OGTT'de esas olarak geç faz insülin yanıtında ileri derecede bozulma ile birlikte kas ve kısmen de karaciğer seviyesinde insülin direnci bulunmaktadır. Bu durum glukoz verilmesini takiben uzun süren hiperglisemiye neden olur. KGİ olan bireylerde ise hem karaciğer hem de kas insülin direnci söz konusudur (41).

BAG ve BGT bozukluklarının fizyopatolojik açıklamasıyla ilgili birçok yayın mevcuttur. Davies ve arkadaşları, BAG'nin daha çok beta hücresi disfonksiyonu ile BGT'nin ise insülin direnci ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, açlık hiperglisemisi olan kişilerde insülin düzeyi düşük iken BGT olan hastalarda ikinci saatte artmış insülin düzeyleri saptanmıştır (42). BAG ve BGT fizyopatolojisi için yapılmış, farklı sonuçları olan çalışmalar da vardır. Botnia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BAG

olan hastalarda BGT olanlara göre HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) yöntemi ile bakılan insülin direncinin daha yüksek olduğunu, bunun aksine Weyer ve arkadaşlarının çalışmasında ise izole BAG olan kişilerde beta hücresi disfonksiyonu olduğu yani insülin salınımında defekt olduğu belirtilmiştir (43,44).

#### **2.1.4. PREDİYABETİN RİSK FAKTÖRLERİ**

Diyabet yönünden riskli bireylerin taranması ve oluşabilecek komplikasyonları engelleyici tedavinin uygulanması açısından erken dönemde prediyabetin tespiti önemlidir.

Prediyabet için 45 yaşın üzeri olmak ve obezite (VKİ  $\geq 25$ ) tek başına yüksek risk faktörleridir.

Ayrıca VKİ 25'in üzerinde olan daha genç bireylerden aşağıdaki risk faktörlerinden birine veya daha fazlasına sahip olan kişiler riskli grup olarak değerlendirilmektedir.

- Ailede diyabet öyküsü
- Düşük fiziksel aktivite
- Etnik köken
- Gestasyonel diyabet öyküsü veya makrozomik bebek doğurma öyküsü
- Hipertansiyon ( $\geq 140/90$  mmHg)
- HDL kolesterol  $\leq 35$  mg/dL ve/veya trigliserit düzeyi  $\geq 250$  mg/dL
- Sigara ve alkol kullanımı
- Sedanter yaşam
- Yüksek stresli iş

- PCOS
- Vasküler hastalık öyküsü
- Akantosis nigrikans
- Tirotoksikoz, Cushing sendromu vb gibi endokrin nedenler

Bu risk faktörlerinin büyük kısmı düzeltilebilir çevresel faktörlerdir. Bu sebeple prediyabet açısından riskli grup iyi tanınmalıdır. Prediyabet hastaları bu konuda bilinçlendirilerek, yakın kontrol ile yaşam tarzlarında gerekli önlemlerin alınması ve değiştirilmesi sağlanmalıdır.

### **2.1.5. PREDİYABETİN KLİNİK ÖNEMİ**

Prediyabet, özellikle diyabet ve KVV için risk faktörü olmakla birlikte metabolik sendromla ilişkilendirilmesi açısından da önem taşımaktadır. İnsülin tarafından uyarılan glukoz kullanımında azalma veya insülin direnci, Tip 2 diyabet gelişiminde klinik belirtiler ortaya çıkmadan en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır. Her iki ebeveyni de Tip 2 diyabet hastası olan çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada, insülin duyarlılığı ve insülin sekresyon şekli incelenmiştir. Çocuklar 5'er yıl arayla takip edilmiş ve Tip 2 DM kliniği ortaya çıkmadan 20 yıl öncesinde insülin direnci tespit edilmiştir. İnsülin sekresyonundaki değişiklikler ise DM başlangıcından sadece 3-5 yıl öncesinde tespit edilebilmiştir (45).

Uzun dönem izlenen prediyabetli hastaların yaklaşık %70'i yaşamlarının ileriki dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır. İzole BGT için yıllık diyabet insidansı %4-6, izole BAG için %6-9 ve her ikisinin birlikteliği durumunda %15-19 olarak belirlenmiştir (21). Yapılan çalışmalarda KGİ olanlarda DM gelişme riski daha yüksek olarak görülmüştür. Diyabet gelişimi açısından APG'nin 100 mg/dL'nin üzerinde olması ile OGTT ikinci saat kan glukozunun 140 mg/dL'nin üzerinde olması benzer duyarlılığa sahiptir (46). BAG ve BGT'li yetişkinlerin 11 yıl izlendiği bir çalışmada, bu süreçte hastaların %46'sında diyabet geliştiği, %4'ünde KGİ geliştiği ve %24'ünde glukoz seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir. BAG'li yetişkinlerde ise;

%38'inde diyabet geliştiği, %17'sinde KGI geliştiği ve %38'inde glukoz seviyelerinin normal düzeyde kaldığı saptanmıştır (46). Sonuç olarak; glukoz metabolizmasındaki intoleransın, klinik diyabete ilerlemesi yıllar alabilmektedir (47).

Prediyabetli kişiler KVH ve bu nedenle mortalite gelişmesi bakımından yüksek riske sahiptirler (48). Plazma glukoz düzeyinin kardiyovasküler olaylarla ilgisini araştıran 20 büyük çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; APG ve OGTT ikinci saat glukoz değerleri BAG ve BGT düzeylerine yaklaştıka KVH açasından rölatif riskin arttığı saptanmıştır (49). Ayrıca prediyabetli hastalarda normal bireylere göre, artmış serum trigliserid düzeyleri, azalmış HDL kolesterol düzeyleri, hipertansiyon ve obezitenin daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Ancak bu artışın, prediyabetli bireylerde tip 2 diyabetli hastalara oranla daha az olduğu gösterilmiştir (50). Metabolik sendrom; KVH risk faktörlerinin ve diyabet yatkınlığının, bir bireyde toplanması olarak ifade edilir. BAG ve BGT'nin, glukoz intoleransı, abdominal obezite, anormal lipid profili ve hipertansiyonu kapsayan, metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bilinmektedir (51).

Diyabet, hem ülkemizde hem de tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. DSÖ tarafından "salgın" olarak ifade edilen bu kronik hastalık, erken dönem ve geç dönem çeşitli komplikasyonları dolayısıyla birçok sistem ve organın olumsuz etkilenmesine yol açmaktadır. Nüfus artışı ve yaştan arındırılan tip 2 DM sıklığının kabul edilmeyecek hızda yükseldiği gösterilmiştir (52). Ölüm nedenleri arasında ilk 10 hastalık arasında sayılan DM , 2013 yılında 5 milyon insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur (22). DM; ciddi morbidite ve mortalitesinin yanında hem bireyler hem de ülkeler için önemli bir mali yük getirmektedir. Bu nedenle DM ve KVH'lerin gelişiminde çok önemli risk faktörleri olduğu bilinen BAG ve BGT'ye erken tanı konulup gerekli önlemler alınarak ve gerekli tedavilere erken başlanarak bu hastalıkların ortaya çıkmasının önlenmesi yada geciktirilmesi sağlanabilir.

## 2.2.ÇALIŞILAN PARAMETRELER

### 2.2.1.Co-peptin

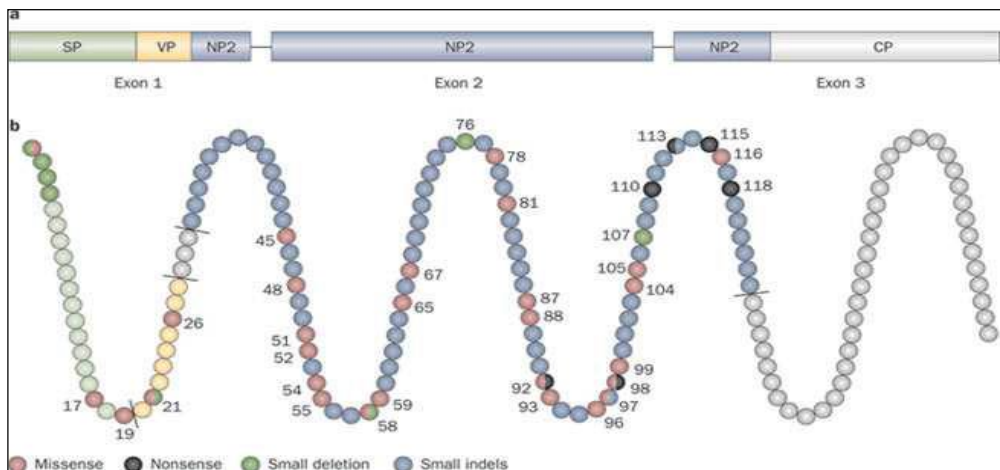
Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen ve homeostazda anahtar rol oynayan hormonlardan biri olan arjinin-vazopressin (AVP) kısa plazma yarı ömrü ve plateletlerle olan ilişkisi nedeniyle klinikte yeterince kullanılamamaktadır.

Co-peptin ilk kez 1972 yılında Holwerda ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Co-peptin 39 aminoasit uzunluğunda lösinden zengin çekirdeğe sahip bir peptittir (53). Co-peptin molekülü; hipotalamusta supraoptik nükleustaki nöronlarda sentezlenir ve nörofizin II ile hipotalamustan hipofize taşınır. Taşınan co-petin nörohipofizde depolanır, plazma osmolalitesinde azalma ve arterial volümde artmaya yanıt olarak dolaşıma salınır (54). Co-peptinin aminoasit dizilimi Şekil 1 'de gösterilmiştir.

H-Ala-Ser-Asp-Arg-Ser-Asn-Ala-Thr-Gln-Leu-Asp-Gly-Pro-Ala-Gly-Ala-Leu-Leu-Leu-Alg-Leu-Val-Gln-Leu-Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Phe-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Asp-Ala-Tyr-OH

### Şekil 1. Co-peptin aminoasit dizilimi

Co-peptinin AVP molekülü içerisindeki yeri şematik olarak Şekil 2'de gösterilmiştir (3).



### Şekil 2. AVP molekülünün şematik gösterimi

Co-peptin,vazopressin seviyelerini yansıtmakla birlikte serum ve plazmada AVP den daha stabildir (1). Co-peptinin fizyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Ancak AVP'nin dolaşıma salınmadan önce, doğru yapısal oluşumuna destek olmak, inaktif hormonların oluşumunu azaltan ve aktif hormonların oluşumunu artıran kalneksin-kalretikülin sistemi ile etkileştiği düşünülmektedir.

Son iki yıldır yapılan çalışmalarda co-peptinin çeşitli hastalıklarda diagnostik ve prognostik bir belirteç olabileceği üzerinde durulmuştur (2,3). Co-peptin; akut miyokard infarktüsü (AMI) ,böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, diyabet, pnömoni, alt solunum yolları enfeksiyonu, hemorajik ve septik şok gibi birçok farklı hastalıkta tanısal ve prognostik faktör olarak araştırılmış ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği tespit edilmiştir (55-57).

Son yıllarda vücuttaki normal su dengesinin yanında insülin direnci, DM, metabolik sendrom gibi endokrin patolojilere sekonder olarak gelişen bozulmuş su dengesini yansıttığı için AVP diagnostik bir önem kazanmıştır.Özellikle nörolojik hastalarda co-peptin bakılması hiponatremi ve artmış idrar osmolaritesi bulunan uygunsuz ADH sendromu ile serebral tuz kaybettiren sendrom ayırımını yaptırabilir. Uygunsuz ADH sendromunda AVP yüksek seviyelerde bulunmaktadır (58).

Metabolik sendrom gelişme riski, toplum sağlığını DM gelişiminden 5 kat daha fazla etkilemektedir. AVP, Kortikotropin Releasing Hormon (CRH) ile uyumlu olarak ön hipofizden Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) salınımının artışında dinamik bir role sahiptir (5). Yapılan çalışmalarda kronik psikosoyal stres varlığında hipofiz-pituiter-adrenal (HPA) aksının AVP tarafından aktivasyonunun, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili mediatörlerden biri olabileceği ileri sürülmektedir. HPA aksının aktivasyonu, tiroid hormonları, büyüme hormonu, testosteron ve östrojen seviyelerinde azalmaya, ayrıca insülin rezistansının baş sorumlularından olan kortizol seviyesinde ise artış gibi multipl endokrin bozukluklara yol açabilir. AVP ve HPA aksındaki karşılıklı uyumsuzluğun DM gelişiminde rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalarda ileri sürülmektedir (6-8). AVP; adrenal korteks

hücrelerindeki V1 reseptörlerinin aktivasyonu aracılığı ile kortizol salınımını uyarır. Glukokortikoidler ise AVP sekresyonunu negatif feedback olarak inhibe eder. Kortizol, strese bağlı olarak aşırı yeme isteği yaratır (9,10). AVP, glukagon sekresyonunu uyararak pankreatik islet hücrelerindeki alfa hücrelerinde yer alan V1b reseptörlerini uyarır, fosfoinositol reseptör yolunun aktivasyonu ile glukoz varlığında pankreatik islet hücrelerindeki beta hücrelerinden insülin salınımını artırır (11,12). AVP'nin V1a ve V1b reseptörleri üzerine olan toplam etkilerinin; HOMA-IR, açlık glukozu ve insülin seviyelerinde artışa yol açabileceği ileri sürülmektedir (13).

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda artan AVP konsantrasyonun kötü prongnoz ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve hastaların prognozunun takibinde co-peptinin uygun olacağı belirtilmiştir. Stoiser ve arkadaşları plazma co-peptin ve NT-proBNP ölçümlerinin birlikte değerlendirmesinin prognozu değerlendirmede daha faydalı olacağını önermişlerdir (59-60). AMI hastalarında co-peptin ile yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. AMI'da yüksek co-peptin değerlerine sahip hastaların mortalite oranı, düşük olanlara göre dört kat daha fazla bulunmuştur (61). Göğüs ağrısı ile gelen hastalarda AMI dışlanmasında, kardiyak nekroz göstergesi olarak kabul gören troponin T'in yanında endojen stres göstergesi olarak da co-peptinin kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu kombinasyonun 6-8 saat sonra troponin T tekrar etmeksizin, başvuru anında %98.8 AMI'i dışlamada başarılı olduğu gösterilmiştir . Ayrıca AMI'de troponin T'nin kanda tespit edilemediği ilk 3 satte co-peptinin yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar; AMI'den sonra AVP sisteminin aktive olduğu düşüncesini güçlendirmektedir. Bu çalışmaları da göz önüne alarak Wilson ve arkadaşları National Academy of Clinical Biochemistry tarafından co-peptinin güçlü kardiyak biyomarkerler arasına alınmasını sağlamışlardır (62).

Enhorning ve arkadaşları; DM tanısında glukoz ve insülinin açlık değerlerini de içeren tanı koydurucu faktörlerden bağımsız olarak co-peptin seviyesinin anlamlı olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Hatta co-peptin'in prediyabetik durumlarda DM'a yatkınlığın belirlenmesinde de etkili olduğu

belirtilmiştir (14). Bir diğer çalışmada, plazma co-peptin seviyelerinin adiposite ve dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentlerinden bağımsız olarak DM'ye yatkınlığı belirleyebildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada co-peptinin kortizol seviyelerini arttırarak obeziteye sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca plazma co-peptin seviyeleri, yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile de ilişkili bulunmuştur (15).

Önemli fonksiyonlarına rağmen plazma AVP düzeylerinin laboratuvar ortamında ölçümü ile ilgili kısıtlılıklar mevcuttur. Bunun başlıca sebeplerinden biri dolaşımdaki AVP'nin %90'ından fazlasının trombositlere bağlı olması nedeniyle ya eksik olarak ölçülmesi ya da işlem görmemiş kan örneklerinin uzun süre beklemesi sonrası yapılan ölçümlerin yanlış sonuç vermesidir. (63,64) Diğer bir nedense -20 °C de saklanan plazma örneklerinde AVP'nin stabil olmaması ve sandwich immünoassay yöntemi yerine yarışmalı assay yöntemi ile ölçülebildiğinden ölçümünün oldukça zahmetli ve zaman alıcı olmasıdır (65). Co-peptin ELİSA, İmminoluminometrik ölçüm, otomatize immunoflöresan ölçüm yöntemleri ile serum ve plazmada saptanabilmektedir. Co-peptin ex-vivo ortamda serum ve plazmada oda sıcaklığında 7 gün ve 4°C'de 14 gün stabil kalabilir (65,66).

Co-peptin seviyelerinin; AVP düzeylerini yansıtması, AVP'den daha stabil olması, ölçümünün daha az zahmetli ve daha standardize olması sebebiyle co-peptin öne çıkan bir biyobelirteç olmuştur. Ancak birçok belirteç gibi co-peptinin de sınırlamaları vardır. Co-peptin analizi dikkatli klinik değerlendirme sonrasında yapılmalıdır. Bunlardan ilki, ilaçlar co-peptin salımını baskılayabilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada prednizon tedavisi altında doza bağımlı olarak co-peptin sentezinin inhibe olması, kortikosteroidlerin co-peptin sentezini etkilediğini düşündürmektedir. İkincisi ise böbrek yetmezliği olan hastalarda co-peptin seviyelerinin daha yüksek seviyelerde tespit edildiği belirtilmiştir (57). Ayrıca serum cepeptin düzeylerinde egzersiz sonrası artış görülmüştür (67).

Tüm bu özellikler göz önüne alınarak yapılan co-peptin ölçümleri özellikle vazopresinerjik sistem bozukluğuna yol açan primer (örn. elektrolit



dengesizliği) veya sekonder (örn. kardiovasküler bozukluk, kronik kalp yetmezliği, sepsis) hastalıkların patogenezi açıklama da faydalı olabilir.

### 2.2.2. Pentraxin-3

Pentraxinler; kısa pentraxin ve uzun pentraxin olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Kısa pentraxinlere örnek; CRP ve serum amiloid protein P komponenti (SAP)'dir. Uzun pentraxin grubunun prototip proteini ise PTX-3'dür. PTX-3, yapısal olarak kısa pentraxinlere benzeyen, CRP ve SAP gibi multimerik enflamatuar mediatördür (16). PTX-3 ilk klonlanan uzun pentraxindir ve doksanlı yıllarda spesifik dokularda (endotel hücreler vb.) eksprese edilen moleküller veya sitokin sentezini uyarabilen genler olarak tanımlanmıştır. PTX-3'den sonra diğer uzun pentraxinler tanımlanmıştır (68-70).

PTX-3'un başlıca yapısal özelliği, CRP ve SAP'tan farklı olarak, pentraxin alanına eşleşmiş, 174 aminoasitlik bir aminoterminal alanı bulunmasıdır (68). PTX-3 proteini 40,165 dalton moleküler ağırlığındadır. Enflamatuar sitokinlere yanıt ve Toll-like reseptör uyarılması ile vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri, adipositler, fibroblastlar, mononükleer fagositler ve dentritik hücreleri de içeren değişik doku ve hücrelerde üretilir (17,71). PTX-3'ün ilk tanımlanmış ligandı kompleman komponenti olan C1q'dur (72). CRP ve SAP'a benzer olarak, PTX-3, dentritik hücreler tarafından tanınmayı inhibe eden apoptotik hücrelere bağlanır (73). Bağlanma apoptotik süreçte geç oluşur ve klasik kısa pentraxinlerden farklı olarak kalsiyumdan bağımsızdır. Ek olarak, PTX-3'lü apoptotik hücrelerin preinkübasyonu C1q bağlanmasını ve hücre yüzeyindeki C3 deposunu artırır. Apoptotik hücrelerin kompleman aracılı klirensinde PTX-3'ün rol oynadığını düşünülmektedir (74). PTX-3; fibroblast büyüme faktörü-2 (FBF-2)'ye bağlanır, ama FBF ailesinin diğer üyelerine, sitokinlere veya kemokinlere bağlanmaz. FBF-2'nin anjiyogenik aktivitesi in vitro ve in vivo olarak PTX-3 tarafından bloke edilir (75). Nöronal uzun pentraxinlerden

farklı olarak, PTX-3 santral sinir sisteminde saptanmaz. Ancak; santral sinir sisteminin enflamatuar sinyaller ile uyarılması, (LPS, interlokin-1, TNF- $\alpha$ ), infeksiyöz ajanlara maruziyeti (Candida albicans, Criptococcus neophormans), otoimmun reaksiyonlar (deneysel alerjik ensefalomyelit), limbik nöbet sonrasında, SSS'de PTX-3 üretimi gerçekleşir.

Vasküler endotel ve düz kas hücreleri; okside LDL içeren enflamatuar sinyallere cevaben PTX-3 'ü bol miktarda üretirler (76). Makrofajlar, endotelyal düz kas hücrelerince üretilen PTX-3'ler insan aterosklerotik lezyonlarında saptanmıştır (77). Bu sonuçlar, vasküler patolojilerde yeni bir tanı aracı olarak PTX-3 'ün potansiyelinin olabileceğini göstermiştir. CRP'nin aksine karaciğer dışı sentezinden dolayı, PTX-3 düzeylerinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğuna, PTX-3'ün enflamasyon bölgesinde üretildiği ve hemen endotele bağlandığına inanılmaktadır (18).

Önceki ve devam eden çalışmaların hipotezi; PTX-3'ün, CRP'den farklı olarak doğal bağışıklığın ve enflamasyonunun primer lokal aktivasyonu için hızlı bir belirteç olduğudur. Yapılan çalışmalarda; küçük damar vaskülit (kanda) ve romatoid artrit (sinovial sıvıda) gibi bazı otoimmun hastalıklarda PTX-3 düzeyleri artışı gözlenmiştir. Ancak bu artış SLE ve Chron hastalığında gözlenmemiştir (18). PCOS'lu infertil hastalar ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; CRP değerleri PCOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, PTX-3 değerleri daha düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün sebebi PCOS'lu olgularda hiperandrojenizm, diğer endokrin ve overyan özelliklere bağlanmıştır (78).

İnflamasyon iskemik kalp hastalıklarının kritik bir komponentidir. PTX-3'ün inflamatuvar reaksiyonlar esnasında kalpteki ekspresyonunun yüksek düzeyde olması, vasküler hücreler tarafından inflamatuvar sinyallere cevap olarak üretilmesi ve okside LDL ve aterosklerotik lezyonlarda saptanması, AMI'de PTX-3 düzeyi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmasına neden olmuştur (79,80). AMI tanılı 748 hastanın izlendiği bir çalışmada semptomların görüldüğü ilk gün içinde ve CRP'de dahil edilerek ölçülen PTX-3 düzeyinin mortalitenin yegane bağımsız göstergesi olarak belirtilmiştir (81). Pentraxin-

3'ün DM ve prediyabet ile ilişkisini inceleyen çalışmalar son derece nadirdir. Diyabet ve bunun öncüsü olan prediyabet hasta grubu; glukoz metabolizması bozukluğuna ve kronik bir inflamasyona sahiptir. Yapılan iki benzer çalışmada gestasyonel DM, BGT ve kontrol grubunu içeren yüksek kan glukozunun pentraxin-3 düzeyi ile korele olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu üç grup karşılaştırıldığında; pentraxin-3 düzeylerinin gestasyonel DM tanılı hastalarda en yüksek değerlere ulaştığı ve BGT grubunda da kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede olduğu sonucuna ulaşılmıştır (82,83).

### 2.2.3. Lipoprotein Fosfolipaz A<sub>2</sub>

Lipoprotein bağımlı fosfolipaz A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>), 50 kDa ağırlığında kalsiyum bağımsız bir lipazdır. Hematopoetik hücreler ve hepatositlerden kaynaklandığı belirlenmiştir. Monositlerin makrofajlara farklılaşması boyunca makrofajlardan Lp-PLA<sub>2</sub> sentezlenmektedir. İnflamasyona yanıt olarak mast hücreleri gibi diğer hematopoetik hücreler de Lp-PLA<sub>2</sub> sekrete etmektedir. Timus, tonsil ve plasenta gibi makrofajların bol miktarda bulunduğu dokularda, Northern blot analizi ile Lp-PLA<sub>2</sub> mRNA ekspresyonu gözlemlenmiştir (84).

Çoğunlukla 9 beta paralel tabaka ile 5 heliks yapıdan oluşmaktadır. Lp-PLA<sub>2</sub>; Glisin-X-Serin-X-Glisin (GX SXG) dizisini içermektedir bu sekuens çoğunlukla lipaz ve esterazlarda bulunmaktadır. Lp-PLA<sub>2</sub>'deki GX SXG motifin varlığı ile enzim aktivitesinin serin spesifik inhibitörleri ile bloke edilebileceği yönünde görüşler bulunmaktadır. Bölgeye özgü mutagenез kullanılarak yapılan çalışmalarda, birkaç aminoasit rezidüsünün LDL partikülünün Lp-PLA<sub>2</sub>'ye bağlanmasında önemli olduğu saptanmıştır (85).

Lp-PLA<sub>2</sub>'nin insan plazmasındaki PAF hidrolizinin neredeyse tümünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Lp-PLA<sub>2</sub> yüksek V<sub>max</sub>'a sahip olduğu için plazmada PAF ömrü birkaç dakikadır. HDL-ilişkili lesitin-kolestrol açilesterazın PAF'a karşı hidrolitik aktivite göstermesine rağmen, in vivo olarak PAF uzaklaştırmasına katkısı çok azdır. Bir diğer HDL-ilişkili enzim

olan Paraoksanaz-1(PON-1)'in PAF'a karşı hidrolitik aktivite gösterdiği, ancak bu hidrolitik aktivitenin büyük bir olasılıkla PON-1 preparatlarının Lp-PLA<sub>2</sub> ile kontaminasyonu sonucu olduğu gösterilmiştir. Lp-PLA<sub>2</sub>'nin Val279Phe tek nokta mutasyona sahip bireylerden alınan plazmada PAF hidrolizinin olmadığı ve ekzojen olarak eklenen PAF'ın değişmeden kaldığı saptanmıştır. Bu yüzden Lp-PLA<sub>2</sub>'nin insan plazmasındaki PAF hidrolizinin neredeyse tümünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (86). Lp-PLA<sub>2</sub> sekresyonu, substratları, bazı sitokinler ve steroid hormonlar gibi ekzojen uyaranlar tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca önemli ölçüde hücrel farklılaşma durumundan da etkilenmektedir (87).

Yapılan çalışmalarda anti-inflamatuvar glukokortikoid olan dexametazonun farklılaşmış HL-60 hücrelerinden Lp-PLA<sub>2</sub> sekresyonunu artırdığını, proinflamatuvar mediatörler olan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin ise makrofajlardan sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. IFN- $\gamma$ , IL-1,4,6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, ve M-CSF ile uyarılmış olan makrofajlarda Lp-PLA<sub>2</sub> sekresyonunda azalma saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise lipopolisakkarit, IL-1 $\beta$ , G-CSF ve TNF- $\alpha$ 'nın daha az farklılaşmış monositlerde Lp-PLA<sub>2</sub>'nin sentezini artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak bu ajanların Lp-PLA<sub>2</sub>'nin sentez ve sekresyonunu düzenleme yeteneğinin hücrel farklılaşma durumuna bağlı olduğu gözlemlenmiştir.

Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesinin %80'lik büyük kısmı LDL-kolesterol ile ilişkilidir. İn vivo olarak, Lp-PLA<sub>2</sub> LDL kolesterol ve HDL kolesterol arasında transfer olabilmektedir. Bu durum, Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesinin regülasyon mekanizmalarından biridir(88). Hücrel Lp-PLA<sub>2</sub> sekresyonu LDL kolesterol ve diğer lipoproteinlerin sekresyonundan etkilenmemektedir. Lp-PLA<sub>2</sub> salgılandıktan sonra LDL-5 ve HDL3c başta olmak üzere plazma lipoprotein partiküllerine bağlanmaktadır. Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesinin LDL-5 içinde bol miktarda bulunan LDL'nin elektronegatif subfraksiyonu ile MCP-1 ve IL-8 gibi kemokinlerin salınımını indüklediği saptanmıştır (89). HDL ile ilişkili Lp-PLA<sub>2</sub>'nin olası rolleri; Lp-PLA<sub>2</sub> deposu olması ve HDL'nin antioksidatif, anti-inflamatuvar etkisine katkı sağladığı düşünülmektedir. Apolipoprotein E

eksikliği olan farelerde HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyini arttırdığı görülmüştür. Hiperkolesterolemisi olan hastalarda ise HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (90).

Lp-PLA<sub>2</sub>'nin aterosklerozda regülasyonu oldukça değişkendir. Yükselen plazma seviyeleri KAH ile karşılıklı ilişkilidir. Bilinen risk faktörlerinden (obezite, sigara kullanımı vs.) bağımsız olması KAH risk tahmininde Lp-PLA<sub>2</sub>'yi daha iyi bir belirteç yapmaktadır. Lp-PLA<sub>2</sub> okside fosfolipidleri lizofosfotidilkoline ve serbest okside yağ asitlerine hidrolize etmektedir. İçerdiği yüksek konsantrasyondaki lizofosfotidil kolinden dolayı okside LDL aterosklerotik potansiyele sahiptir. Köpük hücre oluşumu okside LDL'nin makrofajlar tarafından fagosite edilmesi ile oluşur. Bu bilgiler doğrultusunda aterosklerozda Lp-PLA<sub>2</sub>'nin rolü belirgindir (91).

Lp-PLA<sub>2</sub> nin KVH ve DM riskini belirlemede önemli bir belirteçtir. Vasküler inflamasyon ve oksidatif stresin belirgin olduğu DM ve insülin rezistansı prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda Lp-PLA<sub>2</sub> ile ilgili yapılan çalışmalar son derece nadirdir. Bu konuda yapılan bir çalışmada obezite ve DM'nin KVH risk faktörü olduğu ve hastaların Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyi ile KVH riskinin korele olduğu belirtilmiştir(20). Mclaughlin ve arkadaşları, DM tanılı olgularda Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyinin insülin rezistansı ile korele olduğunu belirtmişlerdir (92). Biz de çalışmamızda Lp-pLA<sub>2</sub> aktivitesi ile DM'a yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

#### **2.2.4.NT-proBNP**

1988 yılında Sudoh ve arkadaşları Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek brain natriüretik peptid adını vermiştir (93). Takip eden araştırmalar, BNP'nin kalp kası hücrelerinden sentezlendiğini ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığını göstermiştir (94). Bilinen diğer natriüretik peptid olan C-tipi natriüretik peptid (CNP) ise ilk olarak domuz beyinden izole edilmiştir ve



BNP genini regüle edebilmektedir (99). Taşikardi, hipoksi, miyokardial iskemi, azalmış renal klerens, hipervolemi ve ventrikül hipertrofisi durumlarında BNP ve NT-proBNP plazma düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (100). BNP'nin yarı ömrü 21 dakika, NT-proBNP'nin ise 60-120 dakika civarındadır (101). Bu süreçler, hemodinamik değişikliklerin NT-proBNP ile her 12 saatte bir, BNP ile ise her 60 dakikada bir değerlendirilebilmesine olanak sağlar.

Natriüretik peptidlerin hemodinamik ve nörohümorale etkileri vardır. BNP, glomerül filtrasyon hızı ve glomerüler kan akımını bozmaksızın, direkt renal sistem üzerine olan etkisiyle natriürez ve diürezisi artırır. Anjiyotensin II, norepinefrin ve endotelin gibi kalp yetersizliğinin patogeneğinde aktif rol oynayan vazoaaktif ajanları baskılayarak antimitojenik ve antiproliferatif özellik gösterirler (102). Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin etkinliğini azaltıcı ve kalpte fibrozisi önleyici etkileri olduğu bildirilmiştir (103). Natriüretik peptidler, arteryel ve venöz dilatasyon oluşturur, periferik vasküler rezistansı azaltır ve arteryel tansiyonu düşürürler (104). Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, BNP'nin sol ventrikül diyastolik gevşemesinde rolü olabileceği bildirilmiştir (105). Natriüretik peptidler ayrıca vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomyositlerde; büyüme, proliferasyon ve apoptozu düzenler(106,107).

Merkezi sinir sisteminde ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sıvı elektrolit dengesini sağlar. Özellikle volüm fazlalığı durumunda BNP'nin damar gevşetici etkisi belirgindir ve kan basıncında belirgin düşme sağlar. BNP sempatik tonusu, RAA sistemini, katekolamin ve endotelin gibi vasokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder (108,109).

BNP, C tipi natriüretik peptid reseptörüne bağlanma ve nötral endopeptidaz aktivitesi ile yıkımı gerçekleşmektedir. Böbreklerden pasif ekskresyon ve çeşitli organlardaki lokal endopeptidaz aktivitesi de klerense katkı sağlamaktadır (110).

### 3.MATERYAL-METOD

#### 3.1. ARAÇLAR VE GEREÇLER

1. **ELISA Okuyucu:** Biotek ELx800
2. **Otomatik Pipetler:** Thermo, Socorex
3. **Santrifüj:** Nüve NF 1200 R
4. **Derin Dondurucu:** Nuair Ultralow Freezer (-80°C) (ABD)
5. **Cam Pipetler:** Precicolor HBG (Germany)
6. **Otoanalizör:** Immulite 2000 analizörü (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, ABD)

#### 3.2. YÖNTEM

##### 3.2.1. Çalışma Grubu

Çalışmada 2014/ 088 nolu Etik kurul onaylı “Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı (prediyabetik) olan hastalarda co-peptin, proBNP, pentraxin3, LpPLA<sub>2</sub> düzeyinin değerlendirilmesi” adlı proje için Celal Bayar üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı tanısı alan hastalardan ve herhangi bir nedenle iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine başvuran muayene ve laboratuvar değerlendirme ile herhangi bir patoloji saptanmayan sağlıklı kontrol grubu olarak kabul edilen kişilerden alınan serum ve plazmalar kullanılmıştır.



### 3.2.2. Co-peptin Tayini

Serum örneklerinde Co-peptin düzeyleri ELISA yöntemi ile Phoeix Pharmaceuticals, California, USA kitleri ile çalışıldı. Co-peptin'e spesifik antikorlar ELISA plağında kuyucuklara bağlı olarak mevcuttu. Standart, kontrol ve örnekler uygun kuyucuklara konduktan sonra, önce biotin ile konjuge antikorlarla, daha sonra da streptavidin ile konjuge horseradish peroxidase (HRP) enzimiyle muamele edildi. Prosedüre uygun inkübasyon ve yıkamalardan sonra tüm kuyucuklara substrat olarak TMB (3,3',5,5' tetrametil-benzidine) eklendi. Gerçekleşen reaksiyon sonucu örneklerdeki Co-peptin ile bağlantılı olarak renklenme gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu hidroklorik asit solüsyonu ile sonlandırıldı ve renk değişimi 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Örneklerle ait Co-peptin konsantrasyonları standartlardan elde edilen eğri kullanılarak hesaplandı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değeri < %10, inter-assay CV değeri < %10 olarak bulunmuştur. Kitin deteksiyon limiti 0.1 ng/ml 'dir.

### 3.2.3. NT-proBNP Tayini

Plazma NT-proBNP düzeyleri immunometrik kemiluminesans yöntemle, otomatik immunoassay analizör (Immolute-2000, Diagnostic Products Corporation LA, USA) kullanılarak tayin edildi. NT-proBNP kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri sırasıyla 35.6, 146, 519 pg/mL konsantrasyonlarında %5.4, %3.1, %3.2 olarak hesaplanmıştır. İnter-assay CV değerleri sırasıyla 35.6, 146, 519 pg/mL konsantrasyonlarında , %6.4, %4.4, %4.6 olarak hesaplanmıştır. Kite ait deteksiyon limiti 10 pg/mL olup, ölçüm aralığı 20-35000pg/mL değerleri arasındadır.

### 3.2.4. Pentraxin-3Tayini

Serum örneklerinde Pentraxin-3 düzeyleri ELISA yöntemi ile Aviscera Bioscience Inc., Santa Clara, Küba kitleri ile çalışıldı. ELISA plağındaki kuyucuklarda Pentraxin-3'e spesifik antikorlar mevcuttu. Standart, kontrol ve örnekler uygun kuyucuklara konduktan sonra prosedüre uygun inkübasyon ve yıkamalar yapıldı. Ardından önce biotin ile konjuge antikorlar, daha sonra

da streptavidin ile konjuge horseradish peroxidase (HRP) enzimi eklendi. Prosedüre uygun inkübasyon ve yıkamalardan sonra tüm kuyucuklara substrat olarak TMB (3,3',5,5' tetrametil-benzidine) eklendi. Gerçekleşen reaksiyonla örneklerdeki Pentraxin-3 ile bağlantılı olarak renklenme gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu hidroklorik asit solüsyonu ile sonlandırıldı ve renk değişimi 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Örneklerle ait Pentraxin-3 konsantrasyonları standartlardan elde edilen eğri kullanılarak hesaplandı. Kite ait intra-assay CV değeri %4-6, inter-assay CV değeri %8-10 olarak bulunmuştur. Kite ait deteksiyon limiti 0.02 ng/ml olup, ölçüm aralığı 0.219-14 ng/ml değerleri arasındadır.

### **3.2.5. Lp-PLA<sub>2</sub> Tayini**

Serum örneklerinde Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyleri ELISA yöntemi ile R&D systems, Minneapolis, USA kitleri ile çalışıldı. Lp-PLA<sub>2</sub>'e spesifik antikolar ELISA plağında kuyucuklarda mevcuttu. Standart, kontrol ve örnekler uygun kuyucuklara kondu. Prosedüre uygun inkübasyon ve yıkamalardan sonra PLA<sub>2</sub>G7 ile konjuge horseradish peroxidase (HRP) enzimiyle muamele edildi. Belirtilen inkübasyon ve yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara substrat olarak hidrojen peroksit ve TMB eklendi. Gerçekleşen reaksiyonla örneklerdeki Lp-PLA<sub>2</sub> ile bağlantılı olarak renklenme gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfirik asit solüsyonu ile sonlandırıldı ve renk değişimi 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Örneklerle ait Lp-PLA<sub>2</sub> konsantrasyonları standartlardan elde edilen eğri kullanılarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlar dilüsyon faktörü olan 20 ile çarpılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 1.69 ng/ml konsantrasyonda %6.8, 3.52 ng/ml konsantrasyonda %5.5 ve 11.7 ng/ml konsantrasyonda %2.3 olarak bulunmuştur. Kite ait inter-assay CV değerleri 2.35 ng/ml konsantrasyonda %9.6, 4.34 ng/ml konsantrasyonda %6.9 ve 13 ng/ml konsantrasyonda %5.2 olarak bulunmuştur. Kite ait deteksiyon limiti 0.074 ng/ml'dir. Serum örneklerinde referans aralığı; 21.2-167 ng/mL olarak verilmiştir.

### **3.2.6. İstatistiksel Analiz**

Araştırmada veri analizinde SPSS 15.0 istatistik programı kullanılmıştır. Üç grupta ortalamaların karşılaştırılmasında ANOVA varyans analizi, post hoc testi olarak da Banforoni testi kullanılmıştır. Değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson Korelasyon Testi uygulanmıştır. Tüm testlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İncelediğimiz parametrelerin sonuçları minumun maximum değerleri saptanarak  $ort \pm SD$  hesaplanarak belirlendi.

### 3.BULGULAR

#### 4.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulgular

Bu çalışmaya; 50 BAG tanısı almış hasta grubu, 50 BGT tanısı almış hasta grubu ve herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 50 kişi kontrol grubu olmak üzere 3 grup dahil edildi. BAG grubunun yaş ortalaması  $50.56 \pm 9.88$  iken BGT grubunun yaş ortalaması  $51.10 \pm 14.50$ , kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $46.30 \pm 10.49$  idi. Her üç grupta 25'er kadın (%50.00) ve 25'er erkek (%50.00) mevcuttur.

Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir. Üç grup arasında cinsiyet, yaş, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, bel çevresi özellikleri bakımından anlamlı bir fark görülmektedir ( $p=0.007$ ). (Tablo 2)

**Tablo 2 : Araştırma gruplarının tanımlayıcı özellikleri**

	BAG (n=50)		BGT (n=50)		Kontrol (n=50)		Total (n=150)		p
	ort±SD	min-max	ort±SD	min-max	ort±SD	min-max	ort±SD	min-max	
Yaş	50,56±9,88	30-75	51,10±14,50	22-81	46,30±10,49	31-76	49,32±11,92	22-81	0,087*
Boy	166,08±5,82	155-180	166,16±6,01	155-180	166,72±5,83	158-180	166,32±5,85	155-180	0,839
Kilo	74,34±7,60	48-90	72,40±6,93	60-88	71,22±6,55	60-85	72,65±7,11	48-90	0,86
Bel çevresi	86,48±6,48	74-102	85,62±8,43	65-102	82,36±5,09	72-95	84,82±6,99	65-102	0,007
Lp-PLA <sub>2</sub> (ng/mL)	130,10±77,80	31,26-351,30	69,07±9,76	21,88-397,83	52,94±7,48	13,89-233,56	67,30±5,49	13,89-397,83	0,457
Pentraxin-3 (ng/mL)	2,02±0,925	0,19-3,74	2,34±0,822	0,87-3,74	1,98±0,50	0,68-2,70	2,11±0,78	0,19-3,74	0,046*
Co-peptin (ng/mL)	16,68±5,09	8,03-32,22	19,58±5,32	11,97-35,20	16,65±3,16	11,62-24,89	17,64±4,8	8,03-35,20	0,002*
NT-proBNP (pg/mL)	45,81±35,65	20-152	60,57±54,74	20-195	34,11±18,34	20-84,60	46,83±40,40	20-195	0,004*

\*p&lt;0.05

## 4.2. Biyokimyasal Bulgular

Hasta ve kontrol gruplarına ait biyokimyasal analiz sonuçları tablo 3'te gösterilmiştir. Pentraxin-3, Co-peptin, NT-proBNP parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.046, 0.02, 0.004 sırasıyla). Fakat LpPLA-2 değeri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir (p=0.457).

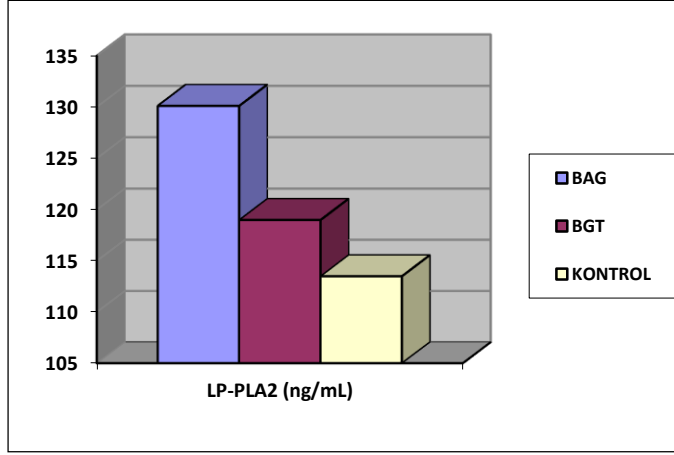
**Tablo 3:** . BAG, BGT ve kontrol gruplarının biyokimyasal değerleri ve karşılaştırılması

	BAG (n=50)		BGT (n=50)		Kontrol (n=50)		Total (n=150)		p
	ort±SD	min- max	ort±SD	min-max	ort±SD	min- max	ort±SD	min- max	
Lp-PLA <sub>2</sub> (ng/mL)	130,10±77,80	31,26- 351,30	69,07±9,76	21,88- 397,83	52,94±7,48	13,89- 233,56	67,30±5,49	13,89- 397,83	0,457
Pentraxin-3 (ng/mL)	2,02±0,925	0,19- 3,74	2,34±0,822	0,87-3,74	1,98±0,50	0,68- 2,70	2,11±0,78	0,19- 3,74	0,046*
Co-peptin (ng/mL)	16,68±5,09	8,03- 32,22	19,58±5,32	11,97- 35,20	16,65±3,16	11,62- 24,89	17,64±4,8	8,03- 35,20	0,002*
NT-proBNP (pg/mL)	45,81±35,65	20-152	60,57±54,74	20-195	34,11±18,34	20- 84,60	46,83±40,40	20-195	0,004*

\*p<0.05

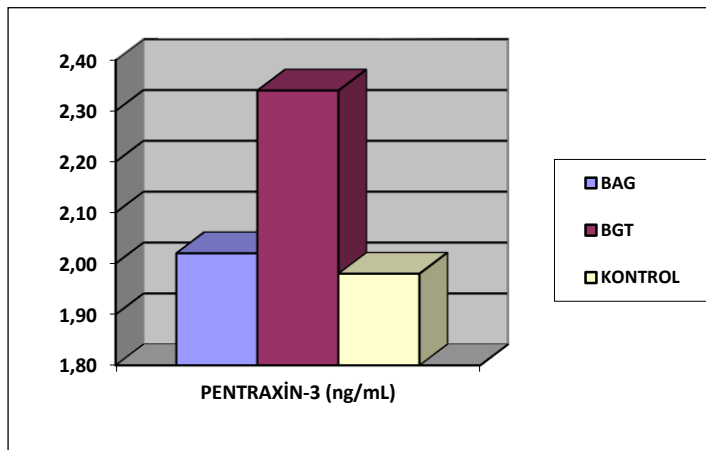
Her bir parametre ayrı ayrı incelendiğinde BAG, BGT ve kontrol grubunda biyokimyasal veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yaratan grubun belirlenmesi amacıyla posthoc analizler yapılmıştır.

Çalışmamızda Lp-PLA<sub>2</sub> sonuçları kontrol grubunda, hem BAG hem de BGT grubuna göre düşük tespit edilmişse de üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.457).



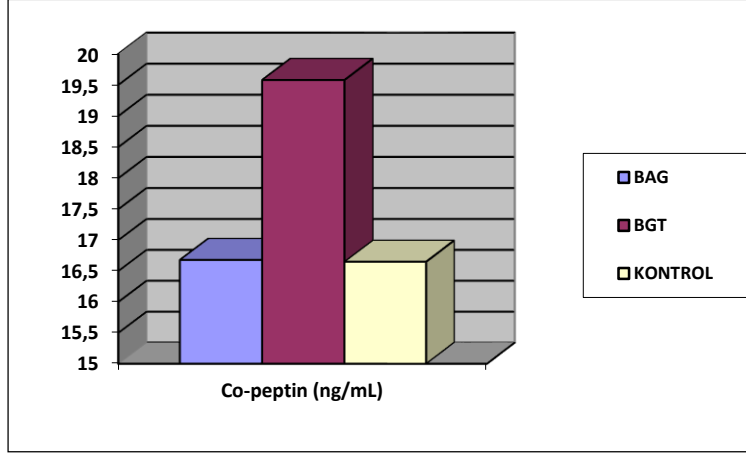
**Şekil 4.** Üç grup arasında Lp-PLA<sub>2</sub> düzeylerinin karşılaştırılması

Pentraxin-3 düzeyi açısından üç grup karşılaştırıldığında kontrol grubunda, hem BAG hem de BGT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük tespit edilmiş olup, üç grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0.046).



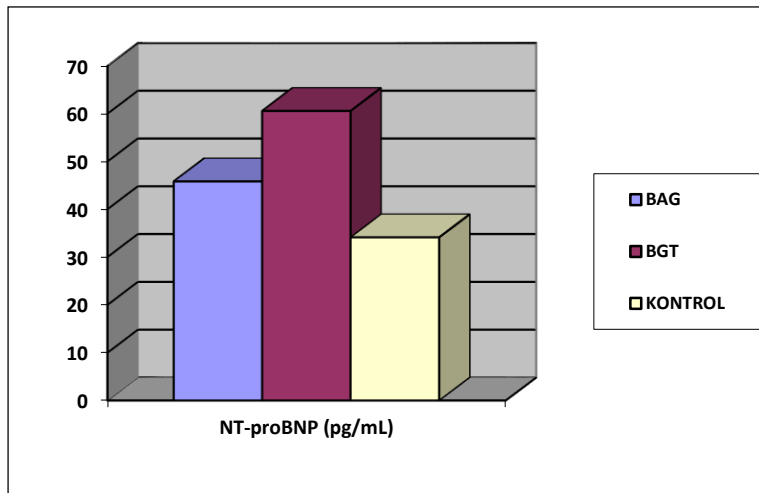
**Şekil 5.** Üç grup arasında Pentraxin-3 düzeylerinin karşılaştırılması

Co-peptin düzeyi açısından üç grup karşılaştırıldığında; BGT grubunun 19.58 ng/mL ile istatistiksel olarak farkı yaratan grup olduğu belirlenmiştir ( $p=0.002$ ). BAG ve kontrol grubunun co-peptin değerleri birbirlerine oldukça yakın olup aralarında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir ( $p=1.00$ ).



**Şekil 6.** Üç grup arasında Co-peptin düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda NT-proBNP sonuçları BAG ve BGT grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edilmiştir ( $p=0.003$ ).



**Şekil 7.** Üç grup arasında NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması



Her üç grup için değişkenlerin korelasyon analizinde pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

BAG grubu için yapılan korelasyon analizinde hiç bir değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. (Tablo 4)

**Tablo 4:** BAG grubunun korelasyon analizi verileri

BAG	Lp-PLA <sub>2</sub>		Pentraxin-3		Co-peptin		NT-proBNP	
	r	p	R	p	r	p	R	P
Yaş	0,186	0,196	0,007	0,962	0,186	0,196	0,007	0,962
Boy	0,259	0,069	0,078	0,588	0,259	0,069	0,078	0,588
Kilo	0,177	0,218	-0,093	0,522	0,177	0,218	-0,093	0,522
Bel çevresi	0,010	0,942	-0,141	0,328	0,053	0,942	-0,141	0,328
Lp-PLA <sub>2</sub>	1		-0,182	0,207	-0,133	0,358	-0,001	0,933
Pentraxin-3	-0,182	0,207	1		0,239	0,095	0,232	0,104
Co-peptin	-0,133	0,358	0,239	0,095	1		0,069	0,636
NT-proBNP	-0,001	0,933	0,232	0,104	0,069	0,636	1	

BGT grubu için yapılan korelasyon analizinde;

NT-proBNP düzeyinin pentraxin-3, Co-peptin düzeyleri ile pozitif yönde, Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyi ile ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. (p=0,001, 0,003, 0,022 sırasıyla)

Pentraxin-3 düzeyinin, Co-peptin, NT-proBNP ve düzeyleri ile orta düzeyde, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olduğu görülmüştür (p=0,001, 0,001 sırasıyla).

Co-peptin düzeyinin, Pentraxin-3, NT-proBNP düzeyleri ile orta düzeyde, pozitif yönde anlamlı korelasyonu olduğu görülmüştür (p=0,001, 0,003 sırasıyla).

Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyinin, NT-proBNP düzeyi ile zayıf düzeyde, negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olduğu görülmüştür. (p=0,022)

**Tablo 5:** BGT grubunun korelasyon analizi verileri

BGT	Lp-PLA <sub>2</sub>		Pentraxin-3		Co-peptin		NT-proBNP	
	r	p	R	p	r	p	R	p
<b>Yaş</b>	0,243	0,089	0,026	0,859	-0,208	0,148	0,08	0,954
<b>Boy</b>	0,157	0,276	-0,005	0,971	0,015	0,918	-0,097	0,505
<b>Kilo</b>	0,096	0,509	-0,001	0,996	0,130	0,368	0,016	0,914
<b>Bel çevresi</b>	-0,131	0,363	0,361	0,010	0,190	0,187	0,253	0,077
<b>Lp-PLA<sub>2</sub></b>	1		-0,320	<b>0,023*</b>	-0,257	0,072	-0,323	<b>0,022*</b>
<b>Pentraxin-3</b>	-0,320	<b>0,023*</b>	1		0,458	<b>0,001*</b>	0,454	<b>0,001*</b>
<b>Co-peptin</b>	-0,257	0,072	0,458	<b>0,001*</b>	1		0,412	<b>0,003*</b>
<b>NT-proBNP</b>	-0,323	<b>0,022*</b>	0,454	<b>0,001*</b>	0,412	<b>0,003*</b>	1	

\*p<0.05

Kontrol grubu için yapılan korelasyon analizinde; NT-proBNP düzeyinin yaş parametresi ile pozitif yönde korelasyonu olduğu ancak bu korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,11). Diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 6).

**Tablo 6:** Kontrol grubunun korelasyon analizi verileri

Kontrol	Lp-PLA <sub>2</sub>		Pentraxin-3		Co-peptin		NT-proBNP	
	r	p	r	p	r	p	r	P
<b>Yaş</b>	-0,144	0,320	-0,099	0,495	0,123	0,394	0,357*	<b>0,011*</b>
<b>Boy</b>	0,324	<b>0,022*</b>	-0,314	<b>0,026*</b>	-0,116	0,424	-0,215	0,133
<b>Kilo</b>	0,123	0,397	-0,157	0,276	-0,168	0,244	-0,248	0,082
<b>Bel çevresi</b>	-0,165	0,253	-0,185	0,199	-0,106	0,464	-0,047	0,748
<b>Lp-PLA<sub>2</sub></b>	1		-0,025	0,865	-0,033	0,819	0,013	0,931
<b>Pentraxin-3</b>	-0,25	0,865	1		-0,037	0,797	0,110	0,447
<b>Co-peptin</b>	-0,033	0,819	-0,037	0,797	1		0,074	0,609
<b>NT-proBNP</b>	0,013	0,931	0,110	0,447	0,074	0,609	1	

\*p<0.05

## 5.TARTIŞMA

DM ve onunla benzer risk faktörlerini paylaşan kronik hastalıklar günümüzde önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır (111). Dünyada her yıl 8 ila 14 milyon insan diyabet, kanser, kardiyovasküler ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi diğer kronik hastalıklar nedeniyle hayatlarını kaybetmektedirler (27,112). Beslenme tarzı ve yaşam şeklindeki değişim ile birlikte, gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır (27).

İnsülin direnciyle birlikte oluşan tip 2 diyabet, kendini ilk olarak prediyabetik dönemle göstermektedir. Bu dönemin tespiti ve buna yönelik önlemlerin alınması hastanın tip 2 diyabete yakalanma olasılığının azaltır hatta yok eder. Obezlerde tip 2 diyabet görülme riskinin oldukça yüksek olmasının biriken yağ dokusundan salgılanan hormon benzeri kimyasallar ile pankreastan salgılanan insülin arasındaki etkileşimden olduğu düşünülmektedir (113,114). Diyabet önleme konusunda yoğun çalışmalar yapılmıştır. Finlandiya'da yapılan Diyabet Önleme Çalışması (Diabetes Prevention Study, DPS)'nda BGT'li 522 hasta iki gruba ayrılarak düzeltilmiş yaşam tarzı ve kontrol programları ile, 3.2 yıl izlenmiştir (115). Belirtilen süre sonunda düzeltilmiş yaşam tarzı grubunda tip 2 DM insidansı %58 oranında daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmanın 7 yıllık medyan takibinde tip 2 DM insidansındaki azalmanın devam ettiği ve kontrol grubuna göre göreceli riskteki azalmanın %36 olduğu bildirilmiştir (116). Bu çalışmaların içinde en kapsamlı olan Amerika'da yapılan Diyabet Önleme Programı (Diabetes Prevention Program, DPP) araştırmasında BGT'li ve APG düzeyi  $\geq 95$  mg/dL olan 3234 kişi; egzersiz ve yoğun diyet grubu, metformin grubu ve plasebo grubuna ayrılmış ve yaklaşık 2.8 yıl takip edilmişlerdir. İzlem sonunda yaşam tarzı grubunda diyabet açısından göreceli risk %58 azalmıştır (117). Diyabetin önlenmeye çalışılmasında prediyabet aşamasında bile yaşam tarzı

değişiklikleri ile oldukça maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu da kanıtlanmıştır (118).

Diyabetin erken tanısında yani prediyabet döneminin farkındalığı için, belirteç olan maddelerin tespiti oldukça önemlidir. Yüksek miktardaki glukoz, özellikle vasküler sistemde reaktif O<sub>2</sub> yardımıyla sistemdeki proteinlere bağlanarak toksik etki oluşturmaktadır. Bu durum komplikasyonlara yol açmaktadır. Oluşan toksik etkinin erken tespiti ve bu stresi ortadan kaldıracak tedavi önlemleri, komplikasyonlardan görülecek zararları azaltmaktadır (119).

Diyabet gelişimi açısından prediyabetik hastaların en az yılda bir kez izlenmesi ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (120). DM hastalarında kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. DM; koroner arter hastalığı ve inme riskini 2-4 kat artırır (121). Diyabetlilerin %60-75'i vasküler komplikasyonlar sebebiyle gelişen KVH nedeniyle kaybedilmektedir.

Tip 2 DM gelişimi ve KVH için önemli bir risk faktörü olan BGT prevalansı da ciddi bir artış göstermektedir. Dünyada 2013 yılında 316 milyon (%6.9) olan BGT'li kişi sayısı 2035 yılında 471 milyona (%8.0) ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu hastaların çoğunluğu 50 yaş altındadır ve bu durum diyabet epidemisinin ilerideki yıllarda da devam edeceğinin kanıtı olarak görülmektedir (22). 2000 yılında 3.2 milyon insanın DM ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği, günde 8700 kişinin bu nedenle kaybedildiği bildirilmiştir (122). Bu nedenle diyabetin önlenmesi ve tedavisi için yatırım yapmak oldukça doğru ve gerekli bir yaklaşımdır.

Co-peptin, antidiüretik hormon olarak bilinen AVP'den sentezlenir. Yapılan çalışmalarda serumdaki co-peptin seviyesinin vazopressin seviyesi ile korele olduğu, dondurulduğunda dahi serum ve plazmada vazopressinden daha stabil olduğu gösterilmiştir (1). Plazma osmolalitesi ile korelasyonu da vazopressinden daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda co-peptinin çeşitli hastalıklarda diagnostik ve prognostik bir belirteç olabileceği üzerine yapılan çalışmalar artmıştır (2,3). Diabetes

insipitus'ta diagnostik, hemorajik ve septik şokta ise prognostik bir marker olduğu gösterilmiştir. Ayrıca alt solunum yolları enfeksiyonu, pnömoni, ve kalp yetmezliği gibi birçok hastalıkta yüksek değerlere ulaşmaktadır (4). AMI durumunda troponin T'den erken serumda yükseldiği, troponin T ve co-peptin kombinasyonunun AMI'i dışlamada tek başına troponin T'den çok daha yüksek spesifite ve sensivite değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (123).

Yapılan çalışmalarda kronik psikosoyal stres varlığında HPA aksının AVP tarafından aktivasyonunun, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili mediatörlerden biri olabileceği ileri sürülmektedir. AVP ve HPA aksındaki karşılıklı uyumsuzluğun DM gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir (6-8). AVP, adrenal korteks hücrelerindeki V1 reseptörlerini aktive ederek kortizol salınımını uyarır. Glukokortikoidler ise AVP sekresyonunu negatif feedback olarak inhibe eder (9,10). AVP, glukagon sekresyonunu uyaran pankreatik islet hücrelerindeki alfa hücrelerinde yer alan V1b reseptörlerini uyarır, fosfoinositol reseptör yolunun aktivasyonu ile glukoz varlığında pankreatik islet hücrelerindeki beta hücrelerinden insülin salınımını artırır (11,12). AVP nin V1a ve V1b reseptörleri üzerine olan toplam etkilerinin, HOMA-IR, PG ve insülin seviyelerin de artışa yol açabileceği ileri sürülmektedir (13).

Yapılan son çalışmalardan birinde co-peptin seviyelerinin, birçok tanı koydurucu faktörden bağımsız olarak DM tanısında etkili olduğu gösterilmiştir. Hatta co-peptin'in prediyabetik hastalarda DM'ye yatkınlığın belirlenmesinde de etkili olduğu belirtilmiştir (14).

Bir diğer çalışmada, plazma co-peptin seviyelerinin adiposite ve dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentlerinden bağımsız olarak DM'ye yatkınlığı belirleyebildiği gösterilmiştir Plazma co-peptin seviyeleri ile obesite arasındaki ilişkinin, kilo alma, tat alma duyusu artışı, trunkal yağlanma artışından sorumlu tutulan AVP'nin kortizol seviyelerini arttırıcı etkisinden kaynaklandığı da ileri sürülmektedir. Yine aynı çalışmada plazma co-peptin seviyeleri, yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri ile de ilişkili bulunmuştur (15).

Başka bir çalışmada; tip 2 DM, prediyabetik ve kontrol olgularını içeren 1297 vakada , co-peptin ve karotid arterin intima-media kalınlığı arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Plazma co-peptin düzeyleri DM hastalarında sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak prediyabetli hastalarda co-peptin düzeyi kontrol grubuyla benzer, DM hastalarından ise daha düşük tespit edilmiştir (124). Hayvan çalışmalarında ratlardaki yüksek vazopressin düzeyinin glukoz metabolizmasını değiştirdiği görülmüştür. Sağlıklı ratlara göre yüksek vazopressin düzeyi kısmen V1a reseptörü uyarısı ile hiperglisemi ve bozulmuş glukoz toleransına sebep olduğu görülmüştür (125). Yapılan prospektif bir çalışmada; 2064 olgu incelenmiş. Co-peptin düzeyi ile metabolik sendrom, DM, mikroalbuminüri, hipertansiyon hastalıkları arasındaki ilişki incelenmiş ve co-peptin ile DM, mikroalbuminüri arasında ilişki saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada plazma co-peptin seviyesi ile insülin rezistansı ve metabolik sendrom arasındaki ilişki olduğu gösterilmiştir (126).

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak prediyabetik hastalarda co-peptin düzeyi kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Co-peptin düzeyi açısından üç grup karşılaştırıldığında; BGT grubunun istatistiksel olarak farkı yaratan grup olduğu belirlenmiştir ( $p=0.002$ ).

Pro-BNP'nin güçlü lipolitik etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. NTpro-BNP'nin düşük seviyeleri; lipolizin azalması ve kilo artışı gibi metabolik sendrom ile ilişkili olabilecek bir takım değişikliklere yol açabileceği ileri sürülmektedir. Bir çalışmada yaşlı olgularda NT pro-BNP düzeyleri ile metabolik sendrom arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (126). Yüksek NT pro-BNP düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskini gösterdiği bilinmektedir. Bu durum yüksek KVS hastalığı riskine sahip olan DM'li hastaları da ilgilendirmektedir. NT-proBNP ile kardiyak hastalıklarda ve DM arasındaki ilişki ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen prediyabetik vakalarda NT-proBNP düzeylerini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır (128). Asemptomatik diyabetik hastalarda yapılan bir

çalışmada NT-proBNP'nin koroner arter hastalığı tanısında kardiyak fonksiyonuda gösteren bağımsız bir biyobelirteç olabileceği saptanmıştır (129). yapılan başka bir çalışmada 415 olgu, diyabetik, prediyabetik ve kontrol grubu olarak karşılaştırılmış ve koroner arter hastalığında NT-proBNP'nin önemli bir biyobelirteç olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada NT-proBNP düzeyleri prediyabetiklerde kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (130). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzunda 'kalp yetmezliğini optimum dışlama noktası' olarak önerdiği 300 pg/dL düzeyinin altında olarak belirtmiştir. Bu da NT-proBNP'nin kalp yetmezliği ve kardiyak hastalıkların tanısında kendini kanıtladığını göstermektedir. Bilindiği gibi diyabetin vasküler komplikasyonlarından biride kalp üzerinedir ve bu komplikasyon kalp yetmezliğine ilerleyebilmektedir.

Bizde bu amaçla diyabete giden prediyabetik hastalarda NT-proBNP'nin erken bir belirteç olup olamayacağını inceledik. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak NT-proBNP'nin sonuçları kontrol grubunda, hem BAG hem de BGT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük tespit edilmiştir ( $p=0.003$ ).

PTX-3, yapısal olarak kısa pentraxine benzeyen, CRP ve SAP gibi multimerik enflamatuvar mediatördür (16). PTX-3, vasküler endotelial hücreler, adipositler, fibroblastlar ve makrofajları içeren değişik doku ve hücrelerde üretilir (17). CRP'den farklı olarak karaciğer dışı sentezinden dolayı, PTX-3 düzeylerinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca PTX-3'ün enflamasyon bölgesinde üretildiğine ve endotele bağlandığı görüşü bu belirtecin spesifitesini arttırmaktadır.

DM hastalarında CRP, IL-6 gibi sistematik inflamatuvar markerların artışı gösterilmiştir (131). Ancak bu belirteçler sistemik inflamatuvar durumdan ve biyolojik varyasyondan fazlaca etkilenmektedir. Dokuya spesifik olması ve sentezinin karaciğerden bağımsız olması sebebiyle çalışmalarda PTX-3 öne geçmiş durumdadır. Yapılan bir çalışmada PTX3 DM'de vasküler olaylarda artan yeni bir vasküler inflamatuvar belirteç olarak gösterilmiştir (132,133).



Koroner arter ektazisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada PTX-3 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durum koroner arter ektazisi patofizyolojisinde inflamasyonun önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (134). Başka bir çalışmada AMI tanısı alan 748 hastada semptomların görüldüğü ilk gün içinde ve CRP'de dahil edilerek ölçülen PTX-3 düzeyinin mortalitenin bağımsız göstergesi olarak ortaya çıkmıştır (81). İnflamasyon ve yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP) gibi inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi bilinen yavaş koroner akım hastalarında Pentraxin-3 düzeyleri yüksek bulunmuştur (135).

KBH tanılı ve kontrol grubu içeren toplam 478 hastada yapılan bir çalışmada; bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak ama en önemlisi CRP'den bağımsız olarak PTX-3 evre 5 KBH'da mortalite risk faktörü olarak görülmüştür (136). Aynı çalışmada PTX-3 düzeyi; inflamasyon ve protein enerji malnütrasyonu bulunan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (135). Metabolik sendrom ve kontrol grubunda pentraxin-3 seviyesini inceleyen bir çalışmada; pentraxin-3 seviyesini kontrol grubunda düşüklüğü anlamlı bulunmuş. Bu durum metabolik sendromun enflamatuvar süreç olduğunu düşündürmektedir (137).

Diyabet ve bunun öncüsü olan prediyabet hasta grubu; glukoz metabolizması bozukluğuna ve kronik bir enflamasyona sahiptir. Gestasyonel DM, BGT ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada PTX-3 seviyesi BGT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (82). Bu görüşü destekler nitelikte bizim çalışmamızda; PTX-3 düzeyi; BAG ve BGT grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca üç grup ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0.046)

DM, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (138). Diyabetik hastalarda yüksek LDL seviyeleri makroanjyopati riskini artırdığı için komplikasyonlara yol açmaktadır (139). Çeşitli kanıtlar LDL

kolesterol düzeyinin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL kolesterolün düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (140).

Lp-PLA<sub>2</sub>, kalsiyum bağımsız bir serin lipazdır (141,142). Çoğunlukla monosit, makrofajlar ve tümör hücrelerin tarafından üretilmektedir ve plazmada büyük oranda LDL'ye bağlı bulunmaktadır (143). Lp-PLA<sub>2</sub>'nin LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiştir (144,145). Lp-PLA<sub>2</sub>'nin üretimi ve salgılanması, aterosklerotik lezyonda makrofaj aktivasyonu süresince ve monositlerinin makrofajlara dönüşümüyle önemli derecede artar (141).

Aterosklerozda Lp-PLA<sub>2</sub> regülasyonu önemli oranda değişmektedir ve yükselen plazma seviyeleri KAH ile ilişkilidir. Lp-PLA<sub>2</sub> diyabetik hastalarda ateroskleroz gibi inflamatuvar sürecin gelişiminin izlenmesinde kullanılan yararlı bir belirteçtir (139). Koronerde bulunan plağın inflamasyon alanında ve nekrotik merkezde Lp-PLA<sub>2</sub> tespit edilmiştir(146). Ballantyne ve ark. tarafından yapılan, 6 yıl süre ile izlenen 12000'in üzerinde orta yaşlı sağlıklı bireylerde ateroskerozu değerlendirmek için planlanmış prospektif bir çalışmada, Lp-PLA<sub>2</sub> ve CRP düzeyleri önemli ve bağımsız bir şekilde KAH ile ilişkili bulunmuştur (147). Artmış Lp-PLA<sub>2</sub> düzeylerinin, aterosklerotik plaklarda proinflamatuvar ürünlerin üretimiyle KAH ve diğer vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu görülmüştür (148). Başka bir çalışmada 50.000'den fazla hastadan alınan veriler incelenmiş ve Lp-PLA<sub>2</sub> ile kardiyak ölüm, AMI, akut koroner sendrom riski ve iskemik inme arasındaki ilişki gösterilmiştir (149).

İnsülin rezistansı olan nondiyabetik olgular ve DM tanısı almış olgularda yapılan bir çalışmada Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyinin DM tanılı olgularda daha yüksek olduğu ve insülin rezistansı ile korele olduğu bulunmuştur (92). Yapılan birçok çalışma DM'ta KVH riskini göstermede Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyinin iyi bir belirteç olduğunu belirtmektedir (147,150). Diyabet ve metabolik sendromda Lp-PLA<sub>2</sub>'nin rolünü inceleyen bir çalışmada; hastalarda metabolik sendromun komponent sayısı arttıkça Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyinde artış gösterilmiştir.

Ayrıca diyabetin erken tanısı için Lp-PLA<sub>2</sub>'nin potansiyel bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (151).

Biz çalışmamızda Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesi ile DM'a yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda Lp-PLA<sub>2</sub> sonuçları kontrol grubunda, hem BAG hem de BGT grubuna göre düşük tespit edilmişse de üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.457)

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, CBÜTF İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, yapılan OGTT sonucu değerlendirilerek BAG tanısı alan 50 hasta BGT tanısı alan 50 hasta ve herhangi bir nedenle iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine başvuran muayene ve laboratuvar değerlendirme ile herhangi bir patoloji saptanmayan 50 sağlıklı kontrol toplam 150 kişi çalışmaya alınmıştır. Bu olgularda prediyabet ve ilerleyen dönemde oluşabilecek komplikasyonların patogenezinde yer aldığı ileri sürülen Co-peptin, pentraxin-3, Lp-PLA<sub>2</sub> ve NT-proBNP düzeyleri incelenerek, bu parametrelerin diyabete giden prediyabetik hastalarda erken bir belirteç olup olmayacağına bakılması amaçlanmıştır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir

1. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, bel çevresi özellikleri bakımından anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p= 0.007$ ).
2. Lp-PLA<sub>2</sub> sonuçları BAG ve BGT grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmişse de üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p=0.457$ )
3. BAG ve BGT grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek Pentraxin-3 düzeyi tespit edilmiş olup, üç grup ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p=0.046$ )
4. BAG ve kontrol grubunun co-peptin değerleri birbirlerine oldukça yakın olup aralarında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir ( $p=1.00$ ). Üç grup karşılaştırıldığında ise; BGT grubunun 19.58 ng/mL ile istatistiksel olarak farkı yaratan grup olduğu belirlenmiştir ( $p=0.002$ ).
5. Çalışmamızda NT-proBNP sonuçları üç grup karşılaştırıldığında kontrol grubunda, hem BAG hem de BGT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük tespit edilmiştir ( $p=0.003$ ).

6. BGT grubu ile kontrol grubu incelendiğinde co-peptin, pentraxin-3 ve NT-proBNP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.

7. BAG grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında NT-proBNP ve co-peptin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir.

8. BAG grubu için yapılan korelasyon analizinde hiç bir değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

9. BGT grubunda parametrelerin birbiriyle korelasyonu incelendiğinde; pentraxin-3, co-peptin ve NT-proBNP düzeylerinin birbiri ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korele olduğu görülmüştür.

Araştırdığımız parametrelerin hepsinde, hem BAG hem de BGT grubunda, sağlıklı gruba göre yüksek değerler elde edilmiştir. İncelediğimiz belirteçlerin BGT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve birbiri ile korele, BAG grubunda ise kontrol grubuna göre birbiri ile korele olmadan anlamlı yüksek bulunması, prediyabet bulgularının başlangıcı ile diyabete geçiş patogenezinde enflamasyonun yer aldığını açıkça göstermektedir. Ayrıca, hastalığının şiddeti ile incelediğimiz enflamasyon belirteçlerinin şiddetinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu sonuçlar incelendiğinde prediyabet tanısında co-peptin, NT-proBNP, pentraxin-3 testlerinin erken bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda çalışmamızın sonucu BAG ve BGT patogenezinin araştırma çalışmaları ve potansiyel terapötik hatta profilaktik yaklaşımlara katkı sağlayabilir.

## 7. ÖZET

### **BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI (PREDİYABETİK) OLAN HASTALARDA CO-PEPTİN, NT-PROBNP, PENTRAXİN3, LP-PLA<sub>2</sub> DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve sağlıklı kontrol gruplarında co-peptin, NT-proBNP, pentraxin-3 ve Lp-PLA<sub>2</sub> düzeylerini inceleyerek, bu parametrelerin prediyabet erken tanısında biyobelirteç olup olamayacağını göstermeyi amaçladık.

Çalışmaya CBÜTF Hafsa Sultan Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran BAG tanılı 50 olgu, BGT tanılı 50 olgu ve 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Periferik venöz kandan elde edilen serum örneklerinden co-peptin, pentraxin-3 ve Lp-PLA<sub>2</sub> ELİSA, plazma örneklerinden NT-proBNP düzeyleri immunometrik kemiluminesans yöntemi ile tayin edildi. İstatistiksel analizde SPSS 15.0 programı, ANOVA varyans analizi, Banforoni ve Pearson Korelasyon Testi kullanıldı.

Gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, bel çevresi bakımından anlamlı fark saptanmıştır. Prediyabetik gruplarda co-peptin, pentraxin-3 ve NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Her üç grup için yapılan korelasyon analizinde; BGT grubunda, NT-proBNP, pentraxin-3 ve co-peptin arasında pozitif korelasyon saptandı.

Çalışmamız; prediyabet patogenezinin enflamatuar süreç ile ilgili olduğunu ve hipergliseminin çeşitli doku ve organları erken dönemde etkilediğini desteklemektedir. Pentraxin-3, co-peptin ve NT-proBNP sonuçlarımızın prediyabette özellikle BGT'nin erken tanısında yardımcı olabileceğini, ayrıca BAG ve BGT patogenezinin ve prediyabet biyobelirteçlerini araştıran çalışmalara ve potansiyel terapötik yaklaşımlara katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Prediyabet, co-peptin, NT-proBNP, pentraxin-3.

## 8.SUMMARY

### **EVALUATION OF CO-PEPTIN, NT-PROBNP, PENTRAXIN-3, LP-PLA<sub>2</sub> SERUM LEVELS IN SUBJECTS WITH IMPAIRED FASTING GLUCOSE AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE (PREDIABETIC GROUPS)**

Co-peptin,NT- proBNP, pentraxin- 3 and Lp-PLA<sub>2</sub> levels have been assessed in serum or plasma in subjects with impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and in healthy control to determine if any could be an early marker for prediabetes.

Patients were recruited from the endocrinology outpatient department of Hafsa Sultan Hospital, Manisa. Fifty patients were enrolled in each group as IFG, IGT and healthy controls. Co-peptin, pentraxin-3 and Lp-PLA<sub>2</sub> levels were determined in enous blood samples by an ELISA method. Plasma NT-proBNP measurement was done by an immunometric chemiluminescans method. For the statistical analyses, ANOVA variance, Banforoni and Pearson Correlation tests were used with SPSS 15.0 program.

The groups were not statistically different in terms of gender, age, height and weight but waist circumferences were statistically different . Co-peptin, pentraxin-3 and NT-proBNP levels were significantly elevated in the prediabetic groups compared to the control group. The correlation analysis in the IGT group revealed that NT-proBNP, pentraxin-3 and co-peptin levels were all positively correlated.

The results of our study support that an inflammatory process is involved and hyperglycemia underneath could have affected tissues and organs in the very early phases of prediabetes. Co-peptin, NT-proBNP and pentraxin-3 levels were significantly different in the prediabetic groups especially in IGT compared to the control group. Therefore, these markers could be potentially used as novel biomarkers in nondiabetic patients.for detecting IGT in the early stages.

**Keywords:** Prediabetes, Co-peptin, NT-proBNP, pentraxin 3

## 9.KAYNAKLAR

- 1 Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3973-3978.
2. Katan M, Morgenthaler N, Dixit K, et al.: Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:2640-2643.
3. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ- in M: Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007, 28:219-226.
- 4 Muller B, Morgenthaler N, Stolz D et al. Tamm M, Christ-Crain M: Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections
5. Pradeep K Dabla, Vandana Dabla, Sarika Arora. Co-peptin: Role as a novel biomarker in clinical practice *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 10/2010; 412(1-2):22-8
6. Antoni FA. Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. *Front Neuroendocrinol* 1993;14:76–122.
7. Volpi S, Rabadan-Diehl C, Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. *Stress* 2004;7:75–83.
8. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1853–9.
9. Gallo-Payet N, Guillon G. Regulation of adrenocortical function by vasopressin. *Horm Metab Res* 1998;30:360–7.



10. Cavagnini F, Croci M, Putignano P, Petroni ML, Invitti C. Glucocorticoids and neuroendocrine function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:S77–
11. Yibchok-anun S, Abu-Basha EA, Yao CY, Panichkriangkrai W, Hsu WH. The role of arginine vasopressin in diabetes-associated increase in glucagon secretion. *Regul Pept* 2004;122:157–62.
12. Montero S, Mendoza H, Valles V, Lemus M, Alvarez-Buylla R, de Alvarez-Buylla ER. Arginine-vasopressin mediates central and peripheral glucose regulation in response to carotid body receptor stimulation with Na-cyanide. *J Appl Physiol* 2006;100:1902–9.
13. Grazzini E, Breton C, Derick S, et al. Vasopressin receptors in human adrenal medulla and pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2195–203.
14. Enhorning S, Wang TJ, Nilsson PM, et al. Plasma co-peptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* 2010;121:2102–8.
15. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (co-peptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2558–64.
16. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B: Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008; 28: 1-13
17. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre Y & Latini R: The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 326-330
18. Fazzini F, Peri G, Doni A et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2841-2850
19. Persson M, Hedblad Bo, Jeanenne J. Nelson, Elevated Lp-PLA2 Levels Add Prognostic Information to the Metabolic Syndrome on Incidence of

*Cardiovascular Events Among Middle-Aged Nondiabetic Subjects Berglund Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:1411-1416;*

20. Jorge R. Kizer, Jason G. Et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Mass and Activity and Risk of Cardiovascular Disease in a Population With High Prevalences of Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 35, April 2012

21. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-2290

22. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020

23. Tsur A, Feldman BS, Feldhammer I, Hoshen MB, Leibowitz G, Balicer RD. Decreased Serum Concentrations of 25-Hydroxycholecalciferol Are Associated With Increased Risk of Progression to Impaired Fasting Glucose and Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(5):1361-1367.

24. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-1673.

25. Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800-811.

26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu* 2013:15-24.

27. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>

28. Satman I, Yılmaz MT, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556

29. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al.; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-180.
30. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1263-1268.
31. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19(9):708-723.
32. Raji A, Gerhader-Herman M, Warren M, et al. Insulin Resistance and Vascular Dysfunction in Nondiabetic Asian Indians. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(8):3965–3972.2004.
33. Arthur C. Guyton, John E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*, 10th Edition, 2011.
34. Creager MA, Liang C-S, Coffman JD. Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 709-714.
35. DeFronzo R. A. *Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes And Atherosclerosis: The Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009.* *Diabetologia* 2010; 53:1270–1287.
36. Kılıç T. Obezite İle İlişkili Oksidatif Stresin Altında Yatan Mekanizmalar: Leptin Ve Adiponektinin Rolü. *Anadolu Kariyol Dergi* 2010; 10:397-9
37. Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Jan;7(1):2-8.
38. Wittmann I, Soltész G, Jermendy G, Nagy J. Decreased first-phase secretion of insulin may play a role in the development of insulin resistance *Orv Hetil.* 2004 Nov 7;145(45):2267-72.

39. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Charles MA, Behnet PH. A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;90:229-235.
40. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006;29:1130–1139.
41. Satman I. Diabetes Mellitus Tanı ve İzleminde Yeni Kriterler ve Belirlenme Gerekçeleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(3):1-15.
42. Davies MJ, Raymond TN, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycemia have different characteristics. *Diabet Med* 2000;17:433-440.
43. Tripathy D, Carisson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: Lessons from Botnia Study. *Diabetes* 2000;49:975-980.
44. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197-2203.
45. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-9.
46. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius. *Diabetes Care* 1999;22:399-402.
47. Pratley RE, Weyer C, Bogardus C. Metabolic abnormalities in the development of non-insulin dependent diabetes mellitus. In: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM. (eds), *Diabetes Mellitus*. 2nd. Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 2000;548-57.

48. Decode Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
49. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
50. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834.
51. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-1077.
52. Altan Onat. Türk Erişkinlerinde Diyabet ve Prediyabet: Patogeneze Önemli Katkı, 2009, Bölüm12, 140-148.
53. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem.* 1972; 28: 334-339.
54. Land H, Schutz G, Schmale H et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature.* 1982; 295:299-303.
55. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007;33:2069-78.
56. Masiá M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 2007;53:2193-201.

57. Vachharajani TJ, Zaman F, Abreo KD. Hyponatremia in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2003;18: 3-8.
58. Hoorn EJ, Geary D, Robb M et al. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004;113: 1279-84.
59. Stoiser B., Mörtl D., Hülsmann M. et al. Co-peptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006;36:771-8.
60. Gegenhuber A., Struck J., Dieplinger B., et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Co-peptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007;13:42-9.
61. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-terminal provasopressin (co-peptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007;115:2103-10.
62. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116: 1736-54.
63. Jochberger S, Luckner G, Mayr VD et al. Course of vasopressin and co-peptin plasma concentrations in a patient with severe septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2006 Aug;34(4):498-500.
64. Kluge M, Riedl S, Eerhart HB et al. Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine -vasopressin in plasma: role of

*premeasurement sample treatment and reference values in children. Clin Chem 1999;45:98-103.*

65. Robertson GL, Mahr EA, Athar S et al. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest 1973;52:2340-2352.*

66. Gobeaux CC, Freund Y, Claessens YE et al. Co-peptin for rapid rule out of myocardial infarction in emergency department. *International Journal of Cardiology 14094;7.80,81*

67. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al. Changes in Plasma Co-peptin, the C-Terminal Portion of Arginine Vasopressin during Water Deprivation and Excess in Healthy Subjects *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol. 92, No. 10; 3973-3978.*

68. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem. 1992 Nov 5;267(31):22190-7.*

69. Lee G.W., Lee T.H., Vilcek J., TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins, *J. Immunol. 150 (1993), pp. 1804–1812.*

70. Hsu Y.C., Perin M.S., Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization, *Genomics 28 (1995), pp. 220–227.*

71. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin PTX3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007 Feb 2.*

72. Bottazzi B., Vouret-Craviari V., Bastone A. et al., Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3—similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component, *J. Biol. Chem. 272 (1997), pp. 32817–32823.*

73. Rovere P, Peri G, Fazzini F et al. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood*. 2000 Dec 15;96(13):4300-6.
74. Nauta A.J., B. Bottazzi, A. Mantovani, et al. Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q, *Eur. J. Immunol.* 33 (2003), pp. 465–473.
75. Rusnati M, Camozzi M, Moroni E et al. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. *Blood*. 2004 Jul 1;104(1):92-9.
76. Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein HH, Schmid FX, Schmitz G, et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2004 Aug;175(2):221-8
77. Pepys M.B., Baltz M.L., Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein, *Adv. Immunol.* 34 (1983), pp. 141–212.
78. Plasma levels of pentraxin-3, an inflammatory protein involved in fertility, are reduced in women with polycystic ovary syndrome. *tosi F. At all* 2014 Feb 4;170(3):401- 9
79. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B et al. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 May 1;22(5):e10-4.
80. Peri G, Inrona M, Corradi D et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*. 2000 Aug 8;102(6):636- 41
81. Latini R, Maggioni AP, Peri G et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2349-54.



82. Yildirim M., Simavli S.A., Derbent A., Kaygusuz İ., Uysal S. *Is There Any Relationship between Plasma Pentraxin 3 Levels and Gestational Diabetes Mellitus?* *Gynecol Obstet Invest* 2014
83. Todoric J, Handisurya A, Knapp B, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A: *Relationship of pentraxin 3 with insulin sensitivity in gestational diabetes.* *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 341–349.
84. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, et al: *Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials.* *Am J Med* 1989; 86: 33-36.)
85. Tjoelker LW, Wilder C, berhardt C et al. *Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase.* *Nature*, 1995; 374:549–553
86. Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, McIntyre TM. *Platelet-activating factor and related lipid mediators.* *Annu Rev Biochem*, 2000;69:419–45.
87. Nakajima K, Murakami M, Yanoshita R et al. *Activated mast cells release extracellular type platelet-activating factor acetylhydrolase that contributes to autocrine inactivation of platelet-activating factor.* *J Biol Chem*, 1997;272:19708–13.
88. Karasawa K, Harada A, Satoh N, Inoue K, Setaka M. *Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH).* *Progress in Lipid Research*, 2003, 42:93–114.).
89. Zalewski A, Macphee C. *Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005;25:923-931.
90. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AK et al. Chapman MJ. *Altered distribution of platelet-activating factor acetylhydrolase activity between LDL and HDL as a function of the severity of hypercholesterolemia.* *J. Lipid Res*, 2002; 43:256–263).

91. Margaretha Persson, Bo Hedblad, Jeanenne J. Nelson, *Elevated Lp-PLA2 Levels Add Prognostic Information to the Metabolic Syndrome on Incidence of Cardiovascular Events Among Middle-Aged Nondiabetic Subjects. Berglund Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1411-1416
92. T. McLaughlin, F. Abbasi, R. Wolfert, C. Lamendola, G. Reaven, P. Reaven *Lipoprotein-associated phospholipase (Lp-PLA2) is not increased in association with insulin resistance , Proc 5th Annual Conference on Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, San Francisco, CA (2004)*
93. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. *A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature.* 1988; 332:78-81.
94. Suga S, Nakao K, Hosoda K et al. *Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. Endocrinology.* 1992;130:229- 39
95. Chen HH, Burnett JC, Jr. *C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Suppl. 3):S22-8
96. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. *A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (Dendroaspis angusticeps). J Biol Chem* 1992; 267:13928-32)
97. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. *Corin. a transmembrane cardiac serineprotease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. Proc Natl Acad SciUSA* 2000;97:8525– 29.
98. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J et al. *Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. Am Heart J* 2001;142:725–32.
99. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL Jr. *Biology of the natriuretic peptides. Am J Cardiol.* 2008;101(3A):3-8.

100. Omland T, Hagve TA. *Natriuretic Peptides: Physiologic and Analytic Considerations. Heart Failure Clin* 5 (2009) 471–87.
101. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A et al. *A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. J Am Coll Cardiol.* 2001;37:386-91.
102. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP et al. *Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. N Engl J Med* 2000;343:246-53.
103. Dellsperger KC. *Potassium channels and the coronary circulation. Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996;23:1096-101.
104. Schillinger KJ, Tsai SY, Taffet GE et al. *Regulatable atrial natriuretic peptide gene therapy for hypertension. Proc Natl Acad Sci USA* 005;102(39):13789– 94.
105. Clarkson PB, Wheeldon NM, Macleod C et al. *Brain natriuretic peptide: effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. Clin Sci (Lond)* 1995;88(2):159–64.
106. Kishimoto I, Rossi K, Garbers DL. *A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiacventricular myocyte hypertrophy. Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(5):2703–6.
107. Oliver PM, Fox JE, Kim R et al. *Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(26):14730–5.
108. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. *Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol.* 1996; 77:828-31.

109. Koller KJ, Goeddel DV. *Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. Circulation. 1992; 86:1081-8.*
110. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N et al. *The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96(13):7403–8.*
111. Zimmet P., Williams J., De Courten M. et al. *Oxford Textbook Of Endocrinology And Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press, 1635-1646.*
112. Wild S, Roglic G, Green A, et Al. *Global Prevalence Of Diabetes: Estimates For The Year 2000 And Projections For 2030. Diabetes Care 2004; 27:1047-53*
113. Özinan M, Şentürk B.A, Frenkçi S, Üstüner F. *Relationship Between Insulin Resistance And Serum Adiponectin Levels In Obese Women. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2008; 6(2): 51-57.*
114. Soodini G, Hamdy O. *Adiponectin And Leptin In Relation To Insulin Sensitivity. Metabolic Syndrome And Related Disorders, 2004; 2(2):114-23*
115. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksoon JK et al. *Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343-1350*
116. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M et al. *Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: the follow-up results of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006;368:1673-1679.*
117. *Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393-403.*

118. *Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. Diabetes Care. 2012;35(4):723-730.*
119. *Henriksen E, Diamond-Static M, Marchionne E. Oxidative Stress And The Etiology Of Insulin Resistance And Type 2 Diabetes. Free Radical Biology & Medicine 2011; 51(5):993-9.*
120. *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-80.*
121. *The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ann Intern Med. 1995;122(8):561-568.*
122. *World Health Organization. Diabetes Action Now. Switzerland, 2004 <http://www.who.int/diabetes/actionnow/booklet/en>*
123. *Incremental value of co-peptin for rapid rule out of acute myocardial infarction, Reichlin et al. J Am Coll Cardiol 2009;54:60-8*
124. *Then et al. Plasma co-peptin levels are inversely associated with intima-media-thickness in men: the population-based KORA F4 study. Cardiovascular Diabetology 2013, 12:168*
125. *Taveau et al. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats Diabetologia 2014*
126. *Enhörning S, Bankir L, Bouby L. et al. Co-peptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmo Diet and Cancer Study cardiovascular cohort International Journal of Obesity (2013) 37, 598–603*

127. Lu Z, Wang B, Wang Y, Qian X, Zheng W, Wei M. Relationship between CCR and NT-proBNP in Chinese HF patients, and their correlations with severity of HF. *Biomed Res Int*. 2014
128. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K et al. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Controlled Trial.
129. E. Cosson, M. T. Nguyen, I. Pham, M. Pontet†, A. Nitenberg and P. Valensi Complications N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: an independent marker for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients.
130. Fang Z, Zhou L, Bao Y et al. Association of NT-proBNP and Multiple Biomarkers with Severity of Angiographic Coronary Artery Disease in Diabetic and Pre-Diabetic Chinese Patients. *PloS* 2011
131. Pickup JC, Mattock, MB, Chusney, GD, Burt D: NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-1292.
132. Hamad RR, Eriksson MJ, Berg E, Larsson A, Bremme K: Impaired endothelial function and elevated levels of pentraxin 3 in early-onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:50-56.
133. Cozzi V, Garlanda C, Nebuloni M, et al: PTX3 as a potential endothelial dysfunction biomarker for severity of preeclampsia and IUGR. *Placenta* 2012;33:1039-1044.
134. Kurt M, Karakaş MF, Büyükkaya E, ve ark. Koroner Arter Ektazisinde Serum Pentraksin-3 Seviyelerinin İncelenmesi. *Kosuyolu Kalp Derg* 2013;16(2):87-92
135. Büyükkaya E. Karakaş MF, Kurt M. ve ark. Koroner yavaş akım olan hastalarda pentraksin-3 düzeyi artmıştır *Abant Medical Journal* 2013
136. Tong M, Carrero, JJ, Qureshi, AR et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy

wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2: 889-897, 2007

137. . Karakas MF ve ark Serum Pentraxin-3 Levels Are Associated with the Severity of Metabolic Syndrome. *Med Princ Pract* 2013;22:274–279

138. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's DM. 14th Edition. 2005 LippincottWilliams-Wilkins.*

139. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: The DIACOR study. *J Am Cardiol* 2006; 10: 1016.

140. Braun LT, Davidson MH. Lp-PLA<sub>2</sub>: A new target for statin therapy. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 29-33.200

141. Stafforini D.M., Elstad M.R., McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM, Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1990; 265: 9682-9687.

142. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-Elevation myocardial infarction. *IACC*, 51-2; 2008: 210-247.

143. Management of acute myocardial infarction in patients with persistent ST-segment elevation *European Heart journal* 2008; 29: 2909-2945.

144. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):907–912.

145. Epps KC, Wilensky RL. Lp-PLA<sub>2</sub> a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease. *Journal of Internal Medicine*. 2011;269(1):94–106

146. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS et al. Lipoprotein-associated phospholipase a2 protein expression in natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2006; 26: 2523-2529.
147. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharret AR. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C reactive protein an risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and woman in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Circulation*, 2004; 109:837-42
148. Kolodgie FD, Burke AP, Taye A, Liu W, Sudhir K, Virmani R. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is highly expressed in macrophages of coronary lesions prone to rupture. *Circulation*, 2004; 110 3:246-247
149. Wilensky RL, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2009;20(5):415–420
150. C. Iribarren, M.D. Gross, J.A. Darbinian, D.R. Jacobs Jr., S. Sidney, C.M. Loria Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with calcified coronary plaque in young adults: The CARDIA study *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25 (2005), pp. 216–221
151. J. Fortunato , V. Bláha, J. Bis et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Mass Level Is Increased in Elderly Subjects with Type 2 DM, *J Diabetes Res*. 2014.