

## Hipertansif ve Normotansif Diabetik Hastalarda Von Willebrand Faktör Düzeylerinin İncelenmesi

*Study Of Von Willebrand Factor In Hypertensive And Normotensive Diabetic Patients*

Dr. Yahya ÖZTÜRK, Dr. Taner BAŞTÜRK, Dr. Bülent ÖZTÜRK, Dr. Yunus YILMAZ, Dr. Murat İÇEN, Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

### ÖZET

**AMAÇ:** Diabetik hastalarda endotel hasarının göstergelerinden birisi olan von Willebrand Faktör düzeylerini inciledik.  
**MATERYAL VE METOD:** Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diabet polikliniğinde takip edilen 19 erkek, 60 kadın toplam 79 hasta alındı. Hastalar, diabet süresi, diabet regülasyonu ve hipertansiyon olup olmasına göre 5 ayrı gruba ayrıldı ve sonuçlar istatistiki açıdan karşılaştırıldı.  
**BULGULAR:** Hipertansif olan gruplarda von Willebrand düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunurken ( $P<0.05$ ), von Willebrand Faktör düzeyleri ile diabet yaşı ve diabetin regüle olup olmaması arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ( $P>0.05$ ).  
**SONUÇ:** Diabet anjiopatinin gelişiminde bozuk glikoz regülasyonunun tek başına önemli bir rol oynamadığını, beraberindeki risk faktörünün (hipertansiyon) endotel hasarına daha fazla yol açtığını düşündürmektedir.  
**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, vWF.

### SUMMARY

**OBJECT:** Von Willebrand Factor levels, which is an indicator of endothelial damage, were studied in diabetic patients.  
**MATERIAL AND METHOD:** A total of 79 patients, 19 men and 60 women were followed up by the Sisli Etfal Hospital Diabetes Clinic were included in the study. The patient were divided in five groups depending on the duration and regulation of diabetes and the presence of hypertension and the results were compared statistically.  
**RESULTS:** In the hypertensive groups, von Willebrand factor levels were significantly higher ( $p<0.05$ ) than the normotensive groups. There were no statistically significant relationship between von Willebrand factor levels and the duration or the regulation of diabetes ( $p>0.05$ ).  
**CONCLUSION:** In the development of diabetic angiopathy, disturbance of glucose level regulation does not have a major role by itself, but it is concluded that accompanying risk factor (hypertension) causes endothelial damage.  
**KEY WORDS:** Hypertension, NIDDM, vWF.

### GİRİŞ

Diabetes mellitus ateroskleroz gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetteki aterosklerozun mekanizması çok az anlaşılabilmiştir ancak birçok gözlem ateroskleroz gelişiminde kronik düşük derecede inflamasyon teorisini desteklemektedir. Anjiopati; sık rastlanan bir hastalık olan ve tıptaki gelişmelere paralel olarak sürvisi uzayan diabetes mellituslu hastaların önemli bir geç dönem komplikasyonudur (1). İyi kontrol edilmemiş tip 1 diabetes mellitusların yaklaşık %40'ında diyabetik nefropati gelişmemesi, hipertansiyonun tek başına anjiopati oluşumundaki

rolünün çok fazla olmadığını düşündürmektedir. Diyabetik nefropati geliştikten sonra sıkı bir glukoz regülasyonu, mevcut hipertansiyonun regülasyonuna oranla progresyonu anlamlı bir şekilde yavaşlatmamaktadır (2).

Çalışmamızda endotel hasarının göstergesi olarak von Willebrand faktörü (vWF) kullanılmıştır. vWF; yüksek molekül ağırlıklı, ard arda dizili subunitlerden oluşan geniş multimerik yapıya sahip olan bir glikoproteindir. Endotel hücresi ve megakaryositlerde yapılmakta olup, endotel hücresi ve trombositlerde bulunur. Plazmada bulunan en büyük proteindir. 500-20000 kDa boyutu arasında değişen multimerler halinde kanda dolaşır. Değişken moleküller ağırlık protein içeren subunitlerin sayılarındaki farklardan kaynaklanmaktadır. VWF hasarlanmış kan damarı subendoteliumuna plateletlerin adhezyonunu kolaylaştırır (3). Nitekim birçok yayında vWF'ün endotel hasarı göstergesi olduğu bildirilmiştir (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,

### Yazışma Adresi:

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği  
2312209/1616

23,24,25). Keza diyabetik nefropatide mikroalbüminüri arttıkça vWF antijen düzeyinin de buna paralel olarak arttığı bildirilmiştir (26,27,28). Bir başka araştırmada ise vWF antijeninin subendotelial sahaya yerleşerek trombosit adhezyonunu sağladığı, endotele tutunan trombositlerden salınan mitojenik faktörler (başlıca PDGF) sayesinde damarın media tabakasındaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna sebep olup intimaya göç ettikleri ve bunu takiben ateroskleroz plağının geliştiği belirtilerek, ateroskleroz prosesinde de başlıca rolü oynadığı ifade edilmektedir. Hatta kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğu ile endotel hasarına bağlı olarak salınan vWF antijeni arasındaki dengenin, diyaliz sonrası trombosit fonksiyon bozukluğu yapan maddelerin kandan uzaklaştırılmasına bağlı olarak vWF antijeni lehinde bozulması nedeniyle, diyaliz gören kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, diyaliz görmeyenlere göre ateroskleroz riskinin daha fazla olduğu da bildirilmiştir (29).

Bu çalışmanın amacı diyabetik hastalarda endotel hasarına sebep olduğu düşünülen hiperglisemi ve hipertansiyonun öneminin araştırılmasıdır.

## MATERYAL VE METOD

Diabetik hasta gruplarında von Willebrand Faktör düzeylerinin araştırılması, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğince takip edilen Tip 2 diabetli, 19 erkek, 60 kadın toplam 79 hastadan oluşan beş ayrı çalışma grubunda uygulandı. Hasta gruplarının ortak özellikleri şunlardır:

- Trombosit sayısı 160.000/mm<sup>3</sup> ve üzerinde,
- Oral antidiyabetik ve insülin dışında ilaç kullanmayan,
- Sigara ve alkol almayan,
- Hasta yaşı 40'ın üzerinde olan,
- EKG ve klinik bulgularla iskemik kalp hastalığı bulunmayan,
- Kan kolesterol ve trigliserit düzeyleri normal sınırlarda olan (200 mg/dl ve 50 mg/dl sırasıyla),
- Ürik asit düzeyleri normal (3,5-7,5 mg/dl) bulunan,
- aPPT'ı normal sınırlarda

Diyabet yaşı, diyabetin regüle olup olmaması, kan basıncının normal veya yüksek olması, özelliklerine göre beş ayrı hasta grubu oluşturuldu. Hasta gruplarının özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1

Hasta Grubu	Özellikler
Grup I	Diyabet yaşı beş yıldan fazla Diyabeti regüle Normotansif
Grup II	Diyabet yaşı beş yıldan fazla Diyabeti regüle değil Normotansif
Grup III	Diyabet yaşı beş yıldan fazla Diyabeti regüle Hipertansif
Grup IV	Diyabet yaşı beş yıldan fazla Diyabeti regüle değil Hipertansif
Grup V	Diyabet yaşı beş yıldan fazla Diyabeti regüle Normotansif

Tablo 2

GRUP I						
HAST A	HbA1C	GLUKOZ	TA	vWF	CİNSİYET	YAŞ
1	6,70	137	130-90	120	K	60
2	6,73	135	120-80	60	K	55
3	6,44	118	110-80	37	E	65
4	7,47	181	120-80	33	K	51
5	6,72	141	130-85	75	E	53

6	6,51	118	110-75	130	E	75
7	6,92	153	120-80	65	K	64
8	7,03	162	120-80	57	K	40
9	6,54	177	140-90	72	E	42
10	5,75	110	125-75	53	K	41
11	7,04	186	120-85	89	E	65
12	6,13	102	105-65	48	K	48
13	7,20	146	110-80	174	K	66
14	7,04	140	130-85	56	K	57
15	6,64	160	135-85	115	K	57
16	7,25	177	120-80	64	K	50
17	6,49	157	130-80	36	E	40
<b>GRUP II</b>						
1	12,8	325	100-60	114	K	45
2	8,96	200	120-85	47	K	48
3	11,03	278	140-90	124	K	51
4	10,08	306	130-85	164	K	76
5	10,3	292	110-70	82	E	42
6	11,2	209	125-75	144	K	55
7	10,5	173	120-80	84	K	51
8	9,81	220	120-80	74	K	49
9	8,51	135	100-60	82	K	60
10	8,96	187	120-75	69	K	44
11	10,04	245	125-75	78	K	45
12	8,81	181	110-80	63	E	49
13	8,59	179	120-70	43	K	55
14	10,7	187	140-80	105	K	67
15	8,28	161	115-75	73	E	48
16	8,06	185	135-85	99	K	60
17	8,12	187	110-80	78	K	60
18	8,2	235	120-80	72	K	49
19	8,15	139	115-85	75	K	66
<b>GRUP III</b>						
1	6,64	80	180-120	73	K	66
2	5,83	87	160-105	84	K	64
3	6,99	129	180-110	140	K	48
4	6,94	105	165-110	167	E	67
5	6,39	150	190-95	93	K	49
6	6,59	152	170-100	151	E	65
7	6,39	128	180-120	112	K	68
8	7,42	162	150-100	129	K	48
9	6,10	150	165-110	109	K	60
10	6,62	135	190-120	115	K	62
11	6,28	133	170-110	67	K	47
12	6,37	148	150-100	133	E	68

GRUP IV						
1	10,47	430	165-100	215	K	61
2	11,10	175	190-120	185	E	49
3	9,46	211	210-120	153	K	62
4	8,51	205	180-120	140	K	47
5	11,60	411	160-100	135	K	67
6	8,04	172	180-110	115	E	62
7	8,03	163	170-100	75	K	68
8	7,54	160	165-100	84	E	49
9	7,65	127	180-120	73	K	64
10	8,90	239	190-90	113	K	62
11	9,29	362	190-100	143	K	61
12	9,29	273	170-120	88	K	54
13	8,15	120	180-120	198	E	63
14	7,80	134	190-110	164	K	43
15	10,96	284	165-105	183	K	68
GRUP V						
1	6,50	163	110-90	45	E	45
2	5,19	89	110-80	60	E	47
3	7,28	133	107-75	87	K	81
4	7,40	158	100-60	115	K	42
5	6,38	150	135-85	95	K	51
6	6,10	114	100-65	76	K	45
7	5,77	113	140-80	45	K	49
8	6,09	81	130-85	63	K	53
9	5,80	87	110-80	81	K	43
10	5,90	155	110-75	35	K	45
11	6,78	86	130-80	65	K	48
12	5,84	11	120-75	48	K	46
13	6,67	125	115-80	99	K	59
14	6,67	129	110-70	43	K	55
15	5,48	142	110-60	97	E	49
16	6,90	160	120-80	60	K	46

HbA1C düzeyi %7,5'in üstünde ise diyabeti non-regüle, altındaki değerlerde ise de diyabeti regüle olarak kaydedildi. Sistolik kan basıncı 140, diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzeri değerlerde kan basıncı olan hastalar hipertansif olarak değerlendirildi. Sitrathı ortalama alınan hasta kanlarının plazmaları -20 C'nin altında dondurularak saklandı ve The Asserachrom

vWF Ap kiti ile Enzyme-Linked Immunosorbent Assay yöntemi kullanılarak von Willebrand faktör düzeyleri ölçüldü. Ölçümlerde %50-160 değerleri normal sınırlarda değerlerdir. Verilerin istatistiksel analizi INSTAT istatistik programı ile yapıldı. Çalışma gruplarında işlenen parametrelerin sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 3

Çalışma Gruplarının von Willebrand Faktör Düzeyleri	
Grup I	75,52 ± 38,507
Grup II	87,89 ± 30,840
Grup III	114,41 ± 31,18
Grup IV	137,6 ± 45,87
Grup V	69,625 ± 23,98

Hipertansif olan Grup 3 ve Grup 4'de von Willebrand faktör düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ancak, diyabet regülasyonunun farklı olduğu bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p>0.05$ )

Grup 1, 2 ve 5'te Grup 3 ve 4 E göre daha düşük von Willebrand faktör düzeyleri tespit edildi. Diyabet

regülasyonunun farklı olduğu bu normotansif gruplar arasında çoklu karşılaştırmada istatistiksel anlamlı sonuçların çıkmaması ( $p>0.05$ ), fakat bu gruplarla hipertansif olan Grup 3 ve 4 arasında anlamlı farkın olması ( $p<0.001$ ) ile, sonuçlara neden olan değişkenin hipertansiyon olduğu söylenebilir.

Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi İle Grupların von Wilebrand Faktör Düzeylerinin İstatistiksel Analizi		
	q	q
Grup I - Grup II	1,505	>0,05
Grup I - Grup III	4,191	<0,05**
Grup I - Grup IV	7,120	<0,001**
Grup I - Grup V	0,688	>0,05
Grup II - Grup III	2,923	>0,05
Grup II - Grup IV	5,848	<0,001**
Grup II - Grup V	2,188	>0,05
Grup III - Grup IV	2,432	>0,05
Grup III - Grup V	4,766	<0,05**
Grup IV - Grup V	1,686	<0,001**
(**:q<3,963,p<0,05 değerleri istatistiksel anlamlı)		

Tablo 5

Grup I den von Willebrand Faktör(vWF) ile diğer değişkenler arasında Multipl Regrasyon ve Korelasyon sonuçları			
	F	r	p
vWF-HbA1C	0,4017	0,1615	0,5358
vWF-Kan Şekeri	1,458	-0,0003	0,999
vWF-Sistolik Kan Basıncı	0,094	-0,075	0,7622
VWF-Diyastolik Kan Basıncı	0,8115	0,2265	0,3819
vWF-Hasta Yaşı	7,695	0,5823	0,0142**

Diyabet yaşı beş yıldan fazla olan, diyabeti regüle ve normotansif hasta grubunda von Willebrand faktör, araştırılan değişkenlerden sadece hasta yaşıyla pozitif korelasyon göstermiştir. Beş gruptaki vakaların tümü

ele alındığında von Willebrand faktör ile sistolik ve diyastolik kan basıncı ( $p<0.0001$ ), HbA1C ( $p=0.0001$ ), kan glikoz düzeyi ( $p=0,004$ ), arasında kuvvetli korelasyon olduğu görüldü.

Tablo 6

Grup II den von Willebrand Faktör(vWF) ile diğer değişkenler arasında Multipl Regrasyon ve Korelasyon sonuçları			
	F	r	p
vWF-HbA1C	8,965	0,5876	0,082**
vWF-Kan Şekeri	6,625	0,5295	0,0197**
vWF-Sistolik Kan Basıncı	2,780	0,3749	0,1138
VWF-Diyastolik Kan Basıncı	0,2804	0,1274	0,6033
vWF-Hasta Yaşı	3,508	0,4136	0,0784

Tüm hasta popülasyonunda von Willebrand Faktörü ile diğer değişkenler arasında pozitif korelasyon varken

Grup 2'de sadece HbA1C ve kan şekeri anlamlı korelasyon vardı.

Tablo 7

Grup III 'ten von Willebrand Faktör(vWF) ile diğer değişkenler arasında Multipl Regrasyon ve Korelasyon sonuçları			
	F	r	p
vWF-HbA1C	4,259	0,5465	0,0660
vWF-Kan Şekeri	1,212	0,3288	0,2967
vWF-Sistolik Kan Basıncı	0,6984	0,2555	0,4228
VWF-Diyastolik Kan Basıncı	0,5191	0,2222	0,4877
vWF-Hasta Yaşı	0,9416	0,2934	0,3547

Tablo 3

Çalışma Gruplarının von Willebrand Faktör Düzeyleri	
Grup I	75,52 ± 38,507
Grup II	87,89 ± 30,840
Grup III	114,41 ± 31,18
Grup IV	137,6 ± 45,87
Grup V	69,625 ± 23,98

Hipertansif olan Grup 3 ve Grup 4'de von Willebrand faktör düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ancak, diyabet regülasyonunun farklı olduğu bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p>0.05$ )

Grup 1, 2 ve 5'te Grup 3 ve 4'e göre daha düşük von Willebrand faktör düzeyleri tespit edildi. Diyabet

regülasyonunun farklı olduğu bu normotansif gruplar arasında çoklu karşılaştırmada istatistiksel anlamlı sonuçların çıkmaması ( $p>0.05$ ), fakat bu gruplarla hipertansif olan Grup 3 ve 4 arasında anlamlı farkın olması ( $p<0.001$ ) ile, sonuçlara neden olan değişkenin hipertansiyon olduğu söylenebilir.

Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi İle Grupların von Willebrand Faktör Düzeylerinin İstatistiksel Analizi		
	q	q
Grup I - Grup II	1,505	>0,05
Grup I - Grup III	4,191	<0,05**
Grup I - Grup IV	7,120	<0,001**
Grup I - Grup V	0,688	>0,05
Grup II - Grup III	2,923	>0,05
Grup II - Grup IV	5,848	<0,001**
Grup II - Grup V	2,188	>0,05
Grup III - Grup IV	2,432	>0,05
Grup III - Grup V	4,766	<0,05**
Grup IV - Grup V	1,686	<0,001**

(\*\*: $q<3,963, p<0,05$  değerleri istatistiksel anlamlı)

Tablo 8

Grup IV te von Willebrand Faktör(vWF) ile diğer değişkenler arasında Multipl Regrasyon ve Korelasyon sonuçları			
	F	r	p
vWF-HbA1C	4,955	0,5253	0,0443**
vWF-Kan Şekeri	1,296	0,3011	0,2755
vWF-Sistolik Kan Basıncı	0,2295	0,1317	0,6398
VWF-Diyastolik Kan Basıncı	0,1616	0,1108	0,6943
vWF-Hasta Yaşı	0,0851	0,0806	0,7751

Tablo 9

Grup V te von Willebrand Faktör(vWF) ile diğer değişkenler arasında Multipl Regrasyon ve Korelasyon sonuçları			
	F	r	p
vWF-HbA1C	1,799	0,3374	0,2012
vWF-Kan Şekeri	0,2293	0,1269	0,6394
vWF-Sistolik Kan Basıncı	0,9473	0,2517	0,3469
VWF-Diyastolik Kan Basıncı	2,649	0,3987	0,1259
vWF-Hasta Yaşı	0,1811	0,1130	0,6769

Diyabeti regüle olan Grup 3 ve 5'te von Willebrand Faktör ile diğer değişkenler arasında anlamlı korelasyon yok iken diyabeti regüle olmayan Grup 4 hastalarda HbA1C arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bu da von Willebrand Faktörü düzeyinin kan şekeri ile etkilendiğini göstermektedir.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetolojistlerin büyük çoğunluğu, hipergliseminin hafifletilmesinin diyabetin önemli komplikasyonlarını azalttığını söylerler. Ancak küçük bir bölümü ise, kan glikoz düzeyi ile diyabetin komplikasyonları arasında bir bağlantı kuramazlar. Kan glikoz düzeyi ile diyabet komplikasyonlarının gelişimi arasındaki ilişkinin negatif ve pozitif argümanları şöyle sıralanabilir. Negatif argümanlar (kan glikoz düzeyi ile diyabet komplikasyonları arasında ilişkinin olmadığını gösteren argümanlar):

İnsüline bağlı diabetes mellituslulardaki kan glikoz düzeyi ile komplikasyonlar arasındaki çelişki: Glisemi

kontrolünün zayıf olduğu hastalara nazaran, daha iyi kontrol altında olanlarda komplikasyon gelişiminin daha hızlı olması bunu destekler.

İlimli hiperglisemili hastalar ciddi vasküler ve nörolojik komplikasyonların sık görülmesi: Gerçekten, orta yaşlarda hiperglisemi gelişen hastalardaki morbidite, genç yaşta hiperglisemi gelişen hastalara göre daha büyüktür. Çünkü latent dönem adult başlangıçlı diabetes mellitusluda daha uzundur.

Çoğu araştırmacıların diyabet için karakteristik olduğuna inandıkları lezyonların diyabet açısından güçlü aile anamnezi olan öglisemik kişilerde de görüldüğünü söylemesi: klinik olarak ciddi gldmerulosklerozlu az sayıda vakanın normal glikoz toleranslı hastalarda gözlenmesi bu görüşü destekler. Nitekim çoğu hastada mikroanjiopati diyabetin teşhis edildiği anda zaten mevcuttur (35).

Bazı araştırmacılar, sekonder veya pankreatik diyabetli kişilerde, diyabet yaşı ne kadar uzun olursa olsun vasküler hastalığın hızının düşük olduğunu söylerler. Retinopatinin hiperglisemi düzeyinden bağımsız genetik



faktörlerce etkilendiğinin söylenmesi: Bunu destekleyen en güzel örnek diyabetik tek yumurta ikizlerinin her ikisinde de retinopatinin görülmesidir. Hipergliseminin agresif olarak tedavi edildiğinin iddia edildiği kliniklerde bile komplikasyonlara rastlanması. Proliferatif retinopati, yapay olarak diyabet olan hayvanlarda nadiren gözlenir. Keza bazı hayvanlarda hipergliseminin hafifletilmesi aterogenez üzerinde hafifletici etki yapmaz.

Bazı diyabetik popülasyonlardaki ateroskleroza bağlı morbiditenin oranı yüksek kan glikoz düzeyine rağmen çok düşüktür.

Diyabetin yaşı ile ateroskleroza bağlı morbidite arasında bir ilişkinin olmaması.

Yeni tanı konulmuş diyabetik 50 hastadan 30 tanesinde tanı konulduğundaki faktör VIII (Antihemofilik faktör) düzeyi %140 iken, diyabetin regülasyonu sonrası %135 ölçülmüştür. Yani diyabetin regülasyonu ile faktör VIII düzeyinde önemli bir değişiklik olmamıştır (33). Fuller ve ark. ortalama faktör VIII düzeylerini insüline bağımlı erkek diyabetiklerde non-diyabetiklere göre önemli olarak daha düşük, insülinde bağımsız erkek diyabetiklerde daha yüksek bulmuşlardır. Keza diyabetiklerle non-diyabetikler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (33). Bu da diyabetin endotel hasarında önemli bir faktör olmadığını düşündürür. Diyabetiklerde klinik proteinüri (0.5 gr/24 saatten fazla) felisince hipergliseminin azaltılması ile proteinüri arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Diyabet regülasyonu ile glomeruler fonksiyondaki azalma durdurulamazken güçlü bir antihipertansif tedavi ile bazı vakalarda az da olsa bir yavaşlama saptanmıştır. Pozitif argümanlar (kar glikoz düzeyi ile diyabet komplikasyonları arasında bir ilişkinin olduğunu gösteren argümanlar):

On yıldan fazla süredir açlık hiperglisemisi olan diyabetin tüm tiplerinde (genetik diyabet, hemokromatoz, akromegali, pankreatit, tropikal pankreatik kalsifikasyon sendromu, J tipi diyabet (Jamaika) ve diğerleri) tipik komplikasyonların görülmesi (50).

Hayvanlarda diyabetin yapay indüksiyonunu takiben bütün majör komplikasyonların görülmesi. Diyabetik köpek ve sıçanlarda hipergliseminin derecesi ile mikroanjiopatinin derecesi arasında ilişkinin gözlenmesi. Mauer ve ark.nı gösterdiği gibi diyabetik sıçanlardaki glomeruler lezyonların beta hücre transplantasyonu ile gerilemesi (40).

Hayvanlarda ve insanda, non-diyabetik donörden alınan böbreğin diyabetik bir hastaya transplantasyonu sonucu o böbrekte de tipik glomeruloskleroz gelişiminin olması (29). Makroanjiopati (veya ateroskleroz) diyabetin sık ve

kronik bir komplikasyonudur. Diyabetin diğer komplikasyonlarının aksine ateroskleroz sadece diyabete özgü bir komplikasyon da değildir. Ateroskleroz gelişiminde diyabetin bağımsız bir rolü olduğu düşüncesi ise tartışmalıdır. Yine diyabette iyi glisemik kontrol ile makrovasküler hastalık arasında ilişki var mı sorusu da henüz tam olarak cevaplanmamıştır. Muhtemelen bu durum multiftktöriyeldir (36).

VWF'ün ateroskleroza bir belirteci olduğu giderek daha fazla otorite tarafından kabul edilmektedir (21). Paton ve ark.ları yaptıkları çalışmada gliseminin iyi kontrolü ile VWF düzeyleri arasında ilişki bulmuşlardır (37). Bizim çalışmamızda da diyabeti regüle olan grupla olmayan grup arasında vWF düzeyleri açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, bütün gruplarda kan şekeri düzeyleri ile vWF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Ancak literatürde bunun aksi yönünde sonuçlar içeren çalışmalar da vardır. Örneğin; Lamberton ve ark.ları 1984'te Diabetes dergisinde yayınlanan çalışmalarında hem diyabetik ve hem de diyabetik olmayan çalışma gruplarında vWF yanı sıra plazma fibronektin, somatomedin, insülin like growth factor 1 ve 2 bakmışlar, diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre vWF düzeylerini yüksek bulmalarına rağmen tüm gerek vWF ve gerekse diğer parametrelerle kan şekeri arasında herhangi bir korelasyon tespit edememişlerdir (38).

Literatürde VWF'ün diyabetik hastalarda diyabetik olmayan kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu neredeyse kesin denebilecek düzeyde kanıtlanmıştır. VWF düzeylerinin diyabetin komplikasyonları ile ilişkisi de birçok çalışmada ele alınmıştır. Ancak bu konuda kesin bir yargıya varıldığını söylemek güçtür. Bunun yanısıra bizim çalışmamızda olduğu gibi hem diyabeti hem de hipertansiyonu bulunan gruplarda vWF düzeyini inceleyen çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bizim çalışmamızda vWF düzeyleri diyabetik ve aynı zamanda hipertansif olan gruplarda, tek başına diyabetik olan gruplara oranla çok daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Literatürde buna benzer sonuçlar mevcuttur. Örneğin Hsueh ve ark.ları 1992 yılında Hipertansiyon dergisinde yayınladıkları makalede bu konuya işaret etmekte ve hipertansiyon ve diyabet birlikteliğinin aterosklerozu çok daha fazla hızlandırdığını belirtmektedirler (39).

Biz çalışmamızda: diyabet yaşı ile vWF düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Yine diyabet regülasyonu ile vWF düzeyleri arasında da herhangi bir ilişki tespit edilemedi. Diyabet regülasyonun farklı olduğu normotansif gruplar arasında çoklu karşılaştırmada istatistiksel anlamlı sonuçların

çıkması ( $p>0,05$ ), fakat bu gruplarla hipertansif olan gruplar arasında anlamlı farkın olması ( $p<0,001$ ) ile, sonuçlara neden değişkenin hipertansiyon olduğu söylenebilir.

Bu sonuçlar bize diyabetik anjiopatinin gelişiminde glikoz regülasyonunun tek başına önemli bir rol oynamadığını, beraberindeki risk faktörünün (hipertansiyon) endotel hasarına daha fazla yol açtığını düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

- Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Drager AM, Doni A, van Hinsbergh VW, Stehouwer CD. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type 1 diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999 Mar; 42(3):351-7.
- Harrison's Pr of Int. Med. 1991, Vol 2, 1185.
- M. Furlan, Von Willebrand Factor: Molecular size and functional activity. *Annals of Hematology*, Volume 72 issue 6 (1996) pp 341-348.
- Vischer UM, Emeis JJ, Bilo HJ, Stehouwer CD, Thomsen C, Rasmussen O, Hermansen K, Wollheim CB, Ingerslev J. Von Willebrand factor (vWF) as a plasma marker of endothelial activation in diabetes: improved reliability with parallel determination of the vwf poropeptide (vWF:Ag 2). *Thromb Haemost* 1998 Dec; 80 (6):1002-7.
- Yasunari K, Yoshikawa J. Nippon rinsho pathophysiology of vascular complications in diabetes. 1999 Jul; 57(7):1642-7.
- Lacquemant C, Gaucher C, Delorme C, Chatellier G, Gallois Y, Rodier M, Passa P, Balkau B, Mazurier C, Marre M, Froguel P. Association between high von Willebrand factor levels and the Thr789Ala vWF gene polymorphism but not with nephropathy in type 1 diabetes. The GENEDIAB Study Group and the Desir Study Group. *Kidney Int* 2000 Apr;57(4):1437-43.
- Altınbaş A, Doğan A, Ozguner F, Kosar A, Kirazlı S. Activity of factor 7a and von Willebrand factor in non-insulin dependent diabetic subjects with coronary artery disease. *J Int Med Res* 1999 Jul-Aug;27(4):185-90.
- Planter ME, Ford I, Dent MT, Preston FE, Ward JD. Elevated von Willebrand factor antigen predicts deterioration in diabetic peripheral nerve function. *Diabetologia* 1996 Mar; (3):336-43.
- La Selva M, Beltrako E, Passera P, Porta M, Molinatte GM. The role of endothelium in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Acta Diabetol* 1993;30(4):190-200.
- Ribau JC, Samis JA, Senis YA, Maurice DH, Giles AR, DeReske M, Absher PM, Hatton MW, Richardson M. Aortic endothelial cell von Willebrand factor content, and circulating plasminogen activator inhibitor-1 are increased, but expression of endothelial leukocyte adhesion molecules is unchanged in insulin-dependent diabetic BB rats. *Atherosclerosis* 2000 Apr;149(2):331-42.
- Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, Wu KK. Associations of factor 8 and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost* 1993 Sep 1;70(3):380-5.
- Soskin P, Wiesel ML, Mossard JM, Arbogast R, Najib K, Grunebaum L, Sacrez A, Cazenave JP. Von Willebrand factor in coronary disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994 Jan ;87(1):85-93.
- Nichols TC, Bellinger DA, Reddick RL, Read MS, Koch GG, Brinkhous KM, Griggs TR. Role of von Willebrand factor in arterial thrombosis. Studies in normal and von Willebrand disease pigs. *Circulation* 1991 Jun;83(6 Suppl):4 56-54.
- Wautier JL, Wautier MP (Pathophysiologic aspects of diabetic angiopathy). *Diabetes Metab* 1999 Jun; 25 Suppl 3:21-6.
- Neri S, Bruno CM, Leotta C, D'Amico RA, Pennsi G, Ierna D. Early endothelial alterations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Lab Res* 1998;28(2):100-3.
- Leutenegger M, Bertin E. (Diabetes mellitus and atherosclerosis. Physiopathology of diabetic macroangiopathy). *Rev Med Interne* 1995;16(1):31-42.
- Capron L. (Mechanisms of macrovascular involvement in diabetic subjects). *Diabete Metab* 1994 Nov;20(3 Pt 2):357-61.
- Mancini M, Rubba P. (Coronary heart disease:biologic role of risk factors). *Ital Heart J* 2000 Jun;1 Suppl 2:17-22.
- Sanchez Avalos JC. (Thrombotic microangiopathies: HUS/TTP. Physiopathological aspects). *Medicina (B Aires)* 2000;60(1):46-58.
- Nenci GG, Paliani U. Diabetes, coagulation and vascular events. *Recenti Prog Med* 2000 Feb;91(2):86-90.
- Blann AD, McCollum CN von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1994 Jan;8(1):10-5.
- Lip GY, Blann A von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997 May;34(2):255-65.
- Lip GY, Blann AD von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *Br Heart J* 1995 Dec;74(6):580-3.

24. Cosentino F, Lscher TF endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32 Suppl 3:S54-61.
25. Blann A von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. *Br J Biomed Sci* 1993 Jun;50(2):125-34.
26. Coen DA, Stehouwer H.R. Andreas F, Arno WR van Kuijk, Bettine CP. Endothelial dysfunction precedes development of micdoalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995, Vol 44:561-564.
27. Jensen T, Knudsen JB, Rasmussen BF, Deckert T. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *The Lancet*, March 4, 1989.
28. Jensen T. Increased plasma level of von Willebrand factor in type I (insulin dependent) diabetic patients with incipient nephropathy. *Br J Med* 1989, 298:27-8.
29. Warrell RP, Hultin MB, Collier BS. Increased factor 8/von Willebrand antigen and von Willebrand factor activity in renal failure. *The Am J Med* February 1979 Vol.66.
30. Isao S, Aaron R, Frederick L, Bruce B, Paul G. Nontraditional Risk Factor for Coronary heart Disease incidence among Persons with Diabetes:Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann intern Med.* 2000;133:81-91.
31. Yenigün M. Yağlar ve damar sertliği problemleri, Her yönüyle diabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M., Nobel Tıp Kitabevi, 1995, İstanbul, 351-408.
32. Hatemi H., Diabet komplikasyonları ve risk faktörleri: Diabetes mellitus (Ed:H. Hatemi). Alemdar Ofset, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1998, İstanbul, 313-343.
33. Yenigün M. Diabetes mellitusun geç komplikasyonları, Her yönüyle diabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M., Nobel Tıp Kitabevi, 1995, İstanbul, 546-584.
34. Khairallah P.a., Kanabus J. Angiotensin and myocardial protein syntesis. In: Tarazi RC, Dunbar JB, eds. Cardiac hyhpertrophy in hypertension: an NHLBJ symposium. New York:Raven Press, 1983.
35. Yenigün M. Kardiovasküler diabet. 1997 p:117-122.
36. Mauer SM, Stefes MW, Ellis EN, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Chin Invest* 1984;74:1143-55.
37. Paton RC, Passa P, Canivet J von Willebrand factor, diabetes mellitus and retinopathy. *Horm Metab Res Suppl* 1981;11:55-8.
38. Lamberton RP, Goodman AD, Kassoff A, Rubin CL, Treble DH, Saba TM, Merimee TJ, Dodds WJ Von Willebrand factor (8 R:Ag) fibronectin, and insulun-like growth factors 1 and 2 in diabetic retinopathy and nephropathy. *Diabetes* 1984 Feb;33(2):125-9.
39. Hsueh WA, Anderson PW Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension* 1992 Aug;20(2):253-63.
40. Gonen B, Baenziger I. Nonenzymatic glycolisation of very low density lipoprotein alerts its biologic activity. *Diabetes*, 1982;31:283-291.