

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
İDRAR MİKROALBUMİNÜRİ KONSANTRASYONLARINA
GÖRE SERUM VE İDRAR ADROPİN DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Burak ÖZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaŐan, tezimin oluşmasında bryk katkıda bulunan değerli danışman hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN'a ve tezimin ilerlemesi esnasında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Süleyman AYDIN' a teşekkür ederim.

Eğitimimin her aŐamasında bilgi ve tecrübeleri ile mesleki hayatımdaki yararlarıma ıŐık tutan değerli bölüm hocalarıma, yandal eğitimi almakta olan uzman hekimlere, asistanlığım süresince birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde görev yapan hemŐire ve personellere ve her an desteklerini yanımda hissettiğim annem, babam, kardeŐlerime, eŐim Sevinç'e ve kızım Zeynep Azra' ya sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik mikrovasküler komplikasyonlarla seyreden, en önemli komplikasyonlarından biri proteinüri ile karakterize diyabetik nefropati olan, artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirdiği önemli bir halk sağlığı sorunudur. Etiyopatogeneizde pekçok peptit yapılı hormon yer almakta olup, son yıllarda keşfedilen adropinin glukoz hemostazında görev almasına rağmen diyabet ve nefropati ile ilişkisi henüz çalışılmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmada, diyabetik hastalarda, serum ve idrar adropin düzeylerinin belirlenmesi, diabetes mellitus ve diyabetik nefropati ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Normoalbuminürik 20, mikroalbuminürik 20, aşikar albuminürik 20 olmak üzere toplam 60 diyabetik hasta ile kontrol grubunu oluşturmak üzere 20 sağlıklı bireyin serum ve idrar adropin düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı.

Serum adropin düzeyleri aşikar albuminürisi olan gurupla kıyaslandığında sağlıklı kontrol, normoalbuminürik, mikroalbuminürik gruplarında anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla; $p= 0.007$, $p< 0.001$, $p= 0.008$). Adropinin serum kreatinin ve mikroalbuminüri düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla $p= 0.031$, $r= 0.242$ ve $p= 0.001$, $r= 0.379$).

İdrar adropin düzeyi diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.001$). Normoalbuminürik ve aşikar albuminürik gurupla kıyaslandığında mikroalbuminürik grupta idrar adropin düzeyleri düşük tespit edildi (her ikisi için $p=0.026$).

Sonuç olarak; serum adropin düzeylerinin aşikar albuminürik grupta artmış olduğu görülmektedir. Endotelyal fonksiyonlar ve enerji hemostazı ile ilişkili etkinlikleri olan bu peptitin artmış olmasının nedeni renal hemostazı sağlama amaçlı olduğu düşünülebilir. İdrar adropin düzeyinin sadece mikroalbuminürik diyabetik grupta düşük olması, diyabetik nefropatinin klinik olarak tanınabildiği başlangıç döneminde tetiği çeken bir peptit hormon olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Diyabetik Nefropati, Adropin.

ABSTRACT

MICROALBUMINURIA BY CONCENTRATION SERUM AND URINE LEVELS OF ADROPIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Diabetes mellitus is an important public health problem which organism can not benefit enough from the carbohydrates, fats and proteins due to defects of the effect of the insulin or insulin deficiency, accompanied by chronic microvascular complications with diabetic nephropathy is characterized by proteinuria that the increasing number of patients progress to end stage renal disease (ESRD) . Many peptide hormone made in etiopathogenesis is situated, although adropin which discovered in recent years involves in glucose homeostasis, its relation to diabetes and nephropathy has still not been investigated. Thus, in this research, the determining of serum and urine levels of adropin in diabetic patients, the relationship between adropin and diabetes mellitus with diabetic nephropathy were aimed to investigate.

The serum and urine levels of adropin in 20 healthy individuals to form a control group with total of sixty diabetic patients including normoalbuminuric 20, microalbuminuric 20 and overt albuminuric 20 ones were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Serum adropin levels compared with the overt albuminuric group were significantly as lower in healthy control, normoalbuminuric, and microalbuminuric groups (respectively; $p= 0.007$, $p< 0.001$, $p= 0.008$). Adropin were found to be positively correlated with serum creatinine and microalbuminuria levels (respectively; $p= 0.031$, $r= 0.242$ ve $p= 0.001$, $r= 0.379$).

Adropin urine levels were significantly as higher in diabetic patients than in healthy controls ($p = 0.001$). Compared with the normo and microalbuminuric groups, adropin urine levels were lower in microalbuminuric group ($p = 0.026$ for both).

As a result, the serum adropin levels appear to be increased in overt albuminuric group. The cause of increased activity of these peptides associated with endothelial function and energy homeostasis can be considered for renal hemostasis. Urinary adropin levels to be lower only in the diabetic microalbuminuric group, can

be identified triggering factor clinically at the initial phase of diabetic nephropathy due to the fact that a peptide hormone.

Key words: Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy, Adropin.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Diabetes Mellitus (DM)	3
1.1.1.1. Tanım	3
1.1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.1.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflaması ve Tanısı	4
1.1.1.3.1. Diabetes Mellitusun Sınıflaması	6
1.1.1.3.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	8
1.1.1.3.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	9
1.1.1.3.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	10
1.1.1.3.2. Diabetes Mellitus' un Komplikasyonları	13
1.1.1.3.3. Diabetes Mellitus'un Kronik Mikrovasküler Komplikasyonları	14
1.1.1.3.3.1. Diyabetik Retinopati	14
1.1.1.3.3.2. Diyabetik Nöropati	15
1.1.1.3.3.3. Diyabetik nefropati	16
1.2. Adropin	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Hasta Seçimi	26
2.2. Laboratuvar Analizleri	26
2.3. İstatistiksel Analizler	27
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	5
Tablo 2.	Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu	6
Tablo 3.	Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	7
Tablo 4.	Tip 2 diyabet ve GDM gelişimi riskini arttıran faktörler	11
Tablo 5.	Albümin atılımındaki anormalliklerin tanımları	21
Tablo 6.	Çalışma gruplarında sosyodemografik özellikler ve rutin laboratuvar verileri	28
Tablo 7.	Diyabetik grupta HT, obezite ve ilaç kullanım öyküsü	29
Tablo 8.	Sağlıklı kontrol ve diyabetik grupta sosyodemografik özellikler ve rutin laboratuvar verileri	30
Tablo 9.	Gruplarına göre serum ve idrar adropin düzeyleri ve istatistiksel anlamlılıkları	31
Tablo 10.	Çalışma gruplarında serum ve idrar adropin düzeyleri	32
Tablo 11.	Sağlıklı kontrol ve diyabetik grupta serum ve idrar adropin düzeyleri.	34
Tablo 12.	Diyabetik grupta nefropati varlığına göre serum ve idrar adropin düzeyleri	35
Tablo 13.	Diyabetik grupta mikroalbumin ile serum ve idrar adropin korelasyonu	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Diyabetik grupta HbA1c dağılımı	30
Şekil 2.	Sağlıklı kontrol grubu ve hasta grupları serum ve idrar adropin düzeyleri	32
Şekil 3.	Çalışma gruplarında serum adropin düzeyleri	33
Şekil 4.	Çalışma gruplarında idrar adropin düzeyleri	33
Şekil 5.	Sağlıklı kontrol ve diyabetik grupta serum adropin düzeyleri	34
Şekil 6.	Sağlıklı kontrol ve diyabetik grupta idrar adropin düzeyleri	34
Şekil 7.	Diyabetik grupta nefropati varlığına göre serum adropin düzeyleri	35
Şekil 8.	Diyabetik grupta nefropati varlığına göre idrar adropin düzeyleri	36

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ADR	: Adropin
AGE	: Advanced Glycation End-Products
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BMI	: Body Mass Index
BNP	: Brain Natriüretic Peptide
CSX	: Kardiyak Sendrom X
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DIDMOAD	: Diabetes İnsipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi Ve Sağırlık
DM	: Diabetes Mellitus
DNP	: Diyabetik Nefropati
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
Enho	: Enerji hemostazı ile ilişkili gen
eNOS	: Endotelyal nitrit oksit sentaz
GAD	: Glutamik Asid Dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HAPO	: Gebelikte Hiperglisemi ve Olumsuz Sonuçları
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IADPSG	: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği
ICA	: Adacık Hücre Antikoru
ICSA	: Adacık Hücre Yüzey Antijeni
IDF	: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
IFCC	: International Federation Of Clinical Chemistry
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
iNOS	: Uyarılabilir Nitrik Oksid Sentaz

LADA	: Erişkinin Geç Otoimmün Diyabeti
LVEF	: Left Ventricular Ejektion Fraction
MODY	: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet
MODY	: Maturity Onset Diabetes Of The Young
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
NYHA	: New York Heart Association
OAD	: Oral Antidiabetik İlaç
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
STZ	: Streptozosin
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
UAE	: Üriner Albümin Ekskresyonu
UAER	: Üriner Albümin Ekskresyon Hızı
UKPDS	: İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması
VEGFR2-ERK1/2:	Vascular endothelial growth factor receptor 2- Extracellular-signal-regulated kinase 1/2
VEGFR2-PI3K-Akt:	Vascular endothelial growth factor receptor 2- Phosphoinositide 3-kinase- protein kinase B
VKİ	: Vucud Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabetteki kronik hiperglisemi; özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarındaki uzun süreli hasar, organ disfonksiyonu ve yetmezliği ile ilişkilidir. Kontrolsüz diyabette kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar (1). Diabetes Mellitus, yüksek kan şekeri ortak özelliğine sahip pek çok bozukluğu ifade eden bir kavramdır. En sık karşılaşılan endokrin metabolik bozukluklardan biridir. Mikro ve makroanjyopatinin neden olduğu geç komplikasyonları sağlık ve ekonomi açısından ciddi yükler getirir. Diyabet; körlük, böbrek yetersizliği, ekstremitte amputasyonu gibi istenmeyen durumların oluşmasında majör etkenlerden biridir (2). İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçların (OAD) keşfi ile diyabetli hastaların yaşam süreleri belirgin olarak uzamıştır. Bu sebeple, diyabetli yaşam süresinin artmasına bağlı gelişen kronik komplikasyonlarının görülme sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonlar diyabetik hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (3, 4).

Diabetes Mellitus insidansı giderek artan epidemik bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada 382 milyon kadar kişi diyabet hastasıdır ve bu sayının 2035 yılında 592 milyon olacağı tahmin edilmektedir (5).

Normal glukoz homeostazı insülin duyarlılığı ve insülin salınımının dengeli etkileşimi sayesinde korunmaktadır. Tip 2 diyabet patogenezinde iki temel metabolik bozukluk rol almaktadır. Bunlar; beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direncidir. Tip 2 diyabette, ana patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında değişik faktörlerin etkili olduğu ve bunlardan bir kısmının yaş, etnik köken, obezite olabileceği düşünülmektedir. Bu faktörlerin daha çok insülin direnci üzerinden etki gösterdiği bilinmektedir (6).

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline normale göre düşük bir biyolojik yanıt alınmasıdır. Glukoz homeostazını sağlamada insülinin etkisi bozuk ve insüline verilen yanıtta azalma söz konusudur (7, 8). Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya hücrenin insüline karşı normal duyarlılığının azalması olarak tanımlanır (9).

Diyabetik nefropati (DN), artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. ABD’de yeni gelişen SDBY’ nin %40’ ını DN oluşturmaktadır. Tanım olarak DN, diyabetli bir hastada diğer böbrek hastalıkları olmadan, sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg’dan fazla albumin ekskresyonudur. DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi düşünülmesiyle beraber, DN’ den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler oluşur. Bu durum araştırmacıların DN’yi aşamalar şeklinde düşünmelerine neden olmuştur (10).

Tip 1 DM’ li hastalarda genellikle 15 yıllık diyabet sonunda %20-30 oranında mikroalbuminüri ve hastaların yarısından azında aşikar diyabetik nefropati oluşur. Tip 2 diyabetli hastalarda ise tanıdan yaklaşık 10 yıl sonra bildirilen mikroalbuminüri prevalansı %25-40 oranındadır (11, 12). Mikroalbuminürik hastaların 1/3’ ünde albumin atılımı normal sınırlar içine dönerken, 1/3’ünde aşikar proteinüriye ilerler (13-15). Proteinürik hastaların %10-50’ sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişirken, %40-50’ si kardiyovasküler komplikasyonlarla erken dönemde kaybedilir (16). Proteinürideki artış sadece nefropatinin gelişeceğinin habercisi olmakla kalmayıp aynı zamanda diyabetik hastaların kardiyovasküler hastalık nedeni ile erken dönemde kaybedilme riskini güçlü bir biçimde ortaya koyar (17).

Diyabetik nefropati patogenezinde hemodinamik, genetik, metabolik faktörler ve çeşitli fibrozis gelişimi ile ilişkili sitokin ve büyüme faktörlerinin rolü ileri sürülmüştür (18).

Adropin (ADR) 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş bir peptit olup adı Latince köklerden türetilmiştir. Aduro; yanma motoru ve pinquis; katı veya sıvı yağ manasına gelmektedir. Adropin 76 amino asit kalıntısından oluşan 7,927 kDa moleküler ağırlığa sahip enerji homeostazı ve insülin direnci üzerinde rolleri olan bir peptittir. Enerji homeostazı ile ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanan adropin ön planda karaciğer ve beyinde ifade edilir. Enerji dengesine metabolik uyum, insülin duyarlılığı ve glukoz homeostazisindeki değişimlere bağlı olarak salgılanır (19). Adropinin VEGFR2-PI3K-Akt ve VEGFR2-ERK1/2 yolları üzerinden eNOS ekspresyonunun regülasyonu ile endotel hücre fonksiyonunu düzenleyen özgül etkileri vardır (20).

Adropinin transgenik aşırı ekspresyonu veya sentetik peptit olarak uygulanması obezitedeki glukoz hemostazını, dislipidemi ve yağlı karaciğer hastalığını iyileştirmektedir (21). Kumar ve ark. (19) da aynı zamanda artan yağlanma ve insülin direnci ile ADR eksikliği arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bu önemli metabolik etkilere ek olarak, adropin eNOS (Endotelial nitrit oksid sentaz) biyoaktivite ve endotel fonksiyonu düzenlenmesi dahil nonmetabolik özelliklere sahiptir.

Lovren ve ark. (20) tarafından bir bacak iskemi modelinde adropinin fonksiyonları arasında potansiyel endotelial koruyucu özelliği olarak anjiogenez ile kapiller dansiteyi düzenleyen ve kan akışını arttıran rolü olduğu bildirilmiştir.

Adropinin böbreğin glomerül, peritübüller interstisyel hücreler ve peritübüller kapiller endotelial hücreler tarafından lokal olarak ekspresse edildiği gösterilmiştir. Böbrek dokusundaki adropin ekspresyonu streptozosin ile oluşturulmuş diyabetik ratlarda kontrol gurubuna göre artış gösterir (22).

Yapılan çalışmalardaki veriler göz önüne alınarak değerlendirildiğinde; adropin endotel fonksiyonları ve enerji hemostazında rolü olan; diyabet patogeneğinde etkili, STZ ile oluşturulmuş diyabetik ratlarda böbrek dahil doku düzeyinde ve serumda yükselen bir peptittir. Diyabetik nefropati ise Tip 2 Diyabetik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olup uzun süreli kan şekeri regülasyon bozukluğuyla ilişkili endotelial disfonksiyonla karakterize mikrovasküler komplikasyonlardandır. Biz bu çalışmada; Tip 2 Diyabetik hastalarda kan ve idrar örneklerinde adropin düzeyini araştırmak, mikroalbuminüri ile arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ilerde adropinin bir marker veya tedavi seçeneği olarak kullanılabilirliğini incelemeyi amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Diabetes Mellitus (DM)

1.1.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize, karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet, klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi belirtiler ile ortaya

çıkar. Bununla birlikte retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlarla da seyredebilir (4). Diyabetli hastalarda yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlar ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar komadır (23).

1.1.1.2. Epidemiyoloji

İnsanların yaşam sürelerinin giderek uzaması, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması, diabetes mellitus insidans ve prevalansında bir patlamaya neden olmuştur (24). Son 20 yılda tüm dünyada diyabetes mellitus prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir (25). DM' un sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır (26). 2013' de tüm IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu) üyesi ülkelerdeki 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin %8,3' ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli sayısının gelecek yirmi yılda %55 oranda ciddi bir şekilde artması beklenmektedir. Tüm dünyada tahminen diyabetli hasta sayısının 2035'te 592 milyonun üstüne çıkacağı beklenmektedir ve günümüzde bütün dünyada DM pandemisinden söz edilmektedir (27). Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7,2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı %6,7 olarak bildirilmiştir (28). Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanan TURDEP-II çalışmasının verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7, bunun içinde yeni tanı konan diyabetli oranının %45, açık ve tedavi gerektiren toplam diyabetli oranının %55, bozulmuş glukoz toleransı oranının da %7,9 olduğu bildirilmektedir (29).

1.1.1.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflaması ve Tanısı

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflandırmasında yeni gelişmeler ışığında değişiklikler yapılmaktadır. Önce 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflandırma kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999' da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet

Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmuştur (30). Son olarak 2010 yılında ADA, HbA1c'nin DM tanısında kullanılmasını önermiştir (31). 2010 yılında yeniden düzenlenen ADA'nın diyabet tanısı için belirlediği kriterler Tablo 1' de belirtilmiştir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

-
1. Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması. (Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır)
veya
 2. Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) olması. (Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 en fazla 14 saat olarak tanımlanır)
veya
 3. OGTT' de 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması. (OGTT; WHO'nun tanımlandığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.)
veya
 4. HbA1c değerinin $\geq 6,5$ olması (bu test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standardize edilmiş ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuvarlarda yapılmalıdır.)
-

Yukarıdaki kriterlerden biriyle tanı konulabilir, ancak enfeksiyon, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir (32). HbA1C; ADA, EASD, IDF ve IFCC temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1C'nin kesim noktasını % 6,5 olarak belirlemiştir (30). Bununla beraber A1C'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyondaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının, pek çok toplumda olduğu gibi; ülkemiz için şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir.

Diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan, fakat normalden yüksek kan glukoz düzeyi olan bireylerin bulunduğu bir ara grup tanımlanmıştır (32). Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak adlandırılan bu ara

grup günümüzde Pre-diyabet olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2). Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların bu düşük düzeydeki karbonhidrat intoleransının bile makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliğini ve sıklıkla diyabete ilerlediğini göstermesidir (33, 34). Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C %6,0-6,4 aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. (30)

Tablo 2. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu (32)

Açlık plazma glukoz seviyesi;
< 100 mg/dl (<5,6 mmol/l) = Normal glisemi
100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) = Bozulmuş açlık glukozu (BAG)
≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) = Diabetes mellitus
75 gr. OGTT' de 2. saat plazma glukoz seviyesi;
< 140 mg/dl (<7,8 mmol/l) = Normal glisemi
140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) = Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)
≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) = Diabetes mellitus

1.1.1.3.1. Diabetes Mellitusun Sınıflaması

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Mevcut sınıflama Tablo 3 de özetlenmektedir.

Tablo 3. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır.)	
A. İmmün aracılıklı	
B. İdyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
III. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)	E. İlaç veya kimyasal ajanlar
<ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom , HNF-4α (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• Mitokondriyal DNA• Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet)• Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">• Atipik anti-psikotikler• Anti-viral ilaçlar• β-adrenerjik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• α-İnterferon• Nikotinic asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Diğerleri
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler	G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
<ul style="list-style-type: none">• Leprechaunizm• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendr.• Tip A insülin direnci• Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">• Anti-insülin reseptör antikorları• Stiff-man sendr.• Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları	H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)
<ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati• Hemokromatoz• Kistik fibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">• Alström sendr.• Down sendr.• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendr.• Laurence-Moon-Biedl sendr.• Miyotonik distrofi• Porfiria• Prader-Willi sendr.• Turner sendr.• Wolfram (DIDMOAD) sendr.• Diğerleri
D. Endokrinopatiler	
<ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendr.• Feokromositoma,• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri	

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-6: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-6 (maturity onset diabetes of the young 1-6), HNF-4 α Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu).

1.1.1.3.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet mutlak insülin eksikliğiyle sonlanan β -hücre yıkımı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görülebilse de, sık olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Çocukluk çağında en sık görülen kronik metabolik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır (35). 10-15 yaş grubunda görülme sıklığı daha yüksektir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetlerin yaklaşık %7-10 kadarını oluşturur. IDF 2013 verilerine göre yılda yaklaşık 71 bin çocukta Tip 1 DM gelişmektedir (5, 36).

Bugün Tip 1 diyabette alfa patogenezi; hastaların %90 'ında uygun genetik zeminde çevresel etmenlerin etkisi ile β -hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon (Tip 1A) sorumlu tutulmaktadır. Otoimmün yanıt dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişen kanda adacık antikörlerinin bulunmadığı (Tip 1B) hastaların %10 'unda görülen bir tipide vardır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde doğumda β -hücre kitlesi normal olsa da; infeksiyöz ya da çevresel uyarıların etkisiyle tetiklenen otoimmün destrüksiyona sekonder β -hücre kaybı aylar hatta yıllar içinde gelişir. β -hücrelerinin yaklaşık %80'i tahrip olduğunda klinik bulgularıyla diyabet ortaya çıkar (37). Fonksiyonel β -hücrelerinin olmasına rağmen, normal glukoz homeostazını sürdürmek için miktarı yeterli değildir. Hastaların çoğunda tetikleyen olayı takiben, klinik diyabet ortaya çıkmadan önce immünolojik belirteçler bulunmaktadır. Bunlar endokrin pankreas hücrelerinin sitoplazmasına karşı adacık hücresi antikörleri (ICA) ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikörler (anti GAD), insülin otoantikörleri (IAA), tirozin fosfataza karşı gelişen antikörler (IA-2, IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antijenlerine (ICSA) karşı meydana gelmiş antikörlerdir (38-40).

Tip 1 diyabet "Poliglandüler otoimmün sendrom tip II" veya diğer adı ile "Schmidt sendromu" ile birlikte görülebilir. Çoğunlukla kadınlarda görülen Schmidt sendromunda tiroid, adrenaller, gonadlar ve midenin parietal hücrelerine karşı da otoantikörler üretilir ve hipotiroidi, sürrenal yetersizlik, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi gelişebilir (41). Tip 1 diyabette total mortalite hızı diyabetik olmayanlara göre 4-7 kat yüksektir ve en sık mortalite nedeni (%55) son dönem böbrek yetersizliğidir. (42-43). Tip 1 diyabetin semptomları hastadan hastaya değişiklik gösterir. Hastalar sıklıkla poliüri, polidipsi ve polifaji gibi hiperglisemi semptomları ile başvurur. Bazı

hastalarda, özellikle çocuklarda beta hücresinin ölümü çok hızlı olabilir ve hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz tablosu ile tanı alırlar. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyreder (43, 44). Bazı erişkin hastalarda beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir, 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla Tip 2 diyabetmiş gibi izlenebilirler. Ancak GAD ve ICA da pozitif olan bu hastalar gerçekte Tip 1 diyabet olup LADA (erişkinlerin geç otoimmün diyabeti) olarak adlandırılırlar (45).

1.1.1.3.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Toplumda en sık rastlanan diyabet tipidir. Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetiklerin ortalama olarak %90'ını oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet prevalansı etnik gruplara göre farklılıklar göstermekte olup Çin toplumunda %2 olan prevalans, Pima Kızılderililerinde %50'ye kadar artabilmektedir (46). Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirli ve sinsi gidişlidir. Hastaların doktora ilk başvuru nedeni poliüri, polidipsi ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır. Çoğunlukla ilk tanı anında kronik komplikasyonlar mevcuttur (4). Bununla birlikte Tip 2 diyabetin genç erişkin ve adolesan yaş gruplarında da görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (47). İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemisi (HL) olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği poligeniktir ve tam olarak aydınlatılamamıştır (40).

Tip 2 diyabet patogeneğinde iki temel metabolik bozukluk rol almaktadır. Bunlar; beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direncidir (7). Hem insülin direnci hem de bozulmuş insülin sekresyonu Tip 2 diyabetin patogeneğinde genetik olarak kontrol edilen faktörlerdir. Monogenik diyabet formları (MODY Tip 1-6) tanımlanmış olsa da, vakaların büyük bölümü poligenik doğadadır. Tip 2 diyabet ailesel kümelenme gösterir fakat klasik mendelian model ile ayrı tutulamaz. Bu, hastalığın genetik defekt kombinasyonlarından ya da çevresel etmenlerin varlığında birçok sorumlu genin beraber varlığı ile hastalığa neden olabileceğini düşündürür (1). Bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı açık değildir, ancak insülin direncinin daha ön planda yer aldığı düşünülmektedir (6). İnsülin direnci, belli bir

konsantrasyondaki insüline normalin altında bir biyolojik yanıt alınmasıdır. Glukoz homeostazını sağlamada insülinin etkisi bozulmuştur ve insüline verilen yanıtta azalmıştır (8). İnsülin direnci, Tip 2 diyabette ana sorun olmasına rağmen, hiperglisemiye β hücrelerinin yeterliliği belirler. β hücresinde bir anormallik yok ise, insülin direnci sonuçta hiperinsülinemi ile aşılabacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir. β hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında, glukoz hemostaz bozukluğu ortaya çıkar (48). β hücre disfonksiyonu; insülin sekresyonundaki pulsatilite ve kinetiklerdeki bozukluk, insülindeki kantitatif veya kalitatif anormallikleri ve β hücre kaybını içerir (49). Tip 2 diyabetiklerde karakteristik β hücre defekti, glukozla uyarılan insülin sekresyonuna ilk faz cevabının kaybıdır, ikinci fazda daha az derecede olmak üzere bozulmuştur. İnsülin sekresyonunun ilk fazındaki azalma diyabetin erken dönemlerinde hatta prediyabetik dönemde gösterilmiştir (50). İnsülin resistansı bozulmuş glukoz toleransından (BGT) diyabete progresyonda çok az değişir. Bunun aksine β hücre fonksiyonu büyük değişime uğrar. Son zamanlarda BGT'dan aşikar diyabete geçiş dönemi ile insülindeki azalmanın (β hücre yetersizliği) keşilmesi ilginin yine bu noktaya çekilmesine sebep olmuştur (51). Zamanla kötüleşen β hücre fonksiyonuna paralel olarak oral antidiyabetiklere tedavi cevabı azalır. Kabul gören yaklaşım β kitlesinde kayba yol açan patojenik faktörlerin faal hale geldiği şeklindedir (52).

1.1.1.3.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik esnasında başlamış ya da ilk defa gebelikte fark edilmiş değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (53). Prevalans tip 2 diyabet oranının yüksek olduğu toplumlarda daha yüksek olma eğiliminde olup taramanın yapıldığı popülasyona ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %1 ile %14 arasında değişmektedir (34, 54).

Normal gebelik, insülin sekresyon paterni ve duyarlılığındaki değişikliklerden dolayı "diyabetojenik durum" olarak tanımlanabilir. Gebelikte fetüse yeterli besin ve enerji desteğini sağlamak amacıyla fizyolojik olarak insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişir (55). Birinci trimester ve ikinci trimesterin erken dönemlerinde, östrojenin yüksek seviyelerinden dolayı insülin duyarlılığı artarken, ikinci trimesterin geç ve üçüncü trimesterin erken dönemlerinde İnsan plasental laktojen (hPL), prolaktin, kortizol ve leptinin etkisi ile insülin duyarlılığı azalır (56).

GDM çoğunlukla doğumla birlikte kaybolur ve kan şekerleri normal sınırlar içine iner. Fakat daha sonraki gebeliklerde GDM gelişme riski yüksektir, doğumdan sonra diyabetin kalıcı olma ihtimali ise %5 civarındadır (57). Doğum sonrası 6 hafta veya daha fazla zaman içinde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak glukoz metabolizması incelenmelidir çünkü birçok GDM'li kadında yıllar içinde Tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glukozu (IFG), bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve lipid metabolizma bozuklukları gelişmektedir (58). GDM, anne ve fetusun mortalite ve morbiditesini artırır ve sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Erken dönemde tanınıp gerekli müdahalenin yapılması GDM'a bağımlı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltırken, diğer taraftan maternal komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir (59). GDM taramasında en iyi tarama yöntemi (tek ya da iki aşamalı yaklaşım) ve diagnostik eşik değerler konusunda görüş birliği yoktur. GDM taramasının tüm gebelere ya da riskli gebelere (Tablo 4) yapılması ise diğer bir tartışma konusu olmuştur (60).

Tablo 4. Tip 2 diyabet ve GDM gelişimi riskini arttıran faktörler (61).

-
- İlk prenatal vizite glukozürinin saptanması
 - Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü
 - Tip 2 diyabet gelişimi açısından yüksek riskli ırk/etnik köken
 - Makrozomik bebek (>4kg) doğurma öyküsü
 - Daha önce GDM öyküsünün varlığı
 - Esansiyel hipertansiyon veya gebelikte ilişkili hipertansiyonun olması
 - Glukokortikoid kullanıyor olmak
 - Polikistik over sendromlu kadınlar
 - Daha önce yapılan testlerde $A1c \geq 5.7$ olması, bozulmuş glukoz toleransı ya da bozulmuş açlık glisemisinin varlığı
 - İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (şiddetli obesite, akantosis nigrikans gibi)
 - Daha önce nedeni açıklanamamış perinatal kayıp veya malforme çocuk doğurma öyküsü
-

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG, International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group) tarafından “Gebelik esnasında aşikar diyabet seviyesinin altındaki hiperglisemi artmış maternal ya da fetal komplikasyon riski ile ilişkilimidir ??” sorusuna yanıt arayan, Gebelikte Hiperglisemi ve Olumsuz Sonuçları (HAPO, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy

Outcome) çalışması yapılmıştır (60). HAPO çalışması verilerine dayanarak IADPSG tarafından 2010 yılında, GDM için iki basamaklı tarama ve tanı yönteminin terk edilmesi, Tip 2 diyabet ve GDM riskini arttıran faktörlere sahip olmayan tüm gebelere 24-28. gebelik haftaları arasında 75 gram glukozlu iki saatlik OGTT uygulanması yönünde bir konsensus yayınlamıştır. Bu konsensusa göre GDM tanısı, aşağıdaki glukoz seviyelerinin bir ya da daha fazlasının varlığında konulabilmektedir (62).

- Açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/L),
- 1. saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/L),
- 2. saat plazma glukozu ≥ 153 mg/dl (8.5 mmol/L).

Giderek artan obezite ve tip 2 diyabet epidemisi, doğurganlık çağındaki kadınlarda daha fazla tanı almamış tip 2 diyabet gelişimine yol açtığından IADPSG, Tip 2 diyabet ve GDM riskini arttıran faktörlere sahip kadınların ilk prenatal vizitte standart tanı kriterleri kullanılarak taranmasını önermiştir (61). İlk prenatal vizitte standart tanı kriterlerinden birinin pozitif olması aşikar diyabet tanısı koydururken, açlık plazma glukozunun ≥ 92 mg/dl, fakat <126 mg/dl olması durumu GDM tanısını koydurur. Böylece IADPSG'ye göre ilk defa gebelik sırasında fark edilen diyabet aşikar veya gestasyonel diyabet olabilmektedir (62). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin önerisi 24-28. gebelik haftalarında tüm gebelerin taramaya alınması, GDM risk faktörleri olan gebelerin ilk vizitte taranması, taramanın normal olması durumunda ise 24-28. gebelik haftalarında tekrarlanması yönündedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği IADPSG kriterleri kullanıldığında anne ve bebek sonuçlarının iyileştiğine ilişkin somut kanıtların bulunmadığını, ayrıca toplumda GDM tanısı konulan gebe sayısının artacağını ileri sürerek iki aşamalı tarama ve tanı yönteminin kullanımını desteklemektedir (32). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ise, gebelerde diyabet tanısının gebe olmayanlardan farklı olmaması görüşündedir ve iki saatlik 75 gram OGTT ile açlık için 126 mg/dl ve 2. saat için 200 mg/dl diyagnostik eşik değerlerini önermektedir.

1.1.1.3.2. Diabetes Mellitus' un Komplikasyonları

Diabetes Mellitus' un komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır:

Akut (metabolik) komplikasyonlar:

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar non-ketotik koma
3. Laktik asidoz koması
4. Hipoglisemi

Kronik komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- a. Kardiyovasküler hastalıklar
- b. Serebrovasküler hastalıklar
- c. Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- a. Diyabetik retinopati
- b. Diyabetik nöropati
- c. Diyabetik nefropati

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Uzun süreli olarak HbA1C düzeylerinin < %7.1 olması sonucu mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropati %50-70 oranında azalmıştır. Bu düzey makrovasküler komplikasyonlar yönünden de yararlı olmaktadır (63).

Komplikasyonları önlemenin temel koşulunun glisemik kontrolü iyileştirmek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları çalışması (DCCT) ile İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)'dir. DCCT çalışması Amerika'da Tip 1 diyabetlilerle yapılan çok merkezli bir çalışmadır. 1983-1993 yılları arasında geleneksel ve yoğun insülin tedavisi uygulanan iki gruptan oluşan 1441 Tip 1 diyabetli hasta, ortalama olarak 6.5 yıl izlenmiştir. Çalışma sonuçları yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta diyabet kontrolünün iyileşmesine bağlı olarak; retinopatide %34-76 nöropatide %60 ve nefropatide %35-56 oranında bir azalmanın olduğunu göstermiştir. DCCT çalışması Tip 1 diyabette kan şekeri kontrolü ile kronik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi net olarak açıklamıştır (64).

UKPDS çalışmasında, İngiltere, İskoçya, İskandinavya ve Kuzey İrlanda'daki 23 merkezde 5100 Tip 2 diyabetli izlenmiş, uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmıştır. UKPDS çalışmasında da diyabet kontrolündeki iyileşmeye paralel olarak kronik komplikasyonlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın temel sonuçlarında mikrovasküler komplikasyonların genel olarak %25 oranında azaldığı belirlenmiştir. HbA1c'deki %1' lik azalmaya karşılık mikrovasküler komplikasyonların %35, miyokard infarktüsünün %16, diyabetes mellitusa bağlı ölümlerin %21 oranında azaldığı rapor edilmiştir (65).

1.1.1.3.3. Diabetes Mellitus'un Kronik Mikrovasküler Komplikasyonları

1.1.1.3.3.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati; kapillerler, daha ileri evrelerde ise daha büyük çaplı damarları tutan bir mikroanjiopatidir. Prevelansı Tip 1 diyabetiklerde yüksek, insülin kullanmayan Tip 2 diyabetiklerde ise düşüktür. Diyabet süresi diyabetik retinopati gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik retinopati prevelansı diyabet yaşı 5 yıldan az Tip 1 diyabetiklerde %2 iken, Tip 2 diyabetiklerde %23' dür. Diyabet yaşı 15 yıl ve daha fazla olan Tip 1 diyabetiklerde diyabetik retinopati prevelansı %98' e, Tip 2 diyabetiklerde ise %82' ye yükselmektedir. Yeni tanı konmuş Tip 2 diyabetiklerde retinopati sıklığının yüksekliği bu hastalarda diyabetin gerçek başlangıç zamanının bilinmemesinden kaynaklanmaktadır (66, 67). Diyabetik retinopatide kapiller permabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önemi bulunur. Bunların sonucunda retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir. Diyabetik hastalarda retinopati dışında vitröz kanama, rubeozis iridis, glokom, juvenil katarakt ve oküler kas felcine (3., 4., 6. kafa çiftlerinin felci) bağlı olarak da göz tutulumu olabilir (68).

Diyabetik Retinopati Evreleri

1.Nonproliferatif Retinopati

a.Background Retinopati (Mikroanevrizmalar, sert eksudalar, retinal hemorajiler, yumuşak eksudalar, venoz dilatasyon)

b.Non-proliferatif Retinopati (Mikroanevrizmalarda artış, IRMA-intraretinal mikrovasküler anormallikler, 5' in üzerinde yumuşak eksudalar, venoz boğulmalar ve duplikasyon)

2.Proliferatif Retinopati

Neovaskularizasyon, fibröz proliferasyonlar, preretinal ve vitreal hemorajiler, retina dekolmanı.

3.İleri Diyabetik Göz Hastalığı

Rubaosis iridis, neovasküler glokom, katarakt.

Diyabetik retinopatinin tedavisinde hipertansiyon ve glisemik regülasyonun sağlanması dışında lazer fotokoagülasyon ve vitroretinal cerrahi kullanılmaktadır (69).

Diyabetik retinopatide prognoz yönünden en önemli kısım maküladır. Diyabetik makülopatinin iyi tanınması ve değerlendirilmesi gerekir. Diyabetik makülopati iskemik, fokal ve diffüz makülopati olarak üç grupta toplanabilir. Nonproliferatif retinopatili hastaların %8-10' u 10 sene içerisinde proliferatif retinopatiye dönüşür. Proliferatif retinopatisi olan hastaların yarısı 5 yıl içerisinde körlüğe doğru giderler. Proliferatif retinopati insülin tedavisi alanlarda, almayanlara oranla daha sık görülür (70). Diyabetik retinopatide temel patoloji, mikrooklüzyon ve damar permeabilitesinde bozulmadır. Oklüzyonlar sonucunda retinal hipoksi gelişir. Bunun ardından da geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksuda, hemoraji ve retina ödemi izlenir (71).

1.1.1.3.3.2. Diyabetik Nöropati

Diabetik nöropati terimi, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diabetes mellitus seyriinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik, somatik ya da otonom sinir tutulumlarını ifade eder. Bulgular hem periferik hem de otonom sinir sistemi ile ilgili olarak ortaya çıkar. Diyabetik nöropati diyabet yaşı ile birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyondur. Cinsiyet, bölge, ırk farklılığı göstermekle beraber, bazı hastalar da kötü kontrole karşın daha geç görülmesi ya da görülmemesi genetik katkıya yatkınlık telkin etmektedir (72). Nöropatinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın erken safhasında metabolik faktörlerin, daha ileri safhalarda ise vasküler faktörlerin etkin rol oynadığı düşünülmektedir (73).

Diyabetik Nöropatinin Klasifikasyonu

1.Simetrik Distal Polinöropatiler (duyusal ve sensorimotor polinöropati, otonomik nöropati, simetrik proksimal alt ekstremitte motor nöropatisi)

2.Asimetrik Nöropatiler (kranial nöropati, gövde radikülopatisi veya mononöropati, iskemik sinir hasarı, multipl mononöropatiler, asimetrik nöropati ve distal simetrik polinöropati).

3.Mikst formlar (73)

Birçok açıdan diyabetik nöropatinin tedavisi tatmin edici değildir. Ağrısı ciddi olduğundan hasta narkotik ve non-narkotik analjezik bağımlısı olabilmektedir. (74)

1.1.1.3.3.3. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati (DNP) diyabetin en önemli komplikasyonlarından ve son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) en önemli nedenidir (74). Nefropati sıklığı etnik kökene bağlı olarak %10-60 arasında değişebilir. Beyaz ırkta %20-30'dur (75). Diyabetik nefropati dünyada ve ülkemizde SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. ABD' de düzenli diyaliz tedavisine giren hastaların %40' ını DM' ye bağlı SDBY oluşturmaktadır. Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneği 2005 verilerine göre diyaliz hastaları arasında DM, %25,3 ile SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (76). Son on yılda DNP insidansı iki katına çıkmış olup; bu özellikle tip 2 DM artışından kaynaklanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, yeni tanı almış SDBY içindeki DNP oranı ise %30-40 arasındadır (77, 78). Genel olarak yirmi yıllık DM' de izlem sonu DNP görülme sıklığının, Tip 1 DM' de %30-40, Tip 2 DM' de %15-25 olduğu bildirilmektedir (79). Genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, diyabetin başlama yaşı, hastalığın süresi ve insülin rezistansı DNP gelişimini etkileyen risk faktörleridir (80). Glisemik kontrol bozukluğu, hipertansiyon, obezite, insülin rezistansı, hiperlipidemi, diyetle yüksek protein alımı, albüminüri varlığı, sigara kullanımı prognozu kötüleştirmektedir (75). Genetik yatkınlıkla, hemodinamik ve metabolik faktörler arasındaki karmaşık etkileşim, DNP gelişimini kolaylaştırmaktadır (81). ACE genotipinin de DNP'nin ilerlemesinde belirleyici olduğunu bildiren çalışmalar vardır (82). Bazı çalışmalar, ACE geni üzerindeki delesyon ile DNP arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir (83). Genetik yatkınlığın yanında, hiperglisemi ve HT'nin rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Birçok çalışmada, sistemik HT'nin kontrol edilmesiyle proteinürinin azaldığı ve böbrek yetersizliği gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir (81). UKPDS, böbrek hasarı gelişiminin geciktirilmesinde kan glukozu ve kan basıncı kontrollerinin yararlarına yönelik açık kanıt sağlamıştır (84). İlaç

seçimi, renin-anjiyotensin sistemini hedefleyen ilaçların, kann basıncını düşürücü etkilerine ek olarak, renal ve kardiyovasküler koruma sunmalarıyla ilgili kanıtlardan kaynaklanmaktadır. ACE-inhibitörleri ve daha yeni ARB'ler Tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu olan bireylerde mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ilerlemeyi geciktirmektedirler (85, 86).

Glomerüler hiperfiltrasyon veya glomerüler filtrasyon hızında (GFR) artmanın diyabetli hastalarda böbrek bozukluğunun patogenezinde tetikleyici faktör olduğu düşünülmektedir. Glukoz intoleransı kötüleştikçe idrarda protein atılımı ve mikroalbuminüriye rağmen ortalama GFR artmaktadır. Hipergliseminin renovasküler sistemi etkilemesi ile diyabetik glomeruloskleroz ortaya çıkabilir. Glomeruloskleroz büyüme faktörlerinin uyarılışına bağlı olmaktadır. İlerleyici parankimal hasar glomerüllerin seçici geçirgenliğini bozar ve proteinlerin glomerüler kapillerden filtre olmasını sağlar. İnflamatuar ve vazoaktif aracı moleküllerin proksimal tubuluslarda inflamasyona neden olması zamanla renal skar ile sonuçlanır (86-88).

Diyabet hastalığının başlangıç döneminde ortaya çıkan erken renal bozukluklar; glomerüler hipertansiyon ve glomerüler hiperfiltrasyon süreçleridir. Hastalığın sonraki döneminde görülen mikroalbuminüri ise, idrar yolu ile anormal miktarda (30-300mg/gün) albumin atılımı olarak tanımlanmaktadır. Mikroalbuminüri, diyabetik nefropatinin başlangıç bulgusudur. Belirgin proteinüri, mikroalbuminüri başladıktan 5-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. 500 mg/gün üstü olan belirgin proteinüri, zamanla nefritik ve sonunda nefrotik seviyeye ulaşabilmektedir. Belirgin proteinüri döneminde hipertansiyon ve renal fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkmaktadır. Tubulointerstisyel hastalığa bağlı hiperkalemi ve renal tubuler asidoz da bu dönemde görülmektedir. Genellikle belirgin proteinüri gelişiminden 5-10 yıl sonra ise son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ortaya çıkmaktadır. Diyabetik nefropati tanısı, renal biyopsi yapılmadan klinik ve laboratuvar bulgularla konulmaktadır. Diyabetik nefropati hastalarında radyolojik incelemede sıklıkla böbrek boyutlarında büyüme görülebilmektedir. Mikroalbuminüri, glomerüler filtrasyon bariyerinde gelişen hasarın ilk göstergesidir ve temelde endotel disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen bir durumdur. Mikroalbuminüri, diyabetik nefropatinin başlangıç bulgusu olması nedeniyle erken tedavinin planlanması gerekmektedir. Çünkü mikroalbuminürinin artışı, kan

basıncının ve LDL kolesterol düzeylerinin yüksekliği ile paralellik göstermektedir. Bu durum, diyabetik nefropatiye bağlı kronik böbrek yetmezliği gelişmeden, kardiyovasküler riskin belirgin şekilde arttığını gösterir. Belirgin proteinüri gelişen diyabetik hastalarda ise kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış görüldüğü, birçok kaynakta belirtilmektedir (89-91).

Diabetik nefropati gelişim süreci Mogensen' in tanımladığı beş evreden geçer:

Evre 1 (Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi): Hiperfiltrasyon, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) dakikada 135 ml'nin üzerinde olacak değerde %20-40 artabilir ve egzersizle üriner albümin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik (%20 daha büyük) oldukları ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Normogliseminin sağlanması ile nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler (92).

Evre 2 (Sessiz dönem): Klinik bulgu yoktur. Ama morfolojik değişiklikler yıllar boyu sessiz bir şekilde gelişir. Glomeruler filtrasyon hızı yavaşça azalarak normal sınırlara iner. Egzersiz sırasında belirgin üriner albümin ekskresyonu (UAE) devam eder. Glomeruler bazal membranda kalınlaşma ve mezanjiumda sınırlı ekspansiyondan ibaret morfolojik değişiklikler renal biyopsi ile gösterilebilir. Birçok hasta bu evreden 3. evreye geçmez. İyi glisemi kontrolü ile düzelme gözlenebilir (92).

Evre 3 (Başlangıç diyabetik nefropati dönemi): Bu dönemde GFR normaldir. UAE mikroalbüminürik düzeyde, yani 30-300 mg/24 saat veya 20-200 µg/dk arasındadır. Aşık nefropatinin habercisidir. Hastanın mikroalbüminürik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri tayin edip, en az ikisini pozitif bulmalıyız. Hematüri, konjestif kalp yetmezliği, egzersiz, aşırı protein alımı, ateş, kontrolsüz diabetes ve üriner sistem infeksiyonu mikroalbüminüri pozitifliğini artırır. Bu dönemde birçok hastada hipertansiyon sınırına varmayan progressif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (< 0,8 gr/kg/gün) ve antihipertansif tedavi (özellikle ACE inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri) ile UAE artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir (93, 94).

Evre 4: (Klinik ‘Aşık’ diabetik nefropati dönemi): Klasik olarak persistan proteinüri (>0,5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde sıklıkla hipertansiyon da vardır ve eğer hipertansiyon tedavi edilmez ise renal fonksiyon kaybı hızlanır. GFR’ nin düşme hızı, ayda 1 ml/dk’ dır. Antihipertansif tedavi ile GFR’ deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif, ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleridir. Böbrekte morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır (93, 94).

Evre 5: (Son dönem böbrek yetersizliği): Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlarda görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hemen hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (Mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk’ nın altına indiğinde renal replasman programına alınmalıdır. Arteriel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinüri varlığı en az beş yıldır diabeti olan hastada, başka bir nedene bağlı değilse, diabetik nefropati olarak değerlendirilir (94).

Diyabetik nefropatide ana tedavi yaklaşımları iyi kan şekeri kontrolü, iyi kan basıncı kontrolü ve düşük proteinli diyet olarak sıralanabilir (95). Kontrol altına alınması istenilen en önemli durum intraglomerüler ve sistemik kan basınç artışıdır. Diyabetik hastalarda kan basıncı 130/85 mm-Hg iken tedaviye başlanmalıdır. Non-diyabetik hastalara göre daha agresif kan basıncı kontrolü sağlanmalı, proteinürik hastalarda hedef kan basıncı 125/75 mm-Hg olmalıdır. Bu kan basıncı hedeflerine ulaşmada öncelik renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonuna verilmelidir. Bu amaçla anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri kullanılmaktadır (96, 97). ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin efferent arteriollerde dilatasyon yaparak glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyonu azaltıcı etkileri vardır. Hemodinamik etkileri yanında bu grup ilaçlar anjiyotensin II’ nin proliferatif ve fibrotik etkilerinde geriletirler. Ayrıca antiproteinürik etkileride gösterilmiştir. Tüm sayılan nedenlerle bu grup ilaçlar diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolünde seçkin ilaçlardır. Ancak bu ilaçlar ile takip sırasında hastalar tedavinin ilk haftasında serum kreatinin ve

potasyumu açısından yakından izlenmelidir. Eğer kan basıncı kontrolü sağlanamazsa tedaviye öncelikle diüretikler eklenmelidir. Hedef kan basıncına ulaşılamadığında non-dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, α -blokerler veya β -blokerler gibi diğer antihipertansif ilaçlar eklenmelidir. Hastalarda protein kısıtlaması (0,8 gr/kg/gün) Amerikan Diyabet Birliği tarafından önerilmektedir. Bunlar dışında hasta sigara içiyorsa mutlaka bırakması konusunda uyarılmalıdır. Hiperlipideminin varlığında hastalarda lipid düşürücü tedavi uygulanmalıdır. Dislipidemi, diyabetik nefropatinin progresyonunuda hızlandırır. Bu tedaviler dışında deneysel modellerede aminoguanidin, pridoksamin gibi AGE inhibitörleri, AGE parçalayıcıları veya rekombinant AGE reseptör antagonistleri, TGF- β antagonistleri (Decorin veya soluble TGF- β reseptörleri), aldoz redüktaz inhibitörleri (Tolrestat gibi) veya peroksizom proliferatör aktive edici reseptör agonistleri başarılı olarak kullanılmıştır (98).

Mikroalbüminüri 24 saatte 30-300 mg albüminin idrardan atılımı olarak tanımlanır. Mikroalbüminüri ve diyabetik renal hastalık yakın ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalara göre mikroalbuminürinin, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetli hastalarda, diyabetik nefropati gelişiminin güçlü bir habercisi olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca mikroalbuminüri gelişmesi kardiyovasküler hastalıklardan prematüre ölüm ve morbidite riskinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenlerle idrarla albümin atılım düzeyi ölçümü diyabetli hastaların rutin takibinin ayrılmaz bir parçası olmuştur (99, 100). Mikroalbüminüri DN'nin ilk göstergesidir. UAER 20-200 μ g/ml (30-300 mg/gün). Günden güne değişiklik gösterdiğinden üç ölçümden ikisinde pozitif olmalıdır (87). Mikroalbüminüri gizli nefropati olarak da adlandırılır. Bununla birlikte erken fazda dahi önemli glomerüler patolojiler olabilir ve GFR hızı düşmeye başlamış olabilir. Ancak bazen UAER 200 μ g/dak düzeyine çıkana kadar GFR normal sınırlarda kalabilir. Mikroalbüminüri özellikle Tip 1 diyabetli hastalarda retinopati, periferik vasküler hastalıklar ve nöropati ile yakından ilişkilidir. Bu fazda kan basıncı artar ve lipid anormallikleri gelişir. LDL, trigliserid, apolipoprotein B artar ve HDL kolesterol azalır. Bu ilerleyici anormallikler Tip 1 ve 2 diyabette görülür, bununla birlikte tip 2 diyabette hipertansiyon ve dislipidemi daha önceden bulunabilir. Mikroalbüminüri generalize endotelyal disfonksiyonla da birlikte (101).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Tip 2 DM'e tanı konulduğunda ve Tip 1 DM' de tanı konulduktan 5 yıl sonra mikroalbümimüri taraması yapılması; sonra yılda 1 kez taramaya devam edilmesini önermektedir.

Mikroalbümimüri taraması 3 yöntemle yapılabilir.

1. Spot idrarda ölçümü
2. 24 saatlik idrarda ölçüm (Aynı anda kreatinin klirensi ölçümü yapılabilir)
3. Zamana dayalı idrarda ölçüm (4 veya 8 saatlik) (102)

Tablo 5. Albümin atılımındaki anormalliklerin tanımları (103)

Kategori	Spot İdrar Albumini mg/l	24 Saatlik İdrar Albumini mg/24 Saat	Sürekli İdrar Albumini µg/dk
Normal	< 30	< 30	< 20
Mikroalbuminüri	30 - 299	30 - 299	20 - 199
Aşık albuminüri	> 300	> 300	> 200

1.2. Adropin

Adropin (ADR) 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş bir peptit olup adı Latince köklerden türetilmiştir. Aduro; yanma motoru ve pinquis; katı veya sıvı yağ manasına gelmektedir. Adropin esas olarak karaciğer ve beyinde ifade edilen 76 amino asit kalıntısından oluşan 7,927 kDa moleküler ağırlığa sahip bir peptittir (19).

Adropin enerji homeostazı ve insülin direnci üzerinde rol oynar. Enerji homeostazı ile ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanan ön planda karaciğer ve beyinde ifade edilen proteindir. Enerji dengesine metabolik uyum, insülin duyarlılığı ve diyabette rol oynayan ve bu değişimlere bağlı olarak salgılanan bir peptittir. Adropinin aşırı ekspresyonu veya sistemik olarak uygulanması diyetle indüklenmiş obez ratlarda insülin duyarlılığında belirgin iyileşme, diyabet seyrinde düzelmeye ve kilo kaybına neden olmaktadır (20).

Adropinin transgenik aşırı ekspresyonu veya sentetik peptit olarak uygulanması obezitedeki glukoz homeostazını, dislipidemi ve yağlı karaciğer hastalığını iyileştirmektedir (21). Kumar ve ark. (19) da aynı zamanda artan yağlanma ve insülin direnci ile ADR eksikliği arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bu önemli metabolik etkilere ek olarak, adropin eNOS (Endotelial nitrit oksid sentaz)

biyoaktivite ve endotel fonksiyonu düzenlenmesi dahil nonmetabolik özelliklere sahiptir (19).

Adropinin VEGFR2-PI3K-Akt ve VEGFR2-ERK1/2 yolları üzerinden eNOS ekspresyonunun regülasyonu ile endotel hücre fonksiyonunu düzenleyen özgül etkileri vardır. Lovren ve ark. tarafından bir bacak iskemi modelinde adropinin fonksiyonları arasında potansiyel endotelial koruyucu özelliği olarak anjiogenez ile kapiller dansiteyi düzenleyen ve kan akışını arttıran rolü olduğu bildirilmiştir (20).

Adropin böbreğin glomerül, peritübüller interstisyel hücreler ve peritübüller kapiller endotelial hücreler tarafından lokal olarak eksprese edilir. Böbrek dokusundaki adropin ekspresyonu streptozosin ile indüklenmiş diyabetik ratlarda kontrol gurubuna göre artış gösterir (22).

Lingzhen ve ark. (103) yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda düşük serum adropin düzeyi ve daha ciddi anjiyografik koroner arterosklerozis göstermişler. Ayrıca serum adropin düzeyindeki düşüşün arterosklerozun ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ve klinik olarak anlamlı arteroskleroz için bağımsız bir değişken olduğunu saptamışlar. Düşük adropin düzeyi ve koroner arteroskleroz arasında anlamlı doğrusal ilişki tespit etmişler. Bu sonuçlarla düşük adropin seviyesinin koroner arterosklerozun artışı ile ilişkili olabileceğini veya Tip 2 diyabetik, nondiyabetik hastalarda arterosklerozun yeni bir belirleyicisi olabileceğini düşünmüşler. Düşük adropin düzeylerinin zamana bağlı olarak Tip 2 diyabet gelişiminde, koroner arterosklerozda bir risk faktörü veya potansiyel bir belirleyici olabileceğini düşünmüşler. Düşük adropin seviyesinin süresi ve diyabetin bulunmasının proarterosklerotik olduğunu, ikisinin kombinasyonunun daha ciddi arterosklerozu yol açabileceğini ve adropin bazlı tedavilerin endotelial fonksiyonu düzelterek arterosklerozu geciktirebileceğini düşünmüşler. Adropinin arterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları önlemede terapötik bir aday olabileceği, özellikle Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk sınıflaması için umut verici bir biyomarker olarak kullanılabilirliğini düşünmüşler.

Son çalışmalar göstermektedir ki düşük adropin düzeyi hayvan ve insan deneylerinde metabolik hastalıklar ve endotelial disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (20, 104, 105) Bozulan endotelial fonksiyonların koroner arter hastalığı olan hastalar ve Tip 2 diyabetik hastalarda arteroskleroz riskini arttırabileceği düşünülür. Bu nedenle adropin ve arteroskleroz arasında makul bir bağlantı olabileceği

düşünülebilir. Ancak özellikle adropinin arterosklerozdaki rolü özellikle Tip 2 diyabetik hastalarda sınırlıdır (103).

Yeni tanımlanan 42 a.a lik bir peptit hormon olan adropin pek çok peptit yapılı hormon gibi glukoz hemostazının sürdürülmesine katılır. Adropin aynı zamanda uyarılabilir nitrik oksid sentaz (iNOS) ekspresyonunu değiştirir. Adropin ve iNOS kolokalize olarak böbrekte korteksde glomerül, peritübüller intersitisyel hücreler ve peritübüller kapiller endotelde, medullada peritübüller intersitisyel hücreler ve peritübüller kapiller endotelde bulunurlar. Adropin ve iNOS immunreaktivite yoğunluğu diyabetin ciddiyeti ile artış göstermektedir. Böbrekte artmış adropin ve iNOS düzeyleri bu substantların diyabetin patofizyolojisi ile ilgili olduğunu ve bu hastalığın açtığı hasara bir kompanzatuvar mekanizma olarak arttığı düşünülebilir (106).

Ganesh ve ark. (104) diyetle oluşturulmuş obez farelerde adropin ekspresyonunun arttığını ve bu artışın belirgin insülin direnci ve glukoz intoleransına eşlik ettiğini düşünmüşler. Adropinin glukoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici bir faktör olarak görmüş, obezite ile ilişkili karaciğer yağlanması ve hiperinsülinemiye karşı vücudun kompanzasyonu olduğunu düşünmüşler .

Kumar ve ark. (19) adropinin aynı zamanda adipose tissue peroxisome proliferatuar activated reseptör gamma gibi lipogenezin ana düzenleyicisi olan hepatik lipojenik genin ekspresyonunu düzenlediğini bulmuşlar. Glukoz hemastazının sürdürülebilmesi için insülin rezistansını düzelttiğine inanılan adropinin aynı zamanda NO sekresyonunun artmasına ve iNOS aktivasyonu ile endotelial hasarın düzeltilmesinde rol oynayabileceğini düşünmüşler.

Topuz ve ark. (107) yaptıkları çalışmada Tip 2 diyabetik hastalarda akım ilişkili dilatasyon değerine göre endotelial disfonksiyonu ölçerek toplam 92 olguda endotelial disfonksiyon ile adropin ve HbA1c arasındaki ilişkiyi incelemişler. Endotelial disfonksiyon gurubunda HbA1c' yi anlamlı yüksek ve serum adropin düzeylerini anlamlı düşük saptamışlar. Yaptıkları linear regresyon analizleri sonucu düşük adropin düzeyi ve HbA1c' nin endotelial disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişler. Adropinin noninvaziv endotelial disfonksiyonun değerlendirilmesinde yeni, kullanışlı ve efektif bir marker olabileceğini düşünmüşler.

Çelik ve ark. (108) yaptıkları çalışmada ortalama serum adropin düzeyini maternal ve fetal kan örneklerinde GDM gurubunda anlamlı düşük saptamışlar. GDM gurubunda insülin tedavisi alanlar ve diyet değişikliği ile takip edilen olgular arasında metarnal ve fetal serum adropin düzeyi arasında fark saptamamışlar. Düşük adropin düzeyinin GDM ile ilişkili olabileceğini veya alternatif olarak uzun süredir olan insülin direnci ve hiperglisemiden dolayı adropin seviyesinin düştüğünü düşünmüşler.

Lian ve ark. (109) yaptıkları çalışmada kalp yetmezliğinde adropin düzeylerini ve kalp yetmezliği şiddeti ile arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Serum adropin seviyesi ve BNP düzeyini kalp yetmezliğinin ciddiyetine göre (NYHA sınıfı) anlamlı yüksek saptamışlar. Serum adropin seviyesini IL 6, kreatin, BNP düzeyi, BMI ile pozitif kolerasyon gösterdiğini ve LVEF ile negatif kolerasyon gösterdiğini saptamışlar. Serum adropin düzeyinin kardiyak fonksiyonların bozulması ile istatistiksel anlamlı arttığını göstermişler. Çalışma guruplarında NYHA class IV de BMI de istatistiksel anlamı olmamasına rağmen düşük bulmuşlar. Artan adropin seviyelerinin visseral yağ doku kaybı sebebiyle kardiyak kaşeksi veya zayıflıkla ilişkili olabileceğini düşünmüşler. Sonuç olarak artan adropin seviyelerinin kalp yetmezliğinin patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşünmüşler.

Lovren ve ark. (20) adropinin insan umlikal veni ve koroner arter endotel hücreleri tarafından ifade edildiğini, endotel nitrik oksid sentaz upregulasyonu yoluyla endotel hücre fonksiyonunu düzenleme etkisine sahip olduğunu göstermişler.

Çelik ve ark. (21) yaptıkları çalışmada Kardiyak Sendrom X' in majör sebebi olan endotelyal disfonksiyon ile adropin eksikliği arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Düşük adropin seviyelerinin CSX ile ilişkili olduğunu bulmuşlar. 2.73 ng/mL den daha düşük adropin seviyesinin % 90.7 duyarlılık ve % 70.9 özgüllükle CSX i önceden önceden haber vereceğini bulmuşlar. Adropinin endotelyal fonksiyon üzerine koruyucu ve düzenleyici rolü olduğunu göstermişler. Adropin bazlı tedavilerin CSX tedavisinde kullanılabileceğini düşünülmüştür.

Aydın ve ark. (22) yaptıkları çalışmada adropinin diyabetin gelişim sürecinde kompanzatuvar bir rolü olabileceğini düşünmüş, dokularda artan adropin ekspresyonun kana transfer olabileceğini ve diyabetik ratlarda adropin seviyesinin yükselebileceğini gözlemlemişler. Streptozosin ile oluşturulmuş diyabetik ratlarda

böbrekte adropin ekspresyonunun arttığını göstermeleri nedeniyle böbreğin glomerüler epitelyal hücreleri, proksimal ve distal tübül hücrelerinin endokrin gland fonksiyonları üstlendiğini düşünmüşlerdir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Bu çalışma kapsamında kullanılan kitler, araştırmacılar tarafından temin edilmiş olup; bu amaçla herhangi bir kurum veya kuruluştan destek alınmadı.

Bu çalışmaya, 1 Mayıs - 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran Tip 2 Diyabetik hastalardan spot idrarda hesaplanan mikroalbumin düzeyine göre 20 normoalbuminürik, 20 mikroalbuminürik, 20 aşikar albuminürisi olan ve 20 adet sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar, çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri kaydedilerek öyküleri alındı, sistemik fizik bakıları yapıldı. Hasta gruplarına ait biyokimyasal parametreler (AST, ALT, AKŞ, TKŞ, üre, kreatinin, HbA1c, LDL kolessterol, trigliserid, idrar mikroalbumin düzeyi), varsa aldıkları ilaç tedavileri eş zamanlı hasta dosyalarından kayıt altına alınarak değerlendirildi. Hasta gruplarında, hastaların almakta olduğu ilaçlar belirlendi. Tüm katılımcıların, VKİ'leri [$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m)}^2$] hesaplandı. Kan basınçları ölçüldü.

Çalışmada Tip 1 DM tanısı olanlar, idrar yolu enfeksiyonu olanlar, son dönem kronik böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstüriktif akciğer hastalığı ve bilinen diğer sistemik hastalığı olan katılımcılar dışlandı.

2.2. Laboratuvar Analizleri

Hastalardan rutin başvuruları sırasında bir defaya mahsus olmak üzere 8-10 saat açlığı takiben kan ve idrar adropin düzeylerini çalışmak üzere antekübital venden 5 ml kan örneği ve eş zamanlı idrar örnekleri alındı. Kan örnekleri için düz biyokimya tüpü kullanıldı. Biyokimya tüpüne alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar ve toplanan idrarlar 2 mm'lik eppendorf tüplerinde kan ve idrar adropin düzeyleri

çalışılmak üzere Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda -30°C 'de derin dondurucuda saklandı.

Serum ve idrarlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemi ile hazır ticari kitler (Human Adropin 34-76, Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Code: EK-032-35, Lot no: 604526, USA) kullanılarak idrar ve serum adropin düzeyleri üretici firmanın kataloğunda belirttiği gibi çalışıldı. Çalışılan bu numuneler Elisa Cihazı (ELX 800) de okutuldu.

2.3. İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 18.0, Chicago, IL, USA) programına yüklendi. Çalışmada, sonuçlar ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Verilerin dağılımlarının normalliği Kolmogorov Smirnov test ile değerlendirildi. Normal dağılım özellikleri sergilemeyen istatistiksel değerlendirmeler öncesinde logaritmik dönüşümler uygulandı. Sayısal değerler Kruskal-Wallis veya Mann Whitney U testleri, sayısal olmayan değerler ise chi-square testleri ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri, Pearson testi ile yapıldı. $p<0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma gruplarının yaş, cinsiyet, VKİ, açlık ve tokluk kan şekerleri, HbA1c, kreatinin, LDL kolessterol, trigliserid, mikroalbuminüri, ALT düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 6’da gösterildi. Kontrol grubunda yaş ortalaması, normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve aşikar albuminüri gruplarından düşüktü (sırasıyla; p=0.002, p=0.001, p=0.001). Kontrol grubunda VKİ (vücut kitle indeksi) normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve aşikar albuminüri gruplarından daha düşüktü (sırasıyla; p=0.001, p<0.001, p<0.001). Kontrol grubunda AKŞ, TKŞ, HbA1c, mikroalbuminüri düzeyi normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve aşikar albuminüri gruplarından düşüktü (sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p<0.001). Aşikar albuminüri grubunda kreatin düzeyi kontrol, normoalbuminüri ve mikroalbuminüri gruplarından yüksekti (sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p=0.001). Aşikar albuminüri grubunda diyabet yaşı normoalbuminüri ve mikroalbuminüri gruplarından yüksekti (sırasıyla; p<0.001, p<0.001). Mikroalbuminüri grubunda diyabetik yaş normoalbuminüri grubundan yüksekti (p=0.002). Kontrol grubunda LDL kolesterol düzeyi, normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve aşikar albuminüri gruplarından düşüktü (sırasıyla; p<0.001, p=0.008, p=0.002).

Tablo 6. Çalışma gruplarında sosyodemografik özellikler ve rutin laboratuvar verileri

	Kontrol (n=20)	Normoalbuminüri (n=20)	Mikroalbuminüri (n=20)	Aşikar albuminüri (n=20)	p *
Kadın oranı (%)	50	60	65	35	0,240**
Yaş (yıl)	47,3 ± 9,5	58,0 ± 9,4××	59,5 ± 9,3 ××	59,0 ± 9,1××	< 0,001
DM yaşı (yıl)	0	6,4 ± 4,8	11,5 ± 4,4 ↑↑	19,25 ± 5,8 ↑↑↑ ↑↑↑	< 0,001
BMI (kg/m ²)	24,1 ± 1,1	28,1 ± 4,3××	29,6 ± 4,6 ×××	27,3 ± 3,5 ×××	< 0,001
Akş (mg/dL)	93,1 ± 3,3	151,4 ± 43,0 ×××	164,1 ± 36,9 ×××	158,7 ± 31,0 ×××	< 0,001
Tkş (mg/dL)	122,2 ± 11,1	256,5 ± 93,5 ×××	304,4 ± 81,4 ×××	263,5 ± 64,6 ×××	< 0,001
HbA1c (%)	5,0 ± 0,3	8,3 ± 2,6×××	9,3 ± 2,0 ×××	8,8 ± 1,3 ×××	< 0,001
Kreatin (mg/dL)	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1	2,2 ± 1,4 ×××	< 0,001 ↑↑
LDL (mg/dL)	93,0 ± 12,6	118,2 ± 26,2 ×××	120,0 ± 30,6 ××	113,1 ± 21,5 ××	0,002
Trigliserid (mg/dL)	149,4 ± 24,5	216,7 ± 208,0	205,3 ± 148,1	202,4 ± 157,3	0,377
Mikroalbumin (mg/L)	10,9 ± 7,1	19,9 ± 5,7×××	102,5 ± 64,5 ×××	1166 ± 605,7 ×××	< 0,001 ↑↑↑ ↑↑↑↑↑

*Kruskal-Wallis test p değeridir. ** Ki-kare test p değeridir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; × p<0.05, ×× p<0.01, ××× p<0.001.

Normoalbuminüri grubu ile karşılaştırıldığında; ↑ p<0.05, ↑↑ p<0.01, ↑↑↑ p<0.001.

Mikroalbuminüri grubu ile karşılaştırıldığında; † p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001.

Normoalbuminüri, mikroalbuminüri, aşikar albuminüri gruplarının HT, Ace inh. veya ARB kullanımı, metformin kullanımı, diğer oral antidiyabetik ilaç (OAD) kullanımı, insülin kullanımı, insülin tedavi şekli ve obezite varlığı açısından guruplardaki olgu sayısı ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 7’de gösterildi. Normoalbuminüri grubunda 6, mikroalbuminüri gurubunda 15, aşikar albuminüri gurubunda 15 olguda HT vardı (p= 0.004). Normoalbuminüri grubunda 2, mikroalbuminüri gurubunda 13, aşikar albuminüri gurubunda 10 olgu Ace inh. veya ARB kullanıyordu (p= 0.001). Normoalbuminüri grubunda 17, mikroalbuminüri gurubunda 10, aşikar albuminüri gurubunda 2 olgu metformin kullanıyordu (p< 0.001). Normoalbuminüri grubunda 9, mikroalbuminüri gurubunda 10, aşikar albuminüri gurubunda 2 olgu metformin dışı OAD kullanıyordu (p= 0.015). Normoalbuminüri grubunda 8, mikroalbuminüri gurubunda 13, aşikar albuminüri gurubunda 18 olgu insülin tedavisi almaktaydı (p= 0.004). insülin tedavi şekli ve obezite açısından guruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla p= 0,209, p= 0,269)

Tablo 7. Diyabetik grupta HT, obezite ve ilaç kullanım öyküsü

	Normoalbuminüri	Mikroalbuminüri	Aşikar albuminüri	p*
HT varlığı (n)	6	15	15	0,004
ACE inh. Veya ARB kullanımı (n)	2	13	10	0,001
Metformin kullanımı (n)	17	10	2	< 0,001
Diğer OAD kullanımı (n)	9	10	2	0,015
İnsülin kullanımı (n)	8	13	18	0,004
2x1 insülin tedavisi alanlar (n)	6	13	12	0,209
VKI > 30 (kg/m2)(n)	7	7	3	0,269

*Ki-kare test değeridir.

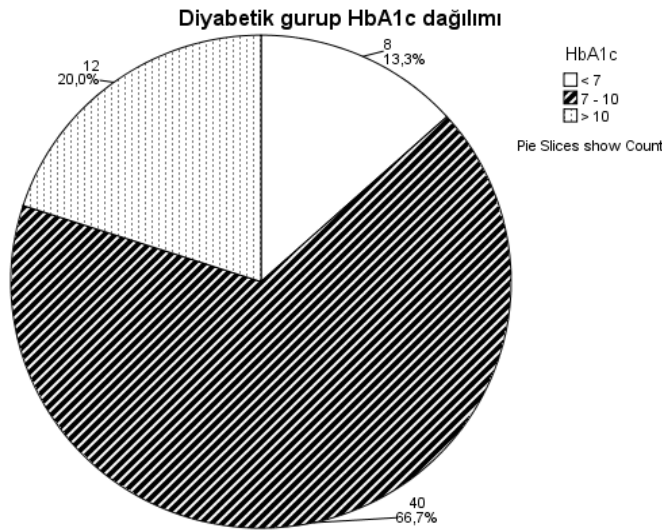
Diyabetik ve sağlıklı kontrol gurubunun yaş, cinsiyet, VKİ, açlık ve tokluk kan şekerleri, HbA1c, kreatinin, LDL kollesterol, trigliserid, mikroalbuminüri düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 8 ’de gösterildi. Kontrol grubunda yaş, AKŞ, TKŞ, HbA1c, BMI, mikroalbuminüri ve LDL kollesterol düzeyi diyabetik gruptan düşüktü (p<0.001). Kontrol grubunda kreatinin düzeyi diyabetik gruptan düşüktü (p=0.010).

Tablo 8. Sağlıklı kontrol ve diyabetik grupta sosyodemografik özellikler ve rutin laboratuvar verileri

	KONTROL (n=20)	DM (n=60)	P *
Kadın oranı (%)	50	53,3	0,796**
Yaş (yıl)	47,3 ± 9,5	58,8 ± 9,1	< 0,001
Akş (mg/dL)	93,1 ± 3,3	158,1 ± 37,0	< 0,001
Tkş (mg/dL)	122,2 ± 11,1	274,8 ± 82,2	< 0,001
HbA1c (%)	5,0 ± 0,3	8,8 ± 2,0	< 0,001
Kreatin (mg/dL)	0,8 ± 0,1	1,3 ± 1,0	0,010
BMI (kg/m ²)	24,1 ± 1,1	28,3 ± 4,2	< 0,001
LDL (mg/dL)	93,0 ± 12,6	117,1 ± 26,1	<0,001
Trigliserid (mg/dL)	149,4 ± 24,5	208,1 ± 170,3	0,380
Mikroalbumin (mg/L)	10,9 ± 7,1	429,4 ± 629,6	< 0,001

*Mann-Whitney Test p değeridir. ** Ki-kare test p değeridir.

Diyabetik gurubun HbA1c dağılımı, sayı ve yüzdesi Şekil 1’de gösterildi. HbA1c < % 7 olan 8, HbA1c % 7-10 olan 40, HbA1c > % 10 olan 12 olgu bulunmaktaydı. Normoalbuminüri, mikroalbuminüri, aşık ar albuminüri gurupları HbA1c açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p= 0,200).



Şekil 1. Diyabetik gurupta HbA1c dağılımı

Çalışmaya alınan olguların alt guruplarına göre serum ve idrar adropin düzeyleri ve istatistiksel anlamlılıkları tablo 9’ da gösterildi. HT olan gurupta (n= 36) idrar adropin düzeyi olmayan guruba (n=24) göre düşüktü (p= 0,014). Kreatin > 1,2 (mg/dL) olan olgularda (n=13) olmayanlara göre (n=63) serum adropin düzeyi daha yüksekti (p= 0,019). Bakılan diğer parametreler açısından serum ve idrar adropin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Tablo 9. Gruplarına göre serum ve idrar adropin düzeyleri ve istatistiksel anlamlılıkları

		Serum adropin (ng/mL)	İdrar adropin (ng/mL)
Cinsiyet	Erkek (n=38)	4,807±1,511	13,976±6,863
	Kadın (n=42)	4,492±2,416	12,792±6,652
	p*	0,773	0,257
Obezite (kg/m ²)	VKİ < 30 (n=43)	4,957±1,530	15,004±5,788
	VKİ > 30 (n=17)	4,871±3,502	13,781±9,462
	p*	0,129	0,234
DM yaşı (yıl)	< 10 (n=21)	4,437±1,507	15,208±7,292
	> 10 (n=39)	5,200±2,519	14,362±6,853
	p*	0,135	0,739
Ht	Var (n=36)	5,200±2,655	13,014±6,438
	Yok (n=24)	4,532±1,342	17,123±7,115
	p*	0,433	0,014
Ace inh. Ve ARB kullanımı	Var (n=25)	4,644±1,969	13,503±7,139
	Yok (n=35)	5,139±2,413	15,483±6,811
	p*	0,364	0,154
AKŞ (mg/dL)	< 120 (n=36)	4,747±1,477	12,221±5,751
	> 120 (n=44)	4,966±2,369	14,281±7,382
	p*	0,985	0,221
TKŞ (mg/dL)	< 140 (n=20)	4,671±1,225	9,444±4,102
	> 140 (n=60)	4,933±2,235	14,658±6,960
	p*	0,798	0,001
HbA1c (%)	< 7 (n=28)	4,414±1,325	11,386±5,197
	> 7 (n=52)	5,111±2,298	14,415±7,261
	p*	0,137	0,068
HbA1c (%)	< 7 (n=28)	4,414±1,325	11,386±5,197
	7-10 (n=40)	5,060±2,531	14,263±6,933
	> 10 (n=12)	5,283±1,265	14,918±8,582
	p**	0,194	0,187
İnsülin tedavisi	Alan (n=39)	5,299±2,546	13,552±6,960
	Almayan (n=21)	4,253±1,293	16,711±6,636
	p*	0,072	0,062
İnsülin tedavi şekli	2x1 mix ins. (n=31)	4,816±1,812	13,327±7,254
	4x1 ins. (n=8)	6,866±3,860	15,376±5,288
	p*	0,067	0,200
LDL kolessterol (mg/dL)	< 160 (n=74)	4,903±2,091	12,975±6,506
	>160 (n=6)	4,428±0,864	18,035±8,402
	p*	0,805	0,141
Trigliserid (mg/dL)	< 200 (n=56)	4,927±1,528	12,821±6,007
	>200 (n=24)	4,729±2,912	14,598±8,202
	p*	0,073	0,539
Kreatin (mg/dL)	< 1,2 (n=67)	4,573±1,458	13,060±6,407
	> 1,2 (n=13)	6,386±3,512	14,873±8,366
	p*	0,019	0,510

*Mann whitney test p değeridir. **Kruskal wallis test p değeridir.

Sağlıklı kontrol ve hasta gruplarının kan ve idrar adropin düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 10’da gösterildi. Aşık albuminüri grubu ile karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol, normoalbuminüri ve mikroalbuminüri gruplarında kan adropin düzeyi düşüktü (sırasıyla, p=0.007, p<0.001, p=0,008). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında normoalbuminüri ve aşık albuminüri gruplarında idrar adropin düzeyi yüksekti (sırasıyla, p=0.002, p=0.001) ve mikroalbuminüri gurubunda istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p=0,116). Mikroalbuminüri grubu ile karşılaştırıldığında normoalbuminüri ve aşık albuminüri gruplarında idrar adropin düzeyi yüksekti (her ikisi için, p=0.026). (Şekil 2)

Tablo 10. Çalışma gruplarında kan ve idrar adropin düzeyleri

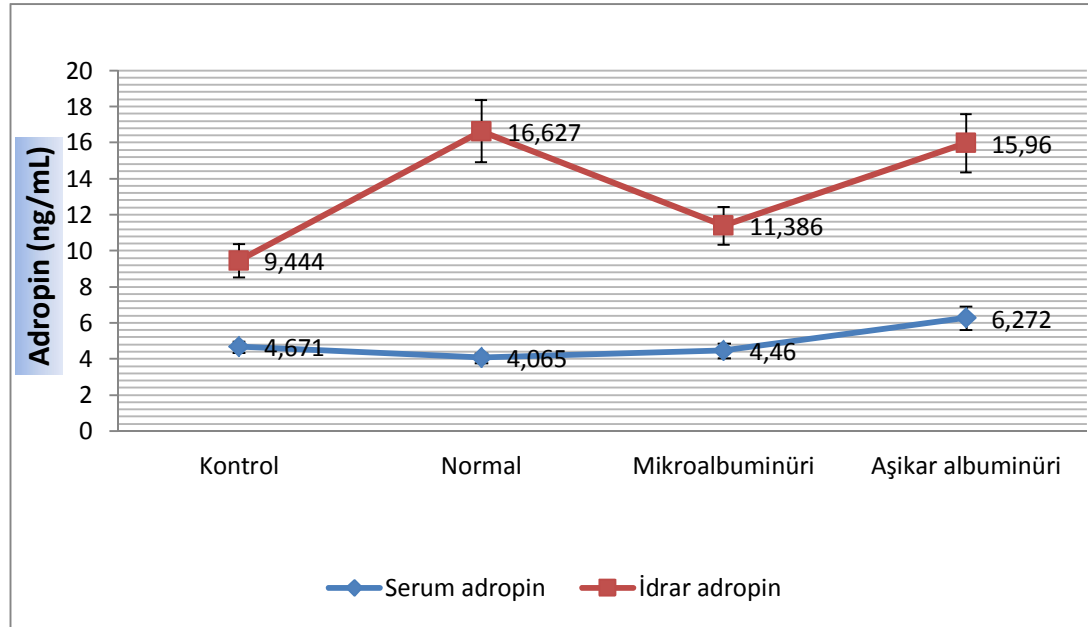
	Kontrol (n=20)	Normoalbuminüri (n=20)	Mikroalbuminüri (n=20)	Aşık albuminüri (n=20)	P *
Serum adropin (ng/mL)	4,671 ± 1,225×	4,065 ± 1,144××	4,460 ± 1,756×	6,272 ± 2,873	0,002
İdrar adropin (ng/mL)	9,444 ± 4,102	16,627 ± 7,672† †	11,386 ± 4,704	15,960 ± 7,231† †	0,001

*Kruskal-Wallis test p değeridir. Mann whitney test ile alt guruplar karşılaştırılmıştır.

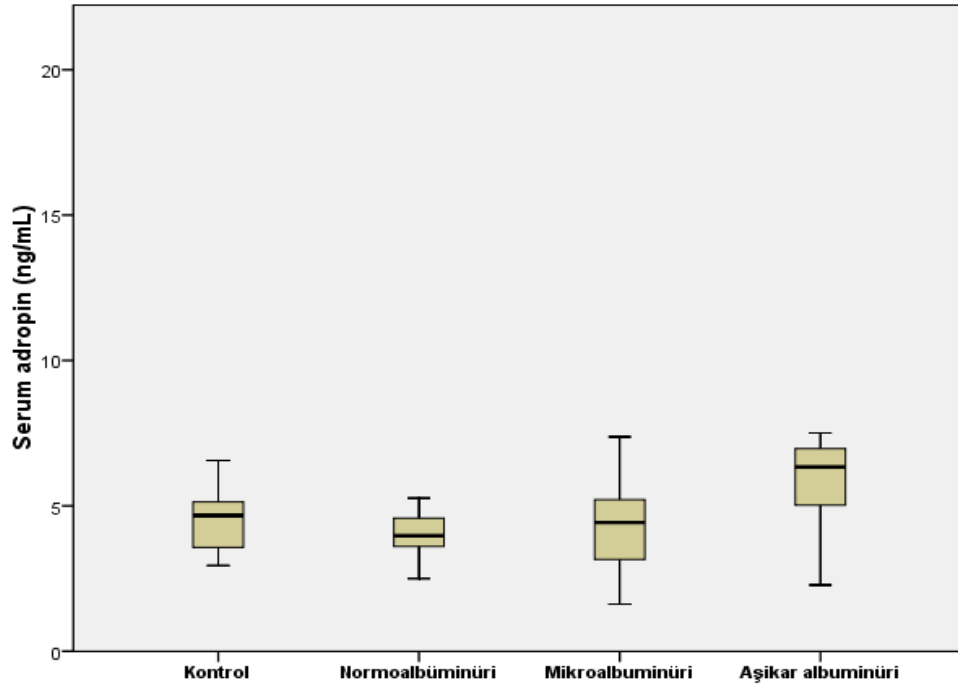
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;† p<0.01, †† p<0.001.

Mikroalbuminüri grubu ile karşılaştırıldığında;† p<0.05

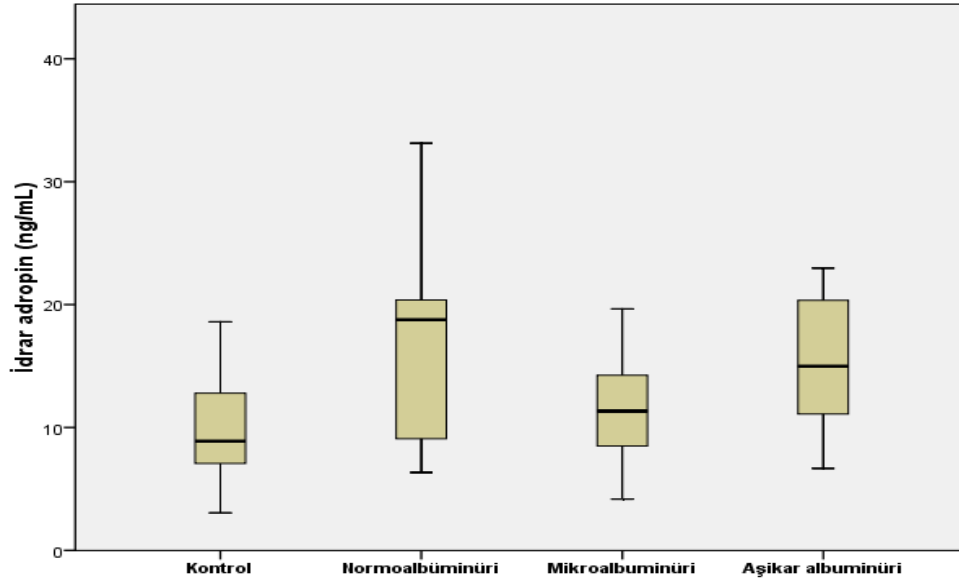
Aşık albuminüri grubu ile karşılaştırıldığında;× p<0.01, ×× p<0.001.



Şekil 2. Sağlıklı kontrol grubu ve hasta grupları kan ve idrar adropin düzeyleri [± SEM (Standart Error of Meaning) değeri kullanılmıştır.]

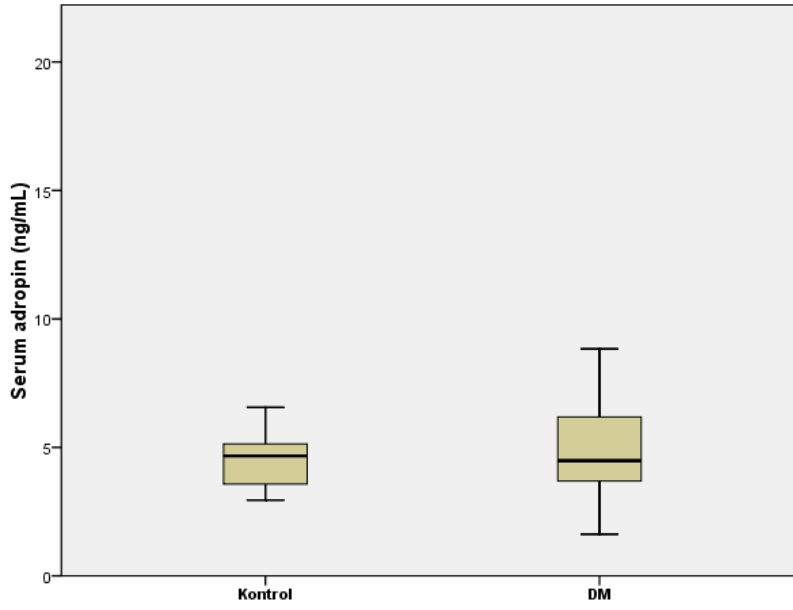


Şekil 3. Çalışma gruplarında serum adropin düzeyleri

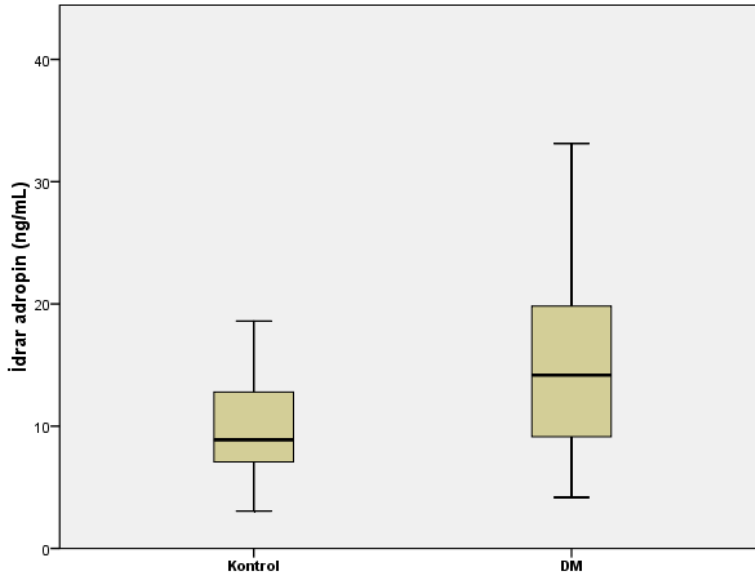


Şekil 4. Çalışma gruplarında idrar adropin düzeyleri

Sağlıklı kontrol ve diyabetik grubun serum ve idrar adropin düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 11’de gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik grupta serum adropin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.798$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik grupta serum adropin düzeyi yüksekti ($p=0.001$) (Tablo 11)(Şekil 5).



Şekil 5. Sağlıklı kontrol ve diyabetik grupta serum adropin düzeyleri



Şekil 6. Sağlıklı kontrol ve diyabetik grupta idrar adropin düzeyleri

Tablo 11. Sağlıklı kontrol ve diyabetik grupta kan ve idrar adropin düzeyleri.

	Kontrol (n=20)	DM (n=60)	P *
Serum adropin (ng/mL)	4,671 ± 1,225	4,933 ± 2,235	0,798
İdrar adropin (ng/mL)	9,444 ± 4,102	14,658 ± 6,960	0,001

*Mann-Whitney Test p değeridir.

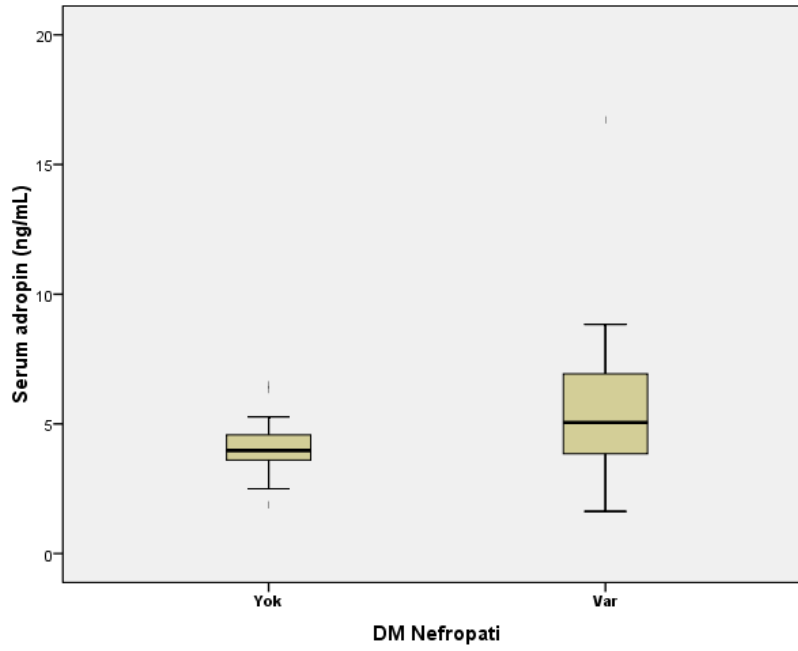
Sağlıklı kontrol ve nefropati gruplarının kan ve idrar adropin düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 12’ de gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nefropati grubunda idrar adropin düzeyi arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.145$). Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nefropati grubunda kan adropin düzeyi yüksekti ($p= 0.013$).

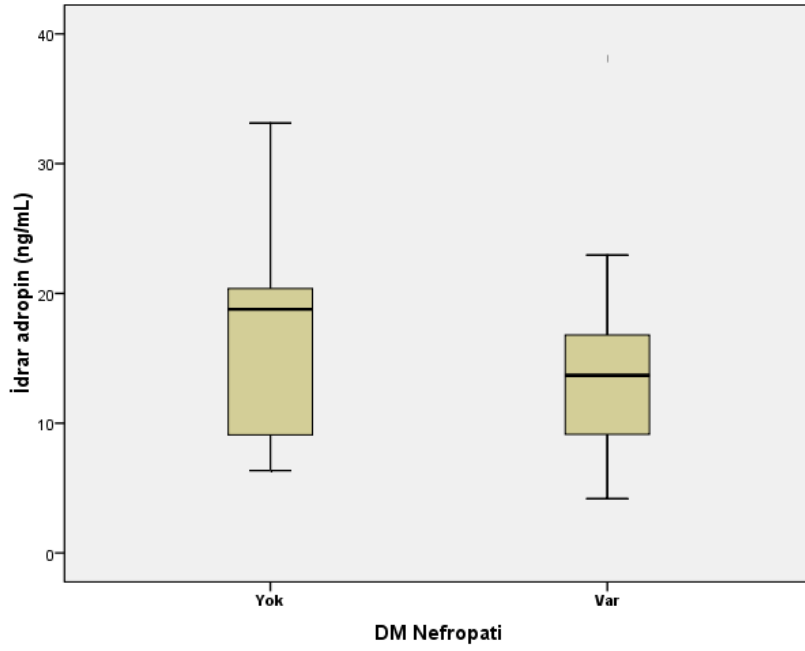
Tablo 12. Diyabetik grupta nefropati varlığına göre serum ve idrar adropin düzeyleri

	Nefropati var (n=40)	Nefropati yok (n=20)	p *
Serum Adropin (ng/mL)	5,366 ± 2,518	4,065 ± 1,144	0,013
İdrar Adropin (ng/mL)	13,673 ± 6,451	16,627 ± 7,672	0,145

*Mann-Whitney Test p değeridir.



Şekil 7. Diyabetik grupta nefropati varlığına göre serum adropin düzeyleri



Şekil 8. Diyabetik grupta nefropati varlığına göre idrar adropin düzeyleri

Diyabetik hastalarda yapılan korelasyon testleri sonrasında idrar mikroalbumin düzeyi ve serum adropin düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0.002$, $r=0.400$). (Tablo 13)

Tablo 13. Diyabetik grupta mikroalbumin ile kan ve idrar adropin korelasyonu

		Serum adropin	İdrar adropin
Mikroalbuminüri	r	0,400	0,050
	p*	0,002	0,704

*Pearson korelasyon testi p değeridir

4. TARTIŞMA

Diabetes Mellitus, hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden kronik ve progresif bir metabolizma hastalığıdır. Pankreastan insülin salınımının mutlak ya da göreceli yetersizliği ve/veya insüline periferik dokuların direnci sonucu gelişen bu hastalığın etyopatogenezi ve klinik seyri heterojen özelliktedir (110). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 170 milyon DM hastası bulunmaktadır. Diyabetiklerin sayısının, 2030 yılına kadar 370 milyona yükseleceği ön görülmektedir (111). Ülkemizde 2010 yılında gerçekleştirilen ‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)’ye göre 1998’de %7 olan erişkin diyabet sıklığının %13.7’ye ulaştığı görülmüştür. Bu oran tüm öngörülerin çok üzerinde çıkmıştır. Bu sonuçlar diabetes mellitusun önümüzdeki yıllarda ülkemizde çok daha öncelikli bir sağlık sorunu olacağını ortaya koymaktadır (29).

Diabetes Mellitus un kronik komplikasyonlarının kontrol altına alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen vasküler komplikasyonlar, en önemli morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (112). İlk defa 1936’da Kimmelsteil ve Wilson tarafından tanımlanan diyabetik nefropati (DN), diyabetin en önemli ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlarından birisi olarak tarif edilmiştir (43, 113). Çoğu ülkede son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan en önemli neden DN’ dir ve diyabetliler diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır (114, 115). Amerika’da son dönem böbrek yetersizliği etyolojilerinin %40’ını oluşturmaktadır. Diyabetik nefropati idrarla atılan protein miktarında artış ile ilişkilidir. Proteinürideki artış sadece nefropatinin gelişeceğinin habercisi olmakla kalmayıp aynı zamanda diyabetik hastaların kardiyovasküler hastalık nedeni ile erken dönemde ölme olasılıklarını güçlü bir biçimde ortaya koyar (17). Glukoz metabolizması, kan basıncı, kan lipid profili, yaşam tarzı (aşırı kilo alımı ve sigara içimi gibi) risk faktörlerinin kontrol edilmesi renal ve kardiyovasküler riski önemli derecede azaltır (116). Diğer yandan kronik böbrek hastalığı tüm dünyada yaygın bir sağlık problemidir ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (117). Mikroalbuminürinin de eşlik ettiği mekanizmaların kardiyovasküler riski nasıl artırdığı tam olarak açık değildir ancak

geleneksel risk faktörleri, inflamatuvar göstergeler ve endotelial disfonksiyon, mikroalbuminüri olan bireylerde kardiyovasküler riski artıran durumlar olarak karşımıza çıkabilmektedir (118). Adropin (ADR) 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş, enerji homeostazı ile ilişkili gen (ENHO) tarafından kodlanan, esas olarak karaciğer ve beyinde sentez edilen 76 amino asit kalıntısından oluşan 7,927 kDa moleküler ağırlığa sahip bir peptittir (22). Glikoz hemostazının sürdürülebilmesi için insülin rezistansını düzelttiğine inanılan adropinin aynı zamanda NO sekresyonunun artmasına ve iNOS aktivasyonu ile endotelial hasarın düzeltilmesinde rol oynayabileceği düşünülür (19). Yapılan çalışmalarla adropin seviyesi düşüklüğünün süresi ve diyabetin bulunmasının proarterosklerotik olduğu, ikisinin kombinasyonunun daha ciddi arteroskleroza yol açabileceği ve adropin bazlı tedavilerin endotelial fonksiyonu düzelterek arteroskleroza geciktirebileceği düşünülür. Adropinin arterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları önlemede terapötik bir aday olabileceği, özellikle Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk sınıflaması için umut verici bir biyomarker olarak kullanılabileceği düşünülmüş (103). Adropin ve iNOS kolokalize olarak böbrekte korteksde glomerül, peritübüller intersitisyel hücreler ve peritübüller kapiller endotelde, medullada peritübüller intersitisyel hücreler ve peritübüller kapiller endotelde bulunur. Adropin ve iNOS immunreaktivite yoğunluğu diyabetin ciddiyeti ile artış göstermektedir. Böbrekte artmış adropin ve iNOS düzeyleri bu substantların diyabetin patofizyolojisi ile ilgili olduğunu ve bu hastalığın yol açtığı hasra bir kompanzatuvar mekanizma olarak arttığı düşünülebilir (106). Yapılan birçok çalışma diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından DN' nin glukoz hemostazı, insülin direnci ve endotelial disfonksiyon ile bağlantılı olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada diyabet gibi metabolik hastalıklar, enerji ve glukoz homeostazı, insülin direnci ve endotelial disfonksiyon ile ilişkili eksikliğinin proarterosklerotik olduğu düşünülen yapılan çalışmalarda diyabetik ratlarda böbrekte ekspresyonu artan adropinin daha önce değerlendirilmiş genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, diyabetin başlama yaşı, hastalığın süresi ve insülin rezistansı gibi klasik parametrelerden ziyade diyabetik nefropatide serum düzeylerine ek olarak noninvaziv bir biyolojik sıvı olan idrarda adropin düzeyi tayini elzemdir. Bu amaçla normoalbuminürik 20,

mikroalbuminürik 20 ve aşikar albuminürik 20 olmak üzere toplam 60 diyabetik hasta ile kontrol grubunu oluşturmak üzere 20 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve aşikar albuminürik diyabetik hasta grupları arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ayrıca gruplar arasında cinsiyet açısından herhangi bir istatistiksel fark yoktu. Serum ve idrar adropin düzeyleri cinsiyete göre hesaplandığında anlamlı bir fark bulunmadığı rapor edildi.

Diyabetik hasta gruplarında AKŞ, TKŞ, HbA1c, LDL, Trigliserid ve VKİ açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Bunun diyabetik nefropatinin kısa süreli glukoz hemostaz bozukluğundan çok daha uzun yılları kapsayan metabolik hemostaz ile ilişkisinden, takip altındaki olgulara komplikasyon geliştikten sonra metabolik hemostazı sağlama amacıyla yapılan medikasyon ve diyet değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülebilir. Ancak hastalığın progresyonu ile uyumlu olarak diyabet yaşı ve kreatin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (her ikisi için $p<0.001$). Diyabetik yaş normoalbuminürik grupla karşılaştırıldığında mikroalbuminürik ve aşikar albuminürik grupta (sırasıyla; $p<0.01$, $p<0.001$) ve mikroalbuminürik grupla karşılaştırıldığında aşikar albuminürik grupta ($p<0.001$) anlamlı olarak yüksekti. Kreatin düzeyi aşikar albuminürik grupta normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grupla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$). Bu bulgular diyabetik nefropatinin diyabetin süresiyle progresyon gösterdiğini ve hastalığın progresyonunun azalmış renal fonksiyonlar ve glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkili olduğunu tıpkı daha önce yapılan çalışmalardaki datalar gibi ortaya koymaktaydı.

Diyabetik hasta grupları HT varlığı açısından kıyaslandığında mikroalbuminürik grupta 15, aşikar albuminürik grupta 15 olguda HT bulunup normoalbuminürik gruptan daha fazla görülmekte ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0.004$). Mevcut bulgular diyabetik nefropati ile ilgili datalarla çelişmemekteydi. Nefropati gelişmiş hastalarda anlamlı fark olacak şekilde daha fazla oranda Ace inh. veya ARB ilaç kullanılmaktaydı ($p=0.001$). Bunun Ace inh. veya ARB ilaçların proteinüri üzerine tedavi edici etkisinden ve daha fazla oranda HT varlığından kaynaklandığı düşünülebilir. Aşikar albuminürik grup glisemik kontrol için daha az oranda metformin ve metformin dışı OAD kullanılıyordu

(sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.015$). Aşık ar albuminürik ve mikroalbuminürik gruplarda insülinle tedavi edilme oranı daha yüksekti ($p = 0.004$). Bunun aşık ar albuminürik gruptaki kreatin yüksekliği sebebiyle ilaç kontrendikasyonlarından veya daha sıkı glisemik kontrol amacıyla insülin bazlı tedavilerin seçiminden kaynaklandığı düşünölebilir. İnsülin ile tedavi edilen olgularda tedavi şekli açsından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Serum adropin düzeyleri sağlıklı kontrollerde $4,671 \pm 1,225$ ng/mL, normoalbuminürik grupta $4,065 \pm 1,144$ ng/mL, mikroalbuminürik grupta $4,460 \pm 1,756$ ng/mL, aşık ar albuminürik $6,272 \pm 2,873$ ng/mL olarak ölçöldü ($p = 0.002$). Aşık ar albuminürisi olan gurupla kıyaslandığında tüm guruplarda anlamlı düşük serum adropin düzeyi saptandı (sırasıyla; $p = 0.007$, $p < 0.001$, $p = 0.008$). İstatistiksel anlamlı olmamasına rağmen normoalbuminürik ve mikroalbuminürik gruplarda serum adropin düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşöktü. Ayrıca serum adropin düzeyi nefropati ayrımı yapılmaksızın tüm diyabetik hastalarda değerlendirildiğinde $4,933 \pm 2,235$ ng/mL olarak hesaplandı ve sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p = 0.798$). Bunun her ne kadar sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı farkı olmasada normoalbuminürik ve mikroalbuminürik gruplarda düşük seyreden adropin seviyelerine kıyasla aşık ar albuminürik gurupta yüksek seyretmesinden kaynaklandığı düşünöldü. Diyabetik hastalarda mikroalbuminüri düzeyi ve serum adropin düzeyi arasında pearson kolerasyon testi ile kolerasyon analizi yapıldığında; yükselen serum adropin ile mikroalbuminüri düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p = 0.002$ $r = 0.400$). Bununla da diyabetik hastalarda yüksek seyreden adropin düzeylerinin nefropati şiddeti ile ilişkili olabileceği belki de diyabetik nefropatinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalardan biri olduğu düşünölebilir.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki düşük adropin düzeyi hayvan ve insan deneylerinde metabolik hastalıklar ve endotelial disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Kuloğlu ve Aydın (106) adropin ve iNOS' un böbrekte kolokelize olarak bulunduğunu, immunreaktivite yoğunluğunun diyabetin ciddiyeti ile artış gösterdiğini düşünmüşler. Böbrekte artmış adropin ve iNOS düzeyleri bu substantların diyabetin patofizyolojisi ile ilgili olduğunu ve bu hastalığın açtığı hasra bir kompanzatuvar mekanizma olarak arttığı düşünmüşlerdir. Ganesh ve ark. (104)

diyetle oluşturulmuş obez farelerde adropin ekspresyonunun arttığını ve bu artışın belirgin insülin direnci ve glukoz intoleransına eşlik ettiğini, obezite ile ilişkili karaciğer yağlanması ve hiperinsülinemiye karşı vücudun kompanseasyonu olduğunu düşünmüşler. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda her ne kadar kontrole göre anlamlı olmasada nefropati başlangıç döneminde (normoalbuminüri, mikroalbuminüri) düşük seyreden adropin düzeylerinin bozulmuş endotelial fonksiyonla ilişkili olabileceği ve hastalığın progresyonu süresince belirli bir cut-off değerinden sonra kompanseasyon mekanizmaları geliştirilerek düşen adropin seviyelerini yükseltip diyabetin oluşturduğu hasarın progresyon süresini uzatıp renal hemostaza katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Ayrıca nefropati progresyonunu durdurmak hatta geriletip renal fonksiyon kaybını önlemek için yapılacak adropin bazlı tedavilerin yeni bir seçenek olabileceği düşünülebilir. Bu konuda kesin yargıya varılması çok zor olmasına rağmen daha geniş sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

İdrar adropin düzeyleri sağlıklı kontrollerde $9,444 \pm 4,102$ ng/mL, normoalbuminürik grupta $16,627 \pm 7,672$ ng/mL, mikroalbuminürik grupta $11,386 \pm 4,704$ ng/mL, aşikar albuminürik grupta $15,960 \pm 7,231$ ng/mL olarak ölçüldü ($p=0.001$). Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında normoalbuminürik ve aşikar albuminürik grupta idrar adropin düzeyi yüksekti (sırasıyla; $p=0.002$, $p=0.001$), mikroalbuminürik grupta kıyaslandığında normoalbuminürik ve aşikar albuminürik grupta idrar adropin yüksek tespit edildi (her ikisi için $p=0.026$). Ayrıca idrar adropin düzeyi nefropati ayrımı yapılamaksızın tüm diyabetik hastalarda değerlendirildiğinde $14,658 \pm 6,960$ ng/mL olarak hesaplandı ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksekti ($p=0.001$).

Çalışmamız adropinin idrardaki düzeylerini gösteren ve diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek seyrettiğini tespit eden ilk çalışma olması sebebiyle anlamlıydı. Ayrıca diyabetik nefropatinin başlangıç evresi olarak kabul edilen, klinik olarak tespit edilebilen aşikar nefropatinin habercisi olan mikroalbuminüri döneminde idrar adropin düzeylerinin normoalbuminürik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi. Her ne kadar istatistiksel anlamı olmasada mikroalbuminürik dönemde serum adropin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre düşük seyrettiği göz önünde bulundurulduğunda normoalbuminürik gruba göre mikroalbuminürik grupta idrar adropin düzeyindeki düşüklüğün diyabette bozulan

glomerüler endotelial fonksiyonların erken bir habercisi olabileceği veya renal hasarlanmaya katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Ayrıca aşikar albüminürik grupta mikroalbüminürik guruba göre anlamlı yüksek seyreden idrar adropin düzeyinin belirli bir cut-off değerinden sonra oluşan renal epitelyal disfonksiyona kompensatuar olarak arttığı ve oluşan renal hasarlanmayı, glomerüler filtrasyon hızı kaybını geciktirebileceği düşünülebilir. Ayrıca adropin bazı tedavilerin nefropatinin erken dönemlerinde kullanılmasının glukoz hemostazı, insülin direnci ve endotelial fonksiyon üzerine etkileri düşünüldüğünde kullanılabilirliği akla gelebilir.

Aydın ve ark. (22) yaptıkları çalışmada streptozosin ile oluşturulmuş diyabetik ratlarda böbrekte adropin ekspresyonunun arttığını göstermeleri nedeniyle böbreğin glomerüler epitelyal hücreleri, proksimal ve distal tübül hücrelerinin endokrin gland fonksiyonları üstlendiğini düşünmüşler. Ayrıca kalbin endokardiyum, miyokardiyum ve epikardiyumunun adropinle immunhistokimyasal olarak boyandığını göstermiş ve adropinin kardiyovasküler düzenleyici sistemde otokrin, parakrin bir düzenleyici olarak rol alabileceğini düşünmüşler.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda diyabetik hastalarda yüksek seyreden idrar adropin düzeyinin böbreğin bozulan glukoz hemostazı endotelial fonksiyonlar, hiperinsülinemi ve insülin direncini düzeltmek için çalışan kontregulatuar sistemlere bir endokrin organmış gibi katkıda bulunduğu ve bozulan renal hemostazı düzeltme amaçlı otokrin ve/veya parakrin etkileri olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda diyabetik gruptaki hastalar nefropati varlığına göre değerlendirildiğinde (normoalbüminüri ve mikroalbüminüri +aşikar albüminüri olarak 2 grup olarak); serum adropin düzeyleri nefropatisi olan grupta ($n=40$) $5,366 \pm 2,518$ ng/mL olarak tespit edildi ve nefropatisi olmayan normoalbüminürik diyabetik hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Aynı şekilde olgular idrar adropin düzeyi açısından değerlendirildiğinde; her ne kadar nefropatisi olmayan grupta daha yüksek seyretse de gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Bunun mikroalbüminüri döneminde azalan idrar adropin düzeyi ve sonrasında gelişen kompanzasyon mekanizmalarıyla aşikar albüminüri döneminde artan idrar adropin düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ayrıca nefropatisi olan grupta serum adropin düzeyi pearson korelasyon testi yapıldığında idrar mikroalbümin düzeyi ile pozitif korelasyon göstermekteydi ($p= 0.034$ $r= 0.336$). Bu

bulgular bize diyabetik hastalarda serum adropin düzeyinin renal etkilenme düzeyi tayininde daha geniş sayıda yapılacak araştırmalar sonrasında kullanılabilir yeni bir biyomarker olabileceğini düşündürebilir.

Çalışmamızda diyabetik hastalar aşık proteinürü varlığına göre değerlendirildiğinde (normoalbuminüri+mikroalbuminüri ve aşık albuminüri) ; serum adropin düzeyini aşık proteinürisi olan diyabetik hastalarda $6.272 \pm 2,863$ ng/mL saptandı. Aşık proteinürisi olmayan diyabetik hastalara (n=40) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). Aynı şekilde idrar adropin düzeyleri arasında her ne kadar aşık proteinürisi olan olgular daha yüksek olsa da anlamlı bir fark yoktu. Mevcut bulgularımız ışığında serum adropinin nefropati şiddetini yansıtabileceği düşünülebilir.

Aynı zamanda çalışmamızda cinsiyet, obezite varlığı, diyabet yaşı (> 10 yıl ve altı), AKŞ, TKŞ, HbA1c, insülin tedavisi almak, insülin tedavi şekli, metformin kullanımı, diğeri OAD kullanımı, LDL düzeyi (≤ 160 ve üstü), trigliserid düzeyi (≤ 200 ve üstü) açısından nefropati ayrımı yapılmaksızın bakıldığında serum ve idrar adropin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (Tablo) Bu sebeple Wu ve arkadaşları ile Topuz ve arkadaşlarının aksine AKŞ, TKŞ, HbA1c ve diyabet yaşı ile serum ve idrar adropin düzeyleri arasında ilişki saptayamadık. Yalnız ilgili parametreler açısından çalışmamızın dizaynedilmemesi sebebiyle daha geniş hasta gruplarındaki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Lian ve ark. (109) yaptıkları çalışmada kalp yetmezliğinde adropin düzeylerini ve kalp yetmezliği şiddeti ile arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve serum adropin seviyesini kreatin, BNP düzeyi ile pozitif kolerasyon gösterdiğini ve LVEF ile negatif kolerasyon gösterdiğini saptamışlar.

Biz çalışmamızda kreatin $< 1,2$ mg/dL (n=67) olan olgularda serum adropini $4,573 \pm 1,458$ ng/mL, kreatin $> 1,2$ mg/dL (n=13) olan olgularda serum adropini $6,386 \pm 3,512$ ng/mL saptadık ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,019$). Ayrıca yapılan korelasyon testleri sonrası serum adropin düzeyinin serum kreatin ve mikroalbuminüri düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk (sırasıyla $p = 0.031$, $r = 0.242$ ve $p = 0.001$, $r = 0.379$). Söz konusu ilişkiler idrar adropin düzeyi için geçerli değildi. Bununla da serum adropin seviyesinin diyabetik nefropatide bozulan

renal fonksiyonlarla ve mikroalbüminüri derecesi ile ilgili patogeneizde önemli bir peptit hormon olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda enerji hemostazı, insülin direnci, endotelial fonksiyonlarla ilişkili eksikliğinin proarterosklerotik olabileceği düşünülen adropinin; mikroalbüminüri ve kreatin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterecek şekilde, serum düzeylerini aşık proteinürisi olan diyabetik hastalarda bozulan renal fonksiyonları düzeltmek ve nefropati progresyonunu yavaşlatmak için kompanzasyon amaçlı artabileceğini düşündük. Hastaların diyabetik takiplerinde serumdan ziyade noninvaziv biyolojik parametre olan idrada adropin düzeyi ölçümünün tanı ve takipte rol oynayabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca diyabetik hastalarda artan serum/idrar adropin düzeylerinin böbreğin enerji hemostazı, insülin direnci ve endotelial fonksiyonlar üzerine yeni bir otokrin, parakrin ve/veya endokrinal etkileri olan önemli bir parametre olduğunu göstermektedir. Ek olarak diyabetik hastalarda mikroalbüminürik dönemde düşük seyreden idrar adropin seviyelerinin diyabetik nefropati patogenezi ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37: 81-90.
2. Laakso M. Tip 2 diyabetin patogenezi. *Tip 2 Diyabet*, Goldstein BJ, Wieland DM (ed.). İstanbul: AND Yay, 2003: 13-28.
3. Garber AJ. Diabetes mellitus. Stein JH (editör), *Internal Medicine*. Mosby-Year Book, St. Louis, Missouri, 1994: 1391-1392.
4. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M (Editör:). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 316 -340.
5. IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation. 2013; S11-17.
6. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev* 1998; 19: 477-490.
7. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-1346.
8. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 67-74.
9. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999; 48: 2197-2203.
10. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64-78.
11. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39: 1116.
12. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005; 9.

13. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720.
14. Microalbuminuria Collaborative Study Group UK. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1995; 311: 973-977.
15. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-2293.
16. Ruggenti P, Fassi A, Parvanova-Ilieva A, Bruno S, Petrov-Iliev I, Brusegan V, et al. alfor the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENED CT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.
17. Mogensen CE. Prevention end stage renal disease. *Diabetic Medicine* 1998;15: 551-6.
18. Vasavada N, Agarwal R. Role of oxidative stres in diabetic nephropaty. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 146-54.
19. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism, *Cell Metab* 2008; 8: 468–481.
20. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122: 185– 192.
21. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a New Protein Associated with Cardiac Syndrome X; Called Adropin Cardiovascular Therapeutics 2013; 31: 174–178.
22. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem* 2013; 380: 73–81.
23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36: 67-74.

24. Eschwege E, Simon D, Balkau B. The growing burden of diabetes in the world population. *International Diabetes Federation Bulletin* 1997; 42: 14-19.
25. T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara: Sağ Bak Yay, 2011: 816.
26. National Diabetes Fact Sheet. General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: Georgia, 2007: 4.
27. IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation. 2013; 2: 29-49.
28. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
29. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinçcağ N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-II). *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-180.
30. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009.
31. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 62-69.
32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2011: 21.
33. American Diabetes Associations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5-10.
34. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 5-20.
35. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 27: 43-48.

36. Onkano P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395-1403.
37. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-1578.
38. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 2156-2158.
39. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a noninsulin dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 259-262.
40. Aslan M, İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Sözen T, Ünal S, Ayvaz G. İç Hastalıkları, Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. 2. Baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-2332.
41. Fajans SS. Diabetes Mellitus: classification and testing procedures. DE Groot LJ (ed). *Endocrinology*. WB Saunders Co, 1996: 1346.
42. Anderson AR, Christiansen JS, Anderson JK. Diabetik nephropathy in typ 1 diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
43. Orhan Y. Diabetes Mellitus. Serçer E (Ed). *Endokronoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları* Ankara: Nobel Kitapevleri Ltd, 2001.
44. Erdoğan S. *Diyabet ve Egzersiz, Diyabet Hemşireliği*. İstanbul: Tavaslı Matbaacılık, 2002.
45. Mücahit Özyazar. Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitusun Patogenezi. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*. 1.Baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2005: 1092–1095.
46. Oldroyd J, Banerjee M, Heald A, Cruickshank K. Diabetes and ethnic minorities. *Postgrad Med J* 2005; 81: 486–490.
47. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.

48. Kahn CR. Insulin action, diabetogenes and the cause of type 2 diabetes. *Diabetes*. 1994; 43: 1066-1084.
49. Luzi L, DeFronzo RA. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am J Physiol* 1989; 257: 241-246.
50. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensick JW, Bierman EL, et al. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 222-229.
51. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326: 22-29.
52. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
53. Hadar E, Hod M. Establishing consensus criteria for the diagnosis of diabetes in pregnancy following the HAPO study. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 88-93.
54. Florence MB, Allison BG. Diabetes and pregnancy. Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ (Eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th ed. Boston: 2005: 1035-1047.
55. Powes AC, Diabetes Mellitus. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012; 2968-3003.
56. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? *Diabetes Care* 2007; 30: 180-187.
57. Dinççağ N. Gebelik ve Diyabet. *Diyabet Bilimi Dergisi* 2008: 208-217.
58. Kitzmiller JL. Geastational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care* 2007; 30: 225-235.

59. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–2486.
60. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 480-486.
61. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34: 11-61.
62. Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Shimada A, Ikenoue S, Kadohira I, et al. Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* 2010; 57: 973-980.
63. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986; 35: 530-545.
64. DCCT research group. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 997-986.
65. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
66. Önder F. Koruyucu Göz Sağlığı. Göz Hastalıkları. Akova, Y Aydın. P (Eds). Ankara: Güneş Matbaası, 2000: 46-64.
67. Kohner EM. Diabeticretinopathy *BMJ* 307:1195-7, 1993.
68. Herman WH. Eye disease and nefropaty in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 3: 24-29.
69. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy when age of diagnosis 30 or more years. *Archophtalmologia* 1984; 102: 527-532.
70. Atello LM, Cavalterano JD. Ocular Complications of diabetes mellitus, Joslin's Diabetes Mellitus. CR Kahn, GC Weir, Lea & Febigen (Eds). 13th ed, Philedelphia: Badlimore, 1994: 771-773.

71. Frak NF. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 586-593.
72. Pickup JC, Willams G. Chronic complication of diabetes. Backwell Scientific Publication 1994: 45-98.
73. Foster W. Diabetes Mellitus. *Harrison's Internal Medicine* 1996; 337: 1995-96.
74. US Renal Data System. USRDS 1998 annual data report. Bethesda MD (ed). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1998.
75. Earle KK, Porter KA, Ostberg J. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 286-290.
76. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2005. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları Art Ofset, 2006: 5-7.
77. Caramori ML, Mauer M. Diabetes and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 273-282.
78. Harvey JN. Trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 317-322.
79. Orhan Y. Diabetes mellitus. Sencer E (Ed). *Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 246-251
80. Altıparmak MR, Apaydın S. Diyabetik nefropati. Yenigün M (Ed). *Her yönüyle diabetes mellitus*. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 383-399.
81. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-219.
82. Merta M, Reiterova J, Rysavá R, Kmentová D, Tesar V. Genetics of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 24-25.
83. Young RP, Chan JC, Critchley JA, Poon E, Nicholls G, Cockram CS. Angiotensinogen T235 and ACE insertion/deletion polymorphisms associated with albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 431-437.

84. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
85. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustanen J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-1957.
86. Giunti S, Barit D, Cooper ME. Mechanisms of diabetic nephropathy. *Hypertension* 2006; 48: 519-526.
87. Ritz E. Diabetic Nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transplantation* 2006; 17: 481-490.
88. Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1358–1373.
89. Masharani U. Diabetes Mellitus. McPhee SJ, Papadakis MA (Ed). *Lange 2009 Current Medical Diagnosis and Treatment 48 th Edition*. California USA: Current. Mc Graw-Hill Company San Francisco, 2009: 1077-1078.
90. Powers AC. Diabetes Mellitus. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (Ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th Edition*, New York: Mc Graw-Hill Company, 2005: 2164.
91. Guo L, Cheng Y, Wang X, Pan Q, Li H, Zhang L, Wang Y, Association between microalbuminuria and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus of beijing han nationality. *Acta Diabetol* 2010: 1-20.
92. Osterby R, Gundersen HJG. Glomerular size and structure in diabetes mellitus, early abnormalities. *Diabetologia* 1990; 33: 407-410.
93. Nauer SM, Steffes MW, Ellis EN. Structural-functional relationship in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143-1155.
94. Mogensen CE. Renal changes and nephropathy in diabetes. Hoechst Marion Roussel. Bridgewater NJ, 1996: 3-12.
95. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 104-111.

96. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
97. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clareke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
98. Yıldız A. Sekonder Glomerüler Hastalıklar. Erol Ç. İç Hastalıkları 1. Baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008: 2861-2868
99. Basi S, Fesler P, Mimran A, Lewis JB. Microalbuminuria in type 2 diabetes and hypertension a marker, treatment target or innocent bystander? *Diabetes Care* 2008; 31: 194-201.
100. Jong PE, Ron T, Gansevoort RT, Bakker SJL. Macroalbuminuria and microalbuminuria: do both predict renal and cardiovascular events with similar strength? *J Nephrol* 2007; 20: 375-380.
101. Thomas S, Viberto GC. Diabetic nephropathy. *Complication of diabetes. Medicine* 2006; 34: 3.
102. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy *Diabetes Care* 2003; 26: 94-98.
103. Lingzhen Wu, Jun Fang, Lianglong C, Ziwen Z, Yukun L, Chaogui L, Lin F. Low serum adiponin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2014 1; 52: 751-758.
104. Ganesh KK, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adiponin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1394–1402.
105. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O’Keeffe M, et al. Low circulating adiponin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3783–3791.

106. Kuloglu T, Aydın S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin- induced experimental diabetes. *Biotechnic & Histochemistry* 2014; 89: 104–110.
107. Topuz M, Çelik A, Aslantas T, Demir AK, Aydın S, Aydın S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Inv Med* 2013; 8: 1161-1164.
108. Celik E, Yılmaz E, Celik O. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013; 41: 375- 380.
109. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med* 2011; 50: 1523–1527.
110. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. Erdoğan G (ed). *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 342-348.
111. World Health Organization. The Diabetes Program 2004. (Accessed September 21, 2004, at <http://www.who.int/diabetes/en/>) Erişim Tarihi: 23/08/12.
112. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 785-796.
113. Candeğer Y, Temel Y, İmamoğlu Ş. Diyabetik Nefropati. *Diabetes Mellitus 2000, Gri Tasarım*, 2000: 139-144.
114. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001; 60: 2041-2055.
115. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2002; 346: 1145-1151.
116. Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2007; 27: 172-181.
117. Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T. Cross sectional association of serum phosphate with carotid intima medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 859-865.

- 118.** Rodondi N, Yerly P, Gabriel A. Microalbuminuria, but not cystatin C, is associated with carotid atherosclerosis in middle-aged adults. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1107-1114.

6. ÖZGEÇMİŞ

1983, Elazığ/Merkez doğumluyum. İlk-orta öğrenimimi Elazığ ve lise eğitimimi Malatya'da tamamladım. 2007 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2007-2009 yıllarında Ağrı'da pratisyen hekimlik yaptım. 2009-2010 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi amaçlı çalıştım. 2010 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık ihtisasına başladım ve dört yıla yakın süredir aynı birimde eğitimimi tamamlamak üzere çalışmaya devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce'dir. Evli ve bir çocuk babasıyım.