

Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum SCUBE-1 Değerinin Mikrovasküler Komplikasyonlar ile İlişkisinin İncelenmesi

Investigation of Serum SCUBE-1 Level in Relation to Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Umut BİNGÖL,^a
Ayşe Kevser DEMİR,^a
Faruk KUTLUTÜRK,^{a,b}
Zeliha Cansel ÖZMEN,^c
Osman DEMİR^d

^aİç Hastalıkları AD,
^bEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
^cBiyokimya AD,
^dBiyostatistik AD,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tokat

Received: 04.12.2017
Received in revised form: 05.02.2018
Accepted: 07.02.2018
Available online: 30.03.2018

Correspondence:
Ayşe Kevser DEMİR
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Tokat,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.kevsersedir@yahoo.com

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2015/122).

ÖZET Amaç: Trombosit aktivasyon göstergesi olan “serum signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE-1)” düzeyi ile Tip 2 diyabet ve Tip 2 diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, mikrovasküler komplikasyon gelişmiş 50 Tip 2 diyabetik hasta (Grup 1), komplikasyon gelişmemiş 50 Tip 2 diyabetik hasta (Grup 2) ve 50 sağlıklı kontrol olgusu (Grup 3) alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerin antropometrik ve kan basınç ölçümleri yapıldı. Hastaların serum SCUBE-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Tüm katılımcıların açlık kan glukoz, kan üre azotu, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, hemoglobin, trombosit sayısı, serum lipid parametreleri ve hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri kayıt altına alındı. Diyabetik retinopati tanısı pupil dilatasyonu sonrası indirekt fundus muayenesi ile kondu. Diyabetik nefropati 24 saatlik idrarda mikroalbumin varlığı ile belirlendi. **Bulgular:** Çalışmaya alınan hasta grupları ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzer idi. Ortanca SCUBE-1 serum düzeyi Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te sırasıyla 5,20 (2,35-9,55) ng/mL, 3,68 (1,47-6,42) ng/mL ve 3,87 (2,13-6,69) ng/mL idi. Diyabetik hastalar HbA1c düzeyine göre <7 ve >7 olarak iki grupta ayrıldığında, hastaların serum SCUBE-1 düzeyi arasında anlamlı bir fark yoktu. Tüm katılımcılar açlık serum glukoz düzeyine göre 200 mg/dL altı ve üstü olarak incelendiğinde; ortanca serum SCUBE-1 düzeyleri sırasıyla 3,57 (1,79-6,72) ng/mL ve 5,63 (2,45-9,88) ng/mL idi. **Sonuç:** Serum SCUBE-1 değerleri ile açlık kan şekeri yüksekliği arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Fakat diyabetik retinopati veya nefropati gibi mikrovasküler komplikasyon varlığı ile serum SCUBE-1 değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: SCUBE-1; diabetes mellitus; diyabet komplikasyonları; HbA1c; açlık kan şekeri

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to investigate the association between “serum level of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE-1)” and both Type 2 diabetes mellitus and its related microvascular complications. **Material and Methods:** The study was included 50 Type 2 diabetic patients with complications (Group 1), 50 diabetic patients without complications (Group 2) and 50 healthy individuals as control group (Group 3). Anthropometry and blood pressure measurements were performed in all participants. Serum SCUBE-1 level was measured by ELISA method. Blood levels of fasting glucose, blood urea nitrogen, creatinine, liver function tests, prothrombin time, active partial thromboplastin time, hemoglobin, platelet count, serum lipid parameters, and hemoglobin A1c (HbA1c) values of participants were recorded. The diagnosis of diabetic retinopathy was performed by indirect fundus examination following pupil dilatation. The diagnosis of diabetic nephropathy was determined by microalbuminuria that measured by a 24-hour urine collection. **Results:** The groups were similar in terms of age and gender. The median SCUBE-1 serum levels were 5.2 (2.35-9.55) ng/mL, 3.68 (1.47-6.42) ng/mL, and 3.87 (2.13-6.69) ng/mL in Group 1, Group 2, and Group 3, respectively. There was not any significant difference between the groups according to SCUBE-1 serum level if diabetic subjects were divided into two groups according to their HbA1c levels as >7% or <7%. When all subjects were divided into two groups according to their fasting blood glucose levels as <200 mg/dL or >200 mg/dL, median serum SCUBE-1 levels were 3.57 (1.79-6.72) ng/mL and 5.63 (2.45-9.88) ng/mL, respectively. **Conclusion:** There was a positive correlation between serum SCUBE-1 level and fasting blood glucose level. However, there was not any meaningful change between serum SCUBE-1 level and diabetic microvascular complications such as diabetic retinopathy or nephropathy.

Keywords: SCUBE-1; diabetes mellitus; diabetic microvascular complication; HbA1c; fasting blood glucose

Diabetes mellitus (DM); dünyada sık görülen, morbidite ve mortaliteye neden olan kronik hastalıklardandır. Tüm dünyada 382 milyon insanın bu hastalıktan etkilendiği, 2035 yılında bu sayının 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.¹ Ülkemizde ise 2010 yılında yapılmış olan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans 2 Çalışması'nın sonuçlarına göre, diyabet prevalansı son 12 yılda dramatik bir artış göstererek %13,7 olmuştur.²

DM hastalarında pıhtılaşma eğilimindeki artış, bu hastalarda vasküler patolojilerin meydana gelmesinde önemli bir etkidir.³ Mikrovasküler tıkanıklıkların oluşması ve doku hipoksisi diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati gibi komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynamaktadır.^{4,5} Retinada kapiller endotel disfonksiyonu sonucu iskemik bölgelerden salgılanan vazojenik mediyatörler anormal damarsal patolojilere yol açmaktadır.⁶ Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar yüksek prevalansa sahiptir. Diyabetik olmayan grupla karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı ve inme riski 2-4 kat, kalp yetersizliği ise 2-8 kat artmaktadır.⁷ Serum glukoz düzeyinin trombositlerde pıhtılaşma eğiliminde artış ile ilişkili olması, diyabet hastalarında artmış tromboz eğiliminin önemli bir nedeni olabilmektedir.⁸ Ortalama trombosit hacminde artış olması da bu hastalarda tromboz eğilimini artıran diğer bir neden olabilmektedir.⁹

Hipergliseminin diyabet hastalarında hangi mekanizma ile trombosit aktivasyonunda artışa neden olduğu henüz net olarak bilinmemektedir. Trombosit aktivite artışının doğal bir antagonisti olan insülinin serum düzeyi ve duyarlılığının diyabet hastalarında bozulması bu durumun bir etkeni olabilmektedir.¹⁰ Hiperglisemi ile damar duvar endotelinde hücresel değişikliklerin meydana gelmesi ve sonuçta nitrik oksit ve prostasiklin 2 gibi vazodilatör mediyatörlere damar duvar yanıtının azalması başka bir etken olabilmektedir.¹¹ Fakat günümüzde, diyabet hastalarında trombosit fonksiyon artışının nedeni henüz net olarak bilinmemektedir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, vasküler endotelial hücrelerde ve trombositlerde saptanan SCUBE-1 proteininin trombosit aktivasyonunda rol oynadığı belirlenmiştir. SCUBE-1, [signal peptide-CUB (complement protein C1r/ C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor) domain-containing protein 1] sekrete edilebilen ve membran bağımlı olan SCUBE protein ailesinin üyelerinden biridir.^{12,13} Bu protein trombositin trombin tarafından aktivasyonu üzerine trombosit yüzeyine taşınmakta, proteolize uğrayarak daha küçük çözülebilir parçalara ayrılmakta ve trombüs yapısına katılmaktadır.¹⁴

Bu çalışmada, DM ile trombosit aktivasyonunun yeni biyokimyasal belirteci olarak kabul edilen SCUBE-1 serum düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemek üzere; komplikasyon gelişmemiş Tip 2 DM'li hastalar, mikrovasküler komplikasyon gelişmiş Tip 2 DM'li hastalar ve sağlıklı bireylerin serum SCUBE-1 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniğine Mart 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü 100 Tip 2 diyabetli hasta ile 50 sağlıklı birey alınmıştır.

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alınmıştır (15-KAEK-166). Çalışma öncesi, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hastalardan, bilgilendirilmiş onam formu ile yazılı onamları alınmıştır. Hastaların ayrıntılı anamnezlerinin yanında; yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara içicilikleri, hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar, ek hastalıkları ve yakın zamanda cerrahi müdahale geçirip geçirmediikleri kaydedilmiştir.

Malign hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, romatolojik hastalıklar, ileri evre kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım gibi solunumsal hastalıklar, akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalıklar, diyabetik nefropati dışı herhangi bir renal hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, gebelik ve

laktasyon dönemleri dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Asetil salisilik asit, oral antikoagülan ve herhangi bir lipit düşürücü ilaç kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Diyabetik retinopati ve nefropati gelişmiş olan hastalar Grup 1 (komplikasyon grubu), komplikasyon gelişmemiş hastalar Grup 2 ve kontrol grubundaki hastalar Grup 3 olarak adlandırılmıştır. Grup 1 hastaları ayrıca, sadece diyabetik retinopati olanlar ile hem diyabetik retinopati hem de diyabetik nefropati olanlar olmak üzere ileri analize tabi tutulacak şekilde alt gruba ayrılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının en az 12 saat süren bir gece açlık süresinden sonra, sabah 08:00–10:00 saatleri arasında kan üre azotu, kreatinin, düşük dansiteli lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)], trigliserid, kalsiyum, elektrolit değerleri, karaciğer fonksiyon testlerini [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT)] içeren kan biyokimyası, aktive parsiyel tromboplastin zamanı [activated partial thromboplastin time (aPTT)], protrombin zamanı, hemoglobin ve trombosit sayıları ölçülmüştür. Kan basıncı 15 dk oturur pozisyonda, istirahat sonrası 3 dk ara ile iki kez ölçülmüş ve her iki ölçüm ortalaması kaydedilmiştir. Ölçüm sırasında yüksek kan basıncına sahip hastalar (evre 2-3 HT) çalışmaya alınmamıştır. Boy ve kilo değerleri ölçülerek beden kitle indeksleri hesaplanmıştır. Hastaların 24 saatlik idrarda protein ve mikroalbumin seviyeleri ölçülmüştür. Yirmi dört saatlik idrar düzgün toplayamayacak hastalarda ise sabah idrarda albumin/kreatin oranı hesaplanmıştır. Hastalardan alınan kan örnekleri 3.500 devir/dk 10 dk santrifüj edildikten sonra çalışılacağı zamana kadar -80°C’de saklanmıştır.

Diyabetik retinopati tanısı: Diyabetik retinopati taraması amacıyla hastalar, hastanemiz göz hastalıkları polikliniğine yönlendirildi. Tam bir göz muayenesi ardından %1 tropikamid içeren damla sonrası en az 30 dk beklenerek pupil dilatasyonu yapıldı. Biyomikroskop altında indirekt oftalmoskop ile 90 derecelik mercek yardımı ile retina muayenesi yapıldı. Diyabetik retinopati için klasik bulgular olan mikroanevrizma, mikrohemoraji, sert

eksüda, yumuşak eksüda, venöz damar duvar değişiklikleri ve retinal neovaskülarizasyon gibi bulguların varlığı dikkate alınarak diyabetik retinopati tanısı konuldu.

Diyabetik nefropati tanısı: Diyabetik nefropati tanısı amacıyla “Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016” baz alınarak, altı ay içerisinde iki kez ölçülen sabah spot idrar örneğinde albumin/kreatinin oranı >30 µgr/mg veya 24 saatlik idrarda mikroalbumin >30 mg değeri diyabetik nefropati olarak değerlendirildi.

SCUBE-1 ölçümü: SCUBE-1 düzeyleri “enzim linked immünabsorban assay (ELISA)” yöntemiyle ve ELISA kitleri ile (Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, PRC) 450 nm absorbans değerlerinin ölçüldüğü ELISA okuyucu (Organon Teknika Reader 230S) ng/ml olarak ölçüldü. Minimum SCUBE-1 düzeyi 0,38 ng/mL ölçülebilir iken, tespit aralığı 0.63-40 ng/mL idi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Normal dağılıma uyan veriler ortalama, standart sapma (SS) ve normal dağılıma uymayan veriler ortanca (25 ve 75. yüzdeler) ile sunuldu. İki grup için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t) ya da Mann-Whitney U testi (z), ikiden çok gruplar için tek yönlü varyans analizi (F) ya da Kruskal Wallis testi (χ^2) kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin yönü ve kuvveti için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. p 0,05’ten küçük olduğunda anlamlı kabul edildi. İstatistikler için SPSS 19 (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY) paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılanların %60 (n=90)’ı kadın %40 (n=60)’ı erkek idi. Ortalama yaş komplikasyonu olan diyabet grubunda 58,3±8,65, komplikasyonsuz DM grubunda 56,5±9,5 ve kontrol grubunda 55,6±9,36 idi. Hastaların %74,7’si sigara kullanmamakta idi. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında kreatinin, LDL kolesterol, kalsiyum, hemoglobin,

TABLO 1: Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar göstergelerinin sunumu.

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=50)	F	p
Yaş	58,3±8,6	56,5±9,5	55,6±9,3	3,75	0,262
Boy (cm)	162,3±8,5	164,3±8,6	162,5±7,6	0,86	0,424
Kilo (kg)	85,6±14,89	84,5±14,6	80,3±13,9	1,86	0,158
BKİ (kg/m ²)	32,5±5,5	31,5±6,3	30,3±4,5	1,90	0,152
Glukoz (mg/dL)	190,9±84	175,7±60,1	95,3±13,2	36,44	<0,001
LDL (mg/dL)	146,2±39,2	138,5±29,0	153,1±39,7	1,99	0,140
Kreatinin (mg/dL)	0,8±0,3	0,7±0,1	0,7±0,1	2,97	0,054
Kalsiyum (mg/dL)	9,5±0,4	9,6±0,3	9,5±0,3	0,65	0,519
ALT (U/l)	21,2±14,9	25,7±14,3	19,4±7,1	3,24	0,042
HbA1c (%)	8,8±2,0	8,2±1,8	-	2,32	0,131
Hb (g/dL)	13,3±1,5	14,0±1,6	13,7±1,5	2,53	0,083
Trombosit (10 ³ /µL)	272,2±62,9	269,9±69,5	263,3±59,8	0,26	0,774
aPTT (sn)	30,5±4,6	31,0±2,9	30,9±3,6	0,33	0,717
Sistolik KB (mm/Hg)	130,8±21,3	128,3±15,3	129,1±12,3	0,29	0,746
Diastolik KB (mm/Hg)	77,8±10,9	77,5±10,8	76,7±9,3	0,15	0,862

ALT: Alanin aminotransferaz, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, KB: Kan basıncı, BKİ: Beden kitle indeksi.

trombosit, aPTT ve sistolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 1 ve 2 diyabetik hastaların hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,013$). Gruplar arasında biyokimyasal açıdan glukoz ve ALT değerleri bakımından fark mevcuttu ($p>0,05$). Demografik veriler ve biyokimyasal parametrelerin detaylı sunumu Tablo 1’de görülmektedir.

Diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu arasında ($p=0,67$), komplikasyonlu hasta grubu ile komplikasyon gelişmemiş DM grubu arasında ($p=0,36$) ve mikrovasküler hasar gelişmiş olan diyabetik hasta grupları (retinopati ve nefropati) arasında serum SCUBE-1 değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,268$). HbA1c değeri için %7 ve üzeri baz alınarak, SCUBE-1 seviyelerinin kan şekeri düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde, tüm diyabetik hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamakta idi ($p=0,91$). Tüm katılımcılar dâhil edildiğinde, açlık kan şekeri (AKŞ) >200 mg/dL’nin üzerinde olanlarla AKŞ <200 mg/dL olanlar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,030$). Serum SCUBE-1 düzeyi ile gruplar arası detaylı karşılaştırma Tablo 2’de gö-

rülmektedir. Glukoz düzeyi ile SCUBE-1 arasında tüm katılımcılar incelendiğinde korelasyon ($r=0,144$; $p=0,079$) saptanmaz iken, diyabetik hastalarda pozitif yönde zayıf korelasyon ($r=0,231$; $p=0,021$) olduğu görüldü (Şekil 1).

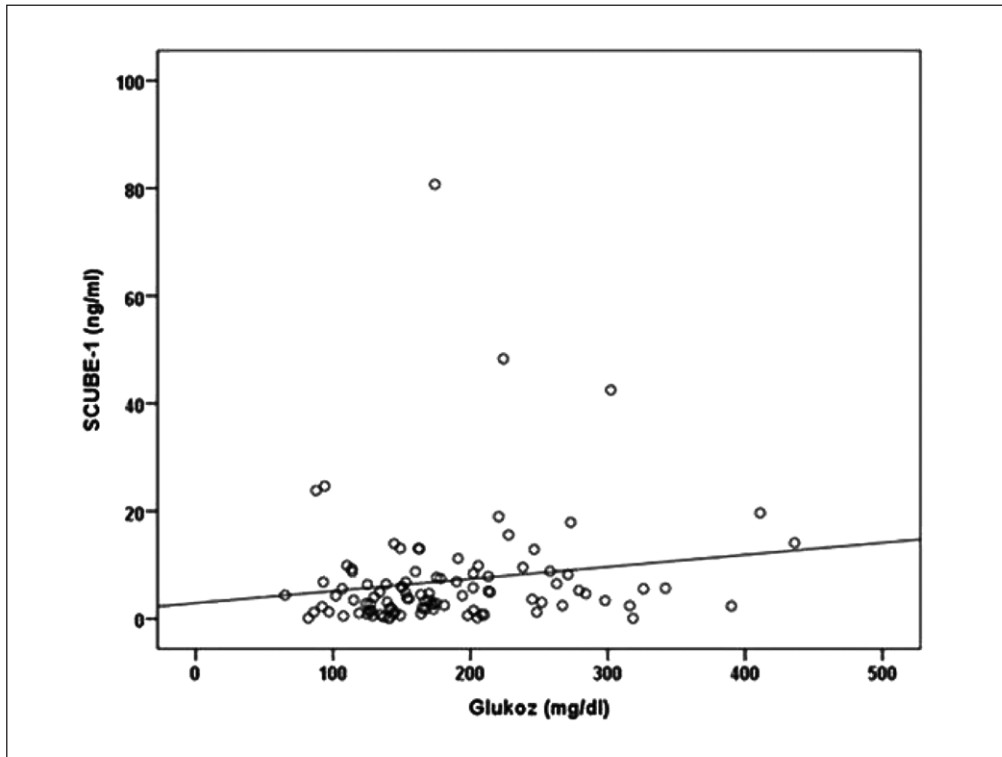
TARTIŞMA

DM; sık görülen, morbidite ve mortaliteye neden olan kronik bir hastalıktır. Mikrovasküler tıkanıklık, endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonu DM’ye bağlı mikrovasküler komplikasyon gelişiminde başlıca rol oynayan etmenlerdir. Hastalarda glukoz metabolizmasındaki değişiklikler, bozulmuş insülin yanıtı, düşük dereceli inflamasyon ve artmış reaktif oksijen radikalleri damar endotel disfonksiyonuna neden olan temel patolojik nedenlerdir.^{15,16} Hiperglisemi, endotel disfonksiyonuna yol açan ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşumunu artırmakta ve böylece trombosit aktivasyonuna yol açmaktadır. Diyabetik hastalarda glukoz düzeyi ile protrombotik durum arasında ilişki bulunmaktadır. Glisemik kontrol ile Tip 2 DM hastalarında artmış tromboz eğilimi azaltılabilmektedir.¹⁷ Serum glukoz yüksekliği di-

TABLO 2: Gruplara göre serum SCUBE-1 düzeylerinin sunumu.

Gruplar	SCUBE-1 (ng/dL)			z, χ^2	p
	Mediyan	persantil 25	persantil 75		
Grup 1 ve 2 (n=100)	4,28	1,79	8,03	0,421	0,674
Grup 3 (n=50)	3,87	2,13	6,69		
Grup 1 (n=50)	5,20	2,35	9,55		
Grup 2 (n=50)	3,68	1,47	6,42	2,018	0,365
Grup 3 (n=50)	3,87	2,13	6,69		
Grup 1a (n=25)	5,95	2,70	13,05		
Grup 1b (n=25)	3,51	2,03	7,69		
Grup 2 (n=50)	3,68	1,47	6,42	3,937	0,268
Grup 3 (n=50)	3,87	2,13	6,69		
HbA1c düzeyi $\leq$ %7 (n=24)	4,87	1,25	6,62	0,183	0,913
HbA1c düzeyi $>$ %7 (n=76)	3,95	1,93	8,31		
Grup 3 (n=50)	3,87	2,13	6,69		
AKŞ değeri $<$ 200 mg/dL (n=116)	3,57	1,79	6,72	2,166	0,030
AKŞ değeri $\geq$ 200 mg/dL (n=34)	5,63	2,45	9,88		

Grup 1: Diyabetik mikrovasküler komplikasyon hastaları, Grup 1a: Diyabetik retinopatisi olan, fakat diyabetik nefropati olmayanlar, Grup 1b: Diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati olanlar, Grup 2: Diyabet hastalığı olup tespit edilebilen mikrovasküler patolojisi olmayanlar, Grup 3: Diyabeti olmayan kontrol olguları, AKŞ: Açlık kan şekeri, HbA1c: Hemogloblin A1c.

**ŞEKİL 1:** Diyabetik hastalarda açık glukoz ve SCUBE-1 serum düzeyi arasındaki korelasyonun sunumu.

yabetin süresi ve tipinden bağımsız olarak venöz tromboemboli ile ilişkilidir.¹⁸ Diyabet tanısı olmaksızın serum glukoz yüksekliği akut serebral tromboz hastalarında kötü prognostik faktördür.¹⁹

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, SCUBE-1 protein inhibisyonunun fareleri trombozdan koruduğu, bu proteini hedef alan stratejilerin tromboembolik olaylardan korunmada ümit vadeci olduğu iddia edilmektedir.²⁰ SCUBE-1 ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, bu proteinin serum düzeylerinin daha çok akut vasküler olaylarda yükseldiğini ve akut tromboembolik hastalıklarda bu protein seviyesinin bir serum belirteci olabileceğini göstermiştir.²¹ Ülkemizde, yeni tanı almış 11 pulmoner emboli (PE) hastasının, 23 kontrol bireyi ile karşılaştırıldığı çalışmada, PE'li hastalarda ortalama SCUBE-1 düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.²² Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ise SCUBE-1 düzeylerinin, hemodiyaliz hastalarında sağlıklı gruba göre ve hemodiyaliz seanslarının sonunda başlangıç düzeylerine göre anlamlı derece yüksek olduğu görülmüştür. Araştırmacılar, bu durumun trombositlerin diyaliz membranı gibi yüzeylerle teması sonrası aktive olduğu kanaatine varmışlardır.²³

Yukarıda bahsedilen akut hastalıklar dışında Özkan ve ark. hipertansiyon hastalarında SCUBE-1 düzeylerini araştırmışlardır.²⁴ Çalışmalarında, yeni tanı almış ve herhangi bir tedavi başlanmamış olan hipertansiyon hastaları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunun ortalama SCUBE-1 düzeyi 29,13 ng/mL hipertansif grubun ortalama SCUBE-1 düzeyi 73,44 ng/mL olarak saptanmış ve plazma SCUBE-1 düzeyi hipertansiyon grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Behçet hastaları üzerinde yapılan yakın zamanlı bir çalışmada, SCUBE-1 düzeyinin C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon oranı gibi hastalık aktivasyonu için bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir.²⁵

SCUBE-1 düzeyleri, daha önceki çalışmalarda PE, akut koroner sendrom, akut iskemik stroke gibi akut vasküler olaylarda, hipertansiyon ve Behçet hastalığında çalışılmış iken, DM hastalarında bugüne kadar araştırılmamıştır. Bu çalışmada, serum SCUBE-1 düzeyi mikrovasküler komplikasyon olan DM hastalarında komplikasyon olmayan DM hastalarından daha yüksek bulunmuştur, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Akut vasküler olaylarda yükselen serum SCUBE-1 seviyesinin bu hastalarda anlamlı düzeyde yükselmemesinin sebebi, diyabete bağlı vasküler patolojilerin kronik bir süreçte gelişmesi olabilmektedir. DM hastaları HbA1c ve açlık kan glukoz düzeylerine göre incelendiğinde, HbA1c düzeyi %7'nin üzerinde olan grupla, %7'nin altında olan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Açlık serum glukoz düzeyleri ile SCUBE-1 düzeyleri incelendiğinde ise serum düzeyi >200 mg/dL olan hastalardaki SCUBE-1 düzeyi, serum glukoz düzeyi <200 mg/dL olan hastalardaki SCUBE-1 düzeyinden istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda, diyabet ve diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar ile serum SCUBE-1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda açlık serum glukoz düzeyi yüksek olan bireylerde daha yüksek serum SCUBE-1 düzeyi olması hiperglisemik hastalarda artmış tromboz eğiliminin nedenlerinden biri olabilmektedir.

Teşekkür

Çalışmamızda göz hastalıkları anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Selim Demir'e diyabetik retinopati değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı ve biyokimya anabilim dalında görevli Öğr. Gör. Dr. İsmail Benli'ye kan numunelerinin çalışılması aşamasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi

alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Umut Bingöl, Ayşe Kevser Demir, Faruk Kutlutürk; **Tasarım:** Ayşe Kevser Demir, Faruk Kutlutürk; **Denetleme/Danışmanlık:** Ayşe Kevser Demir, Faruk Kutlutürk; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Umut Bingöl, Ayşe Kevser Demir, Zeliha Cansel Özmen, Osman Demir; **Analiz ve/veya Yorum:** Umut Bingöl, Ayşe Kevser Demir, Zeliha Cansel Özmen, Osman Demir; **Kaynak Taraması:** Umut Bingöl, Ayşe Kevser Demir; **Makalenin Yazımı:** Umut Bingöl, Ayşe Kevser Demir, Faruk Kutlutürk; **Eleştirel İnceleme:** Ayşe Kevser Demir, Faruk Kutlutürk; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Umut Bingöl, Ayşe Kevser Demir, Faruk Kutlutürk.

KAYNAKLAR

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):137-49.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
- Dayer MR, Mard-Soltani M, Dayer MS, Alavi SM. Interpretation of correlations between coagulation factors FV, FVIII and vWF in normal and type 2 diabetes mellitus patients. *Pak J Biol Sci* 2011;14(9):552-7.
- Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? *Eye (Lond)* 2009;23(7):1496-508.
- Simpson LO. Intrinsic stiffening of red blood cells as the fundamental cause of diabetic nephropathy and microangiopathy: a new hypothesis. *Nephron* 1985;39(4):344-51.
- Fu X, Gens JS, Glazier JA, Burns SA, Gast TJ. Progression of diabetic capillary occlusion: a model. *PLoS Comput Biol* 2016;12(6):e1004932.
- Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. Diabetes Drafting Group. *Diabetologia* 1985;28 Suppl: 615-40.
- Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):300-7.
- Kodiatte TA, Manikam UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HK, et al. Mean platelet volume in Type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians* 2012;4(1):5-9.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(8):1476-85.
- Vykoukal D, Davies MG. Metabolic syndrome and outcomes after renal intervention. *Cardiol Res Pract* 2010;2011:781035.
- Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, Siggers P, Hulsebos TJ, Arkell R, et al. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics* 2000;70(1):74-81.
- Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem* 2002;277(48):46364-73.
- Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res* 2006;71(3):486-95.
- Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(3):222-33.
- Devangelio E, Santilli F, Formoso G, Ferroni P, Bucciarelli L, Michetti N, et al. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2007;43(4):511-8.
- Osende JJ, Badimon JJ, Fuster V, Herson P, Rabito P, Vidhun R, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(5):1307-12.
- Hermanides J, Cohn DM, Devries JH, Kamphuisen PW, Huijgen R, Meijers JC, et al. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2009;7(6):945-9.
- Zuurbier SM, Hiltunen S, Tattisumak T, Peters GM, Silvis SM, Haapaniemi E, et al. Admission hyperglycemia and clinical outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2016;47(2):390-6.
- Wu MY, Lin YC, Liao WJ, Tu CF, Chen MH, Roffler SR, et al. Inhibition of the plasma SCUBE1, a novel platelet adhesive protein, protects mice against thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(7):1390-8.
- Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(22):2173-80.
- Turkmen S, Sahin A, Gunaydin M, Sahin S, Mentese A, Turedi S, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1 (SCUBE1) in the diagnosis of pulmonary embolism: a preliminary study. *Acad Emerg Med* 2015;22(8):922-6.

23. Ulusoy S, Ozkan G, Menteşe A, Yavuz A, Karahan SC, Sümer AU. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. Clin Biochem 2012;45(16-17):1444-9.
24. Özkan G, Ulusoy S, Menteşe A, Karahan SC, Cansiz M. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients. Am J Hypertens 2013;26(6):748-53.
25. Orem A, Arica DA, Mentese A, Yaman SO, Ural ZK, Bahadır S. Platelet-endothelial molecule SCUBE1 levels in patients with Behcet's disease: a preliminary study. Clin Chim Acta 2017;473:157-9.