

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

**DIYABETİK NEFROPATİ HASTALARINDA BETATROFİN VE
SEREBELLİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE
İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Süleyman ARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN**

**ELAZIĞ
2017**

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına 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. Ayhan DOĞUKAN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

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

TEŞEKKÜR

Dört yıl boyunca uzmanlık eğitimime büyük katkısı olan, tez çalışmamı yöneten, yol gösteren Sn. Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN' a

Anabilim dalı başkanı Sn. Prof. Dr. Emir DÖNDER ve öğretim görevlisi hocalarıma, tezimin tüm aşamalarında bana verdiği destek ve tavsiyelerinden dolayı Sn. Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a, tez verilerini elde etmemde gösterdikleri yardım için araştırma görevlisi ve çalışma arkadaşlarıma, istatistiksel verileri elde etmeme yardımcı olan Uzm. Dr. Ahmet KARATAŐ'a ve hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de en büyük destekçim olan sevgili eşim Tülin ARSLAN ile biricik kızımız Eylül ARSLAN'a bana verdikleri sonsuz destekten dolayı,

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Diyabetik nefropati dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetersizliği 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 2009 verilerine göre diyaliz hastaları arasında DM % 35 ile SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Bu çalışmada diyabetik nefropati hastalarında betatrofin ve serebellin moleküllerinin diyabetik nefropati patofizyolojisindeki etkilerini ve insülin direnci ile olan ilişkilerini aydınlatmaya çalışıldı.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya diyabetik nefropatili kbysi olan ya da olmayan 50 hasta, tip1 ya da tip2 DM li 50 hasta ve 50 tane sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi.Hastalar Diyabetik nefropatili hastalar, Diyabetes mellituslu hastalar ve sağlıklı bireylerden oluşan (kontrol) 3 gruba ayrıldı. Hastalardan kan ve idrar örneği alındı. Diyabetes mellituslu ve sağlıklı bireylerden de kan ve idrar örneği alındı. Mevcut numunelerden betatrofin, serebellin, HOMA-IR düzeyleri çalışıldı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

Betatrofin ve serebellin düzeyleri kan ve idrarda karşılaştırıldı. Serum betatrofin düzeyi diyabetik nefropatili hastalarla, sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında betatrofin düzeyi artmış bulundu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla karşılaştırıldığında azalmış bulundu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde betatrofin düzeyi artmış bulundu ($p<0,005$). İdrar betatrofin düzeyleri diyabetik nefropatili hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında betatrofin seviyesi azalmış, ancak bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0,05$). Diyabetik nefropatili hastalarla diyabetes mellituslu hastalar karşılaştırıldığında betatrofin seviyesi artmış istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,005$). Diyabetes mellituslu hastaların idrar betatrofin seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmış bulunmuştur ($p<0,05$).

Serum serebellin düzeyleri her iki hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İdrar serebellin düzeyleri diyabetik nefropatili hastalarla sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında serebellin düzeyi artmış bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,005$). Diyabetes mellituslu hastalarla karşılaştırıldığında artmış olarak bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İdrar serebellin düzeyi diyabetes mellituslu hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serebellin seviyelerinde artış bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p >0,05$). Hastaların insülin direnci HOMA skoruyla hesaplandı. $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık Glikoz(mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin(uIU/mL)}}{405}$ formülü kullanıldı, diyabetik nefropatili hastalar sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında insülin direnci artmış bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında da insülin direnci istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde artmış bulundu ($p<0,05$). Diyabetik nefropatili gruba diyabetes mellituslu grup karşılaştırıldığında insülin direnci daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Diyabetik nefropatili hastalarda betatrofin ile serebellin düzeylerinin insülin direnci ile ilişkili olduğu ve diyabetik nefropati patofizyolojisinde rol alabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Diyabetik nefropati, serebellin, betatrofin, HOMA-IR

ABSTRACT

COMPARISON OF BETATROPHIN AND CEREBELLINE LEVELS IN DIABETIC NEPHROPATHY DISEASES AND EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE

Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal failure in the world and in our country. In the United States, 40% of patients entering regular dialysis treatment constitute ESRD due to DM. According to Turkish Nephrology Society 2009, among the dialysis patients, DM is in the first place among the causes of ESRD by 35% in our country. In this study, we tried to clarify the effects of betatrophin and cerebelline molecules in diabetic nephropathy patients on the pathophysiology of diabetic nephropathy and their relationship with insulin resistance.

Fifty patients diabetic nephropathy patients with or without CKD , 50 patients with type 1 or type 2 DM, and 50 controls with healthy subjects were included in this study, which was performed in outpatient clinics of Department of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Nephrology Department of Endocrinology and Metabolism and Department of Internal Medicine, Firat University Medical Faculty.. Patients were divided into 3 groups (control) consisting of diabetic nephropathy patients, patients with diabetes mellitus and healthy subjects. Blood and urine samples were taken from the patients. Blood and urine samples were taken from healthy individuals with diabetes mellitus. Betatrophin, cerebelline, HOMA-IR levels were studied in the present samples. Comparisons between groups were made.

Betatrophin and cerebellin levels were compared to blood and urine. A statistically significant difference was found increased serum betatrophin levels between diabetic nephropathy patients when compared with healthy control group ($p < 0,05$). There was a statistically significant difference in serum betatrophin levels between patients with diabetic nephropathy and patients with diabetes mellitus ($p < 0,05$). When diabetes mellitus patients were compared with healthy control group, betatrophin level was found to be increased statistically ($p < 0.005$) When the urine betatrophine levels were compared with the diabetic nephropathy patients and the healthy control group, the betatrophine level decreased but this difference was not statistically significant ($p > 0,05$). When diabetic nephropathy patients and

diabetes mellitus patients were compared, the betatrophin level increased, there was a statistically significant difference ($p < 0,005$). Urinary betatrophine levels of patients with diabetes mellitus were found to be decreased statistically significant as compared to control group ($p < 0,05$). Although serum cerebelline levels were increased in both groups of patients compared to the healthy control group, no statistically significant difference was found ($p > 0,05$). Urinary cerebelline levels were significantly increased when diabetic nephropathy patients and healthy subjects were compared ($p < 0,005$). When compared to patients with diabetes mellitus, it was found to be increased but no statistically significant difference was found ($p > 0,05$). Urinary cerebelline level were found increased, when the compared patients with diabetes mellitus and healthy control group but this difference was not statistically significant ($p > 0,05$).

The insulin resistance of the patients was calculated by HOMA score. $HOMA-IR = \text{Fasting Glucose (mg / dL)} \times \text{Fasting Insulin (uIU/mL)} / 405$ formula was used, statistically significant difference was observed in diabetic nephropathy patients compared to healthy subjects, insulin resistance was increased ($p < 0,05$). And statistically significant difference was observed in diabetes mellitus patients compared to healthy subjects, insulin resistance was increased ($p < 0,05$). When diabetic nephropathy group and diabetes mellitus group were compared, there was no statistically significant difference even though insulin resistance was higher ($p > 0,05$).

It was thought that betatrophin and cerebelline levels were associated with insulin resistance in diabetic nephropathy patients and may play a role in the pathophysiology of diabetic nephropathy.

Key Words: Diabetic nephropathy, cerebellin, betatrophin, HOMA-IR

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Diabetes Mellitus	1
1.1.1.1. Tanımı, Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması	1
1.1.1.2. Epidemiyolojik Özellikler	1
1.1.1.3. Sınıflandırma	2
1.1.1.4. Diyabet Tanı Kriterleri	2
1.1.1.5. Diyabetin Komplikasyonları	2
1.1.2. Diyabetik Nefropati	3
1.1.2.1. Diyabetik Nefropati Epidemiyolojisi	4
1.1.2.2. Diyabetik Nefropati Seyri	4
1.1.2.3. Diyabetik Nefropati Patogenezi	6
1.1.2.4. Metabolik Faktörler	8
1.1.2.4.1. Hiperglisemi	8
1.1.2.4.2. Nonenzimatik Glikozilasyon	8
1.1.2.4.3. Polyol Yolağı	9
1.1.2.4.4. Glukotoksisite	9
1.1.2.4.5. DN ve İnsülin Direnci	9
1.1.2.5. Hemodinamik faktörler	11
1.1.2.5.1. Renin anjiotensin sistemi (RAS)	12
1.1.2.6. Hücre içi sinyal yolları	14
1.1.2.6.1. Protein Kinaz C (PKC)	14

1.1.2.6.2. Prorenin	14
1.1.2.7. Büyüme faktörleri	14
1.1.2.7.1. Transforming Büyüme Faktörü- β 1	14
1.1.2.7.2. Bağ dokusu Büyüme Faktörü (CTGF)	15
1.1.2.7.3. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)	15
1.1.2.7.4. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	15
1.1.2.7.5. Epidermal büyüme faktörü (EGF)	15
1.1.2.7.6. Sitokinler	16
1.1.2.7.7. Oksidatif stres	16
1.1.2.8. SGLT2 ve Böbrek Hastalığı	16
1.1.3. Genetik	18
1.1.4. Patoloji	18
1.1.5. Risk faktörleri	19
1.1.6. Klinik	19
1.1.7. Tedavi	20
1.1.7.1. Erken Dönem tedavisi	20
1.1.7.2. Geç Dönem Tedavisi	21
1.1.7.3. Komplikasyonların Tedavisi	21
1.1.8. Homeostasis model assesment (HOMA)	21
1.1.9. Betatrofin	22
1.1.10. Serebellin	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı	27
2.2. Laboratuvar İncelemeleri	27
2.3. İstatiksel Analiz	28
3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	34
5. KAYNAKLAR	38
6. ÖZGEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabet sonuçları, Podositlerin ve Glomerülün bozulmasına neden olan Podosit İnsülin Direncini Sürdüren İnflamasyon, Artan Adipozite ve Kronik Hiperglisemi	11
Tablo 2. Grupların demografik özellikleri	29
Tablo 3. Grupların biyokimyasal özellikleri ve verilerin karşılaştırılması	29
Tablo 4. Hastaların serumunda betatrofin, serebellin ve Homa_IR ortalama değerleri	30
Tablo 5. Hastaların idrarında betatrofin ve serebellin ortalama değerleri	32



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Tip 1 diyabetik nefropatinin seyri	5
Şekil 2.	Diabetes mellitusda böbrek değişiklikleri	5
Şekil 3.	Normal ve Diyabetik Glomerüllerin Şematik yapısı	7
Şekil 4.	Diyabetik nefropatinin patogeneğinde metabolik ve hemodinamik faktörlerin etkileşimi	7
Şekil 5.	Renin anjiyotensin sistemi	12
Şekil 6.	Hiperglisemi, RAS ve Proteinüri ilişkisi.	13
Şekil 7.	Önerilen SGLT2 İnhibasyon-aracılı Renalkoruyucu mekanizmalar	17
Şekil 8.	Rat serebellinin - 1 in kristal yapısı	24
Şekil 9.	Serum betatrofinin gruplardaki düzeyini gösteren grafik	30
Şekil 10.	Serum serebellinin gruplardaki düzeyini gösteren grafik	31
Şekil 11.	Homa_IR değerinin gruplardaki düzeyini gösteren grafik	31
Şekil 12.	İdrar betatrofin seviyesinin grafiksel gösterimi	32
Şekil 13.	İdrar serebellin seviyesinin grafiksel gösterimi	33

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika birleşik devletleri
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
ADH	: Antidiüretik hormon
AGE	: İleri glikasyon ürünleri
AGN	: Aminoguanidin
AGT	: Anjiotensinojen
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ANG	: Anjiotensin
ANGPTL	: Anjiyopoetin benzeri protein familyası
ARB	: Angiotensin reseptör blokerleri
CDC	: Birleşik devletler hastalık önleme ve kontrol merkezi
CER	: Serebellin
CTGF	: Bağ dokusu büyüme faktörü
DAG	: Diaçil gliserol
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
desCER	: Des serebellin
DM	: Diyabetes mellitus
DN	: Diyabetik nefropati
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
GBM	: Glomerüler bazal membran
GEC	: Glomerüler endotel hücreler
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
GluRδ1	: Glutamat reseptörleri
GLUT	: Glukoz taşıyıcı tip
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HOMA	: Homeostasis model assesment
IDF	: Uluslararası diyabet fedarasyonu
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL1β	: İnterlökin 1 β
IL-6	: İnterlökin 6

IR	: İnsülin direnci
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAPK	: Mitojen aktive protein kinaz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
NAFLD	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NF- λB	: Nükleer faktör- λ B
NOD2	: Protein 2'yi içeren nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PI3K	: Fosfoinositid 3 kinaz
PKC	: Protein kinaz c
preCER	: Preserebellin
RAS	: Renin anjiotensin sistemi
RIFL	: Yeniden beslemeyle indüklenen yağ ve karaciğer
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SGLT2	: Sodyum glikoz ko transporter2
SMAD	: Sma ve Mad'in omurgalı homologları
SSS	: Santral sinir sistemi
SY SHP-1	: Src homoloji-2 alanı içeren fosfataz
SYA	: Serbest yağ asitleri
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Transforming büyüme faktörü
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
TURDEP	: Türkiye diyabet epidemiyoloji projesi
UKPDS	: Birleşik krallık prospektif diyabet çalışması
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Diyabetes Mellitus

1.1.1.1. Tanımı, Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması

Diyabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (1). Diyabet genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle ortaya çıkar ve çeşitli farklı tipleri vardır (2, 3).

1.1.1.2. Epidemiyolojik Özellikler

Tüm dünyada son 20 yılda diyabet prevalansı dramatik bir şekilde artmıştır. 1985 de 30 milyon olan diyabetli hasta sayısı, 2010 da 285 milyon'a ulaşmıştır (4).

Bugünkü artış trendine bakıldığında Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) verilerine göre 2030 da 438 milyon insanın diyabet olacağı tahmin edilmektedir (5).

Birleşik Devletler Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) 2010 verilerine göre diyabetin 25.8 milyon insanı (birleşik devletler popülasyonunun %8.3'ünü) etkilediği belirtilmiştir. Tanı alan 18,8 milyon, tanı almayan 7 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir (6).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) II'de ülkemizde diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı ve son 12 yılda %90 arttığı saptanmıştır (7). Diyabet hem mortalitenin hem de erken disabilitenin önemli bir nedenidir; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de, erişkin nüfustaki körlüğün, son dönem böbrek hastalığının ve non travmatik ekstremitte amputasyonlarının başlıca nedenidir. Diyabet kardiyak, serebral ve periferik vasküler hastalık riskini 2-7 kat artırır ve neonatal mortalite ve morbidite ile obstetrik mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindedir. Bunun yanında, gelişmekte olan deliller hipergliseminin ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisi ile çoğu diyabet komplikasyonlarının

önlenebileceğini göstermiştir. Diyabette klinik sonuçlar hastalığın erken teşhisi ve tedavisi ile direkt ilişkilidir (8).

1.1.1.3. Sınıflandırma

Genel olarak diyabet sınıflandırılması (9):

1. Diyabetes Mellitus Tip 1
2. Diyabetes Mellitus Tip 2
3. Gestasyonel Diyabet
4. Diğer spesifik tipler:
 - a. B-hücre fonksiyonlarının genetik defekti
 - b. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
 - c. Egzokrin pankreas bozukluğu
 - d. Endokrinopatiler
 - e. İlaçlar ve kimyasal ajanlar
 - f. İnfeksiyonlar
 - g. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
 - h. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

1.1.1.4. Diyabet Tanı Kriterleri

Diyabetes mellitusun tanı kriterleri şunlardır (1, 10) :

1) En az bir hafta ara ile bakılan, en az sekiz saatlik açlık sonrası venöz plazma glukoz seviyesinin iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması durumunda tanı diyabettir.

2) Diyabete özgü semptomlar (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi) varlığında, günün herhangi bir zamanında ölçülen glukoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması,

3) 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukoz değerinin 200mg/dl'ye eşit veya yüksek olması diyabet tanısı koydurur.

1.1.1.5. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet yol açtığı hiperglisemik durum, inflamasyon ve aterogeneze yatkınlık, insülin direnci gibi bir takım patogenetik mekanizmalarla, kronik ve ilerleyici bir hastalık olarak, süreci içerisinde önemli morbidite ve mortalite nedeni

olan çeşitli komplikasyonlara yol açar. Bu komplikasyonlar şu şekilde özetlenebilir (2, 3, 11):

Diyabet komplikasyonlarını akut ve kronik olarak iki ana başlık altında toplayabiliriz.

Akut Komplikasyonlar

- Diyabetik Ketoasidoz
- Nonketotik Hiperosmolar Durum
- Laktik asidoz

Kronik Komplikasyonlar

Kronik komplikasyonlar da yine mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılabilir.

Mikrovasküler

- Retinopati
- Nefropati
- Nöropati

Makrovasküler

- İnme
- Koroner Kalp Hastalığı
- Diyabetik Ayak

Bizim çalışmamızda esas konu edilecek olan komplikasyon diyabetik nefropatidir.

1.1.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN) 3-6 ay ara ile albuminürinin gösterilmesi ve diğer albuminüri yapan sebeplerin ekarte edilmesine dayanır. Nefropatinin en erken klinik kanıtı mikroalbuminüri olarak adlandırılan idrarda albuminin miktarca düşük fakat yine de anormal düzeylerde (30-300 mg/gün ya da 20-200 µg/dakika) ortaya çıkması olayıdır ve mikroalbuminüri hastalar yeni başlamış nefropatili olarak bahsedilirler (2, 3, 12, 13).

1.1.2.1. Diyabetik Nefropati Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletlerinde 1997 yılında son dönem böbrek yetmezliği tedavisine başlanan hastaların % 42'sinde neden diabetes mellitus iken ülkemizde 1995 -1999 yıllarında yeni saptanan kronik böbrek yetmezliği hastalarının % 14-18'inde diyabetik nefropati vardır.

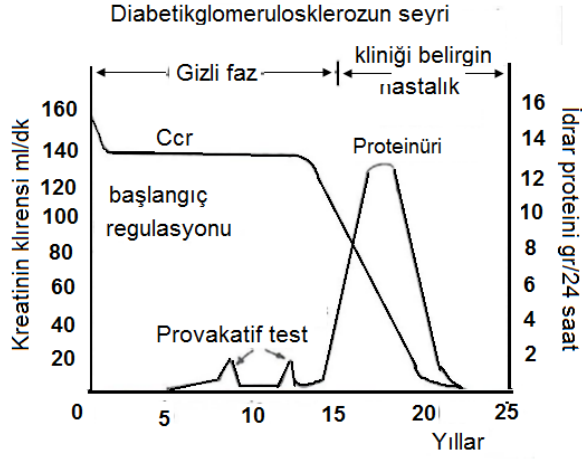
Türk nefroloji derneği kayıtlarında, 2004 yılında renal replasman tedavisi gören son dönem böbrek yetmezlikli olguların %21,3'ünün diyabetik nefropatili olduğu görülmektedir (14). Toplum çalışmalarında tip 2 diyabetli hastalarda nefropati prevalansının tanı sırasında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğu izlenmektedir (11).

1.1.2.2. Diyabetik Nefropati Seyri

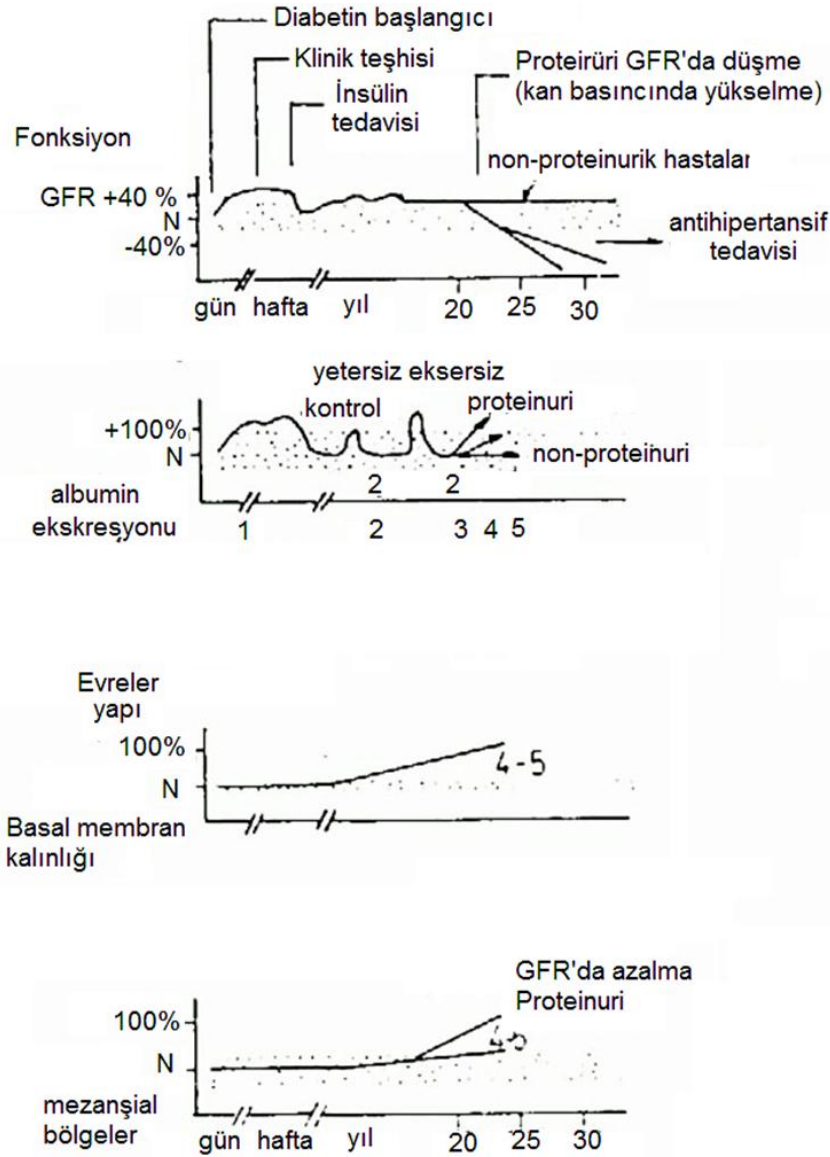
Tip 2 diyabetli hastaların tanısından kısa bir süre sonra daha yüksek bir oranında mikroalbuminüri ve aşikar nefropati bulunur. Çünkü diyabet tanı konulmadan önce de yıllardır mevcuttur ve aynı zamanda biyopsi çalışmaları ile gösterildiği üzere albuminürinin varlığı diyabetik nefropati varlığı için daha az özgün olabilir. Tip 1 diyabetiklerde nefropati başlangıcı için tanıdan sonra belirli bir süre geçmesi gerekmektedir (Şekil 1).

Tip 2 diyabette normoalbuminürik olanlarla kıyaslandığında mikro albuminürik olanlarda kardiyovasküler riskin 2-3 kat arttığı ve proteinürik hastalarda bunun 10 kat olduğu bildirilmektedir. UKPDS'de 1998 yılında normoalbuminürikler için kardiyovasküler risk % 0.7, mikroalbuminüri olanlarda %2.0, proteinüriklerde % 3.5 ve artmış serum kreatinin olanlarda veya renal replasman tedavisi alanlarda %12.1 idi (15-17).

Özgün müdahaleler olmaksızın mikroalbuminüri Tip 2 diyabetik hastaların % 20-40'ı aşikar nefropatiye ilerler fakat yaklaşık yalnızca %20'si son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ye ilerlemiş olacaktır. Tip 1 diyabetiklerin %30-40'ı SDBY'ye ilerler (18-23). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşmeye başlayınca GFR deki düşüş hızı yine kişiden kişiye değişiklik gösterir, fakat genelde Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastaları arasında büyük ölçüde bir farklılık olmayabilir (Şekil 2). Ancak Tip 2 diyabetik yaşlı nüfusta koroner arter hastalığı nedeniyle erken yaşta yüksek ölüm riski, nefropatinin SDBY'ye ilerlemesini önleyebilir (18-23).



Şekil 1. Tip 1 diyabetik nefropatinin seyri (20)



Şekil 2. Diyabetes mellitusta böbrek değişiklikleri (20)

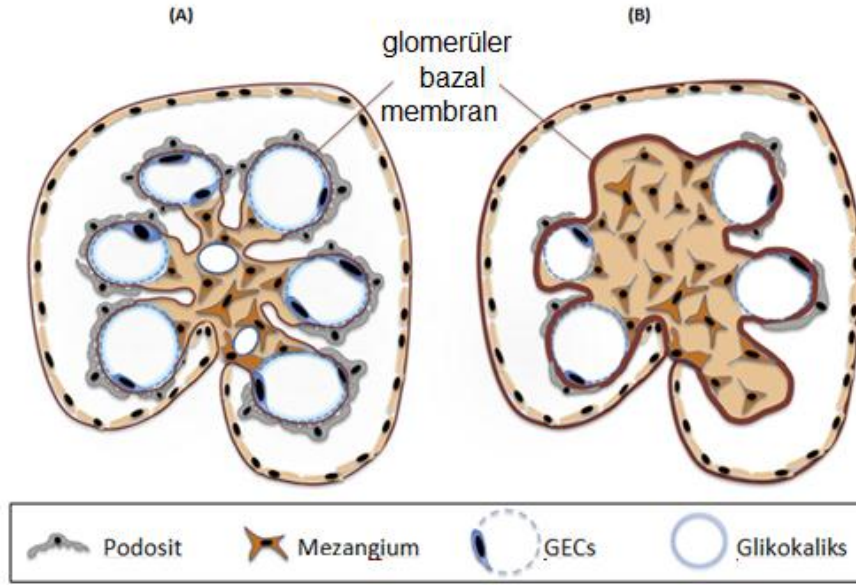
1.1.2.3. Diyabetik Nefropati Patogenezi

Diyabetik Nefropatinin erken bir işareti üriner protein miktarının artmasıdır, böbrek hasarının progresyonuyla bağlantılı olan ve böbrek hasarını tahmin edebilen 'albuminüri' tarafından tezahür eder. Albuminüri, glomerüler bazal membran (GBM) tarafından podositler olarak adlandırılan özel epitelden ayrılan glomerüler endotel hücrelerinden (GEC'ler) oluşan glomerüler filtrasyon bariyerinin geçirgenliğindeki kusurlardan kaynaklanır (24). Podositler, sitoplazmik bağdaştırıcı ve sinyal proteinleri [fosfoinositid 3-kinaz (PI3K), CD2AP, AKT ve podosin] ile etkileşime giren nefrin ve neph1 gibi proteinleri içeren bir yarık diyafram tarafından birbirine bağlanmış geniş çapraz aralıklı ayak süreçlerine sahiptir. Nefrin aynı zamanda podosit aktin hücre iskeleti ile de bağlantılıdır; Protein tirozin kinaz Fyn, nefrin fosforilasyonunu artırır, bu da AKT'nin PI3K ve PI3K'ya bağlı fosforilasyonu ile etkileşimini artırır ve daha sonra Rac1 aktivitesini artırır ve normal bir podosit anatomik yapısı ve fonksiyonunun korunmasıyla aktin hücre iskeletinin modifikasyonuna yol açar (25, 26). Glomerülün yapısı ve bütünlüğü, vasküler büyüme faktörleri ve vazoaaktif peptidleri içeren podosit ve GEC'ler arasındaki karmaşık bir lokal otokrin / parakrin ağı tarafından da sürdürülür; Bu şebeke DN'de bozulmuştur (27). GEC'ler, glomerülün geçirgenliğinin düzenlenmesinde önemli görünen, esas olarak proteoglikanlardan oluşan bir glikokaliks ile kapsanmaktadır; bunlara, syndekan gibi çekirdek proteinleri ve bağlı glikozaminoglikan yan zincirleri dahildir (28).

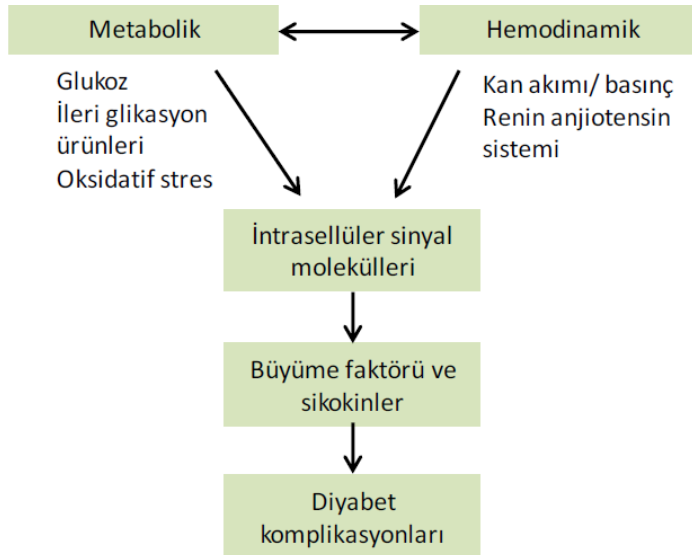
Hayvan ve insan çalışmaları, şeker hastalığında ortaya çıkan metabolik ve hemodinamik değişikliklerin podosit ayak süreci füzyonu ve dekolmanı, GBM kalınlaşması, azaltılmış endotel hücre glikokaliksi, mezangial hücre dışı matriks birikimi ve glomerüloskleroz gibi glomerüler filtrasyon bariyerinin ultrastrüktürel değişikliklerine yol açtığını tespit etmiştir (Şekil 3). Bu yapısal glomerüler değişiklikler, 'Steno hipotezi' tarafından genelleştirilmiş sistemik vasküler disfonksiyonun bir işareti olarak önerilen (29) artan albuminüri ile korelasyon gösterir ve diyabette böbrek ve ekstrarenal kronik vasküler komplikasyonlar için ortak bir patojenik mekanizmayı temsil edebilir (24).

Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi diyabetik nefropatinin patogenezi de kronik hiperglisemi ile ilişkilidir. Tam olarak tanımlanmasa da diyabetik nefropati

patogenezinde hipergliseminin tetiklediği metabolik, hemodinamik, genetik faktörler ile çeşitli intrasellüler sinyal molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler sorumlu tutulmuştur. Şekil 4. diyabetik nefropatinin patogenezinde metabolik ve hemodinamik faktörlerin etkileşimini göstermektedir.



Şekil 3. Normal ve Diyabetik Glomerüllerin Şematik yapısı (A) Normal bir glomerular yapının şematik gösterimi. (B) Diyabetik glomerulopatide görülen başlıca glomerüler yapısal değişiklikler. Geniş mesangial genişleme glomerüler bazal membranın kalınlaşması (GBM) podositlerin ayrılması ve glukokaliks ve glomerüler endotel hücrelerinde (GEC) bozulma olduğuna dikkat edilir



Şekil 4. Diyabetik nefropatinin patogenezinde metabolik ve hemodinamik faktörlerin etkileşimi (30).

1.1.2.4. Metabolik Faktörler

1.1.2.4.1. Hiperglisemi

Hiperglisemi glomerüler ve mezengial hücrelerdeki etkilerinden dolayı diyabetik nefropati gelişiminde çok önemlidir. Hiperglisemi mezengial hücrelerde çoğalma ve hipertrofi, matriks üretiminde artış ve bazal membran kalınlaşması ile kendini gösterir.

Kötü glisemik kontrolün diyabetik nefropati ile ilişkili olduğundan şüphe yoktur. HbA1c seviyesi mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalarda normoalbuminürisi (31) olan hastalardan daha yüksektir ve iki longitudinal çalışmada glisemik kontrol ile normoalbuminüri normotensif tip 1 diyabetli hastalarda mikroalbuminürinin gelecekteki gelişimi tahmin edilmiştir (32, 33).

Çalışmalar, insan ve deneysel diyabetlilerde optimal glisemik kontrolün renal koruyucu etkilerini göstermiştir. Hayvanlarda yapısal glomerüler değişiklikler ve albuminüri normogliseminin ya adacık hücre transplantasyonu yada yoğun insulin tedavisi ile korunması ile önlenebilir veya etkilenen böbreğin nondiyabetik bir hayvana nakli ile tersine çevrilebilir (34-36). Tip 1 diyabetli 1441 hastada diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişim riski üzerinde, yoğun ve konvansiyonel insülin tedavisinin etkilerini karşılaştıran bir çalışmada HbA1c'de sürekli iyileşmenin diyabetik nefropati gelişim riskini azalttığı saptandı (37). Benzer olarak diğer bir çalışmada ise yeni tip 2 diyabet tanısı konulmuş hastalarda mikroalbuminürinin önlenmesinde glisemik kontrolün etkili olduğu görülmüştür (38).

Diyabetik nefropatinin patogenezi için hipergliseminin gerekli olduğunu gösteren sağlam bulgular vardır. Hiperglisemiye diyabetik böbrek hastalığının fonksiyonel ve yapısal bozukluklarını birbirine bağlayan mekanizmalar açığa kavuşturulmuştur (39).

1.1.2.4.2. Nonenzimatik Glikozilasyon

Dolaşım ve dokudaki proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynar. Glikozilasyon başlangıçta geri dönüşümlü olan erken glikasyon ürünlerini, daha sonra geri dönüşümlü olmayan ileri glikasyon ürünlerini (AGE) oluşturur. Bu ürünlerin glomerül bazal membran ve matriks oluşumunda etkileri vardır. AGE'ler kollajene bağlanarak renal ve diğer

mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunurlar. AGE'ler DN gelişimine neden olan sitokin, hormon ve serbest radikal düzeylerinde artışa neden olmaktadır.

İnsan ve deneysel diyabetlilerde AGE'ler renal glomerül ve tübüllerde toplanırlar. Bu olay spesifiktir çünkü normal böbreklerde veya glomerülonefritli ve diyabeti olmayan böbreklerde oluşmaz (40). Diyabetli hayvanlarda AGE'lerin böbrekte toplanması albüminüri gelişimi, mesangial genişleme ve glomerüler bazal membranda kalınlaşma ile paraleldir. Ayrıca AGE oluşumu için bir inhibitör olan aminoguanidin (AGN) kullanımı AGE'lerin böbrekte toplanmasını, albüminüri ve mesangial genişlemeyi azaltır (41).

1.1.2.4.3. Polyol Yolağı

İntrasellüler glukoz aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole dönüşmektedir. Sorbitol artışı glomerüler ve tübüler hücrelerde myoinositolü ve NA-K-ATP az aktivitesini azaltarak osmoregülasyonun bozulmasına ve hücrenin şişmesine neden olur. Sorbitolün fruktoza dönüşmesi ile oluşan fruktoz da doku hasarına yol açar. Sorbitolün artması ile NADPH azalır ve glutatyon mekanizması bozularak serbest oksijen radikalleri artar; sonuç olarak doku hipoksisi ve vasküler hasar belirginleşir (39, 42).

1.1.2.4.4. Glukotoksisite

Klinik çalışma sonuçları göstermiştir ki, hiperglisemi diyabetik böbrek hastalığında kilit rol oynar. Böbrek hücreleri ve izole glomerül üzerinde yapılan çalışmalar yüksek glukoz konsantrasyonlarının direk olarak ekstrasellular matriks deposizyonunu değiştirdiğini doğrular. Mesangial hücrelerde yüksek glukoz konsantrasyonları hücre hipertrofisini indükler ve gen ekspresyonunu artırır (39).

1.1.2.4.5. DN ve İnsülin Direnci

İnsülin, sadece glukoz ve diğer substratların metabolizmasını düzenleyen metabolik bir hormon değildir; aynı zamanda, çeşitli dokulardaki spesifik hücrelerin biyolojisini doğrudan modüle eder. T1DM veya T2DM'ye sahip hastalarda insülinin hücresel tepki verme kabiliyeti yetersizdir ve "hücre sel insülin direnci" olarak adlandırılan bir kavramdır ve DN ile ilişkilidir (43). İnsülin direnci T1DM ya da

T2DM olan hastalarda mikroalbüminürinin gelişimi ile korelasyon gösterir ve DN li tip1 dm hastaları insülin direnci açısından DN siz hastalarla karşılaştırıldığında güçlü bir aile öyküsüne sahiptir (44). Diyabetik böbrek hastalığının başlangıç safhasında görülen glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyonun gelişmesinde insülin direnci rol oynar (45, 46). Ayrıca tip1dm ya da tip2 dm hastalarında insülin direncinin kendisi, kan basıncındaki artış, albuminüri ve böbrek fonksiyonundaki düşüş ile yakından ilişkili daha yüksek tuz hassasiyetine katkıda bulunur (47, 48).

Böbrek içinde birçok farklı hücre tipi insüline duyarlıdır ve fonksiyonel insülin reseptörlerini eksprese etmektedir (49-52). Dahası, transgenik fare modelleri farklı nefron bölmelerinde insülin direncinin uyandırılmasının çeşitli olumsuz böbrek fenotiplerine yol açtığını ortaya çıkarmıştır. Glomerulda yaklaşık on yıl önce insan podositlerinin insüline tepki verdiği keşfedilmiştir (49). İnsülin reseptörü, GLUT4 ve GLUT1 gibi anahtar glikoz taşıyıcıları da dahil olmak üzere insüline duyarlı hücrelerin özelliklerini sergilemektedir. Bu hücrelerdeki insülin sinyalizasyonunun biyolojik önemini aydınlatmak için, podosit-spesifik insülin reseptör nakavt fareleri üretildi (53). Bu hayvanlar artmış matriks üretimi, glomerüloskleroz ve GBM kalınlaşması gibi albüminüriyi ve çeşitli DN özelliklerini geliştirdiler, ancak hepsi normoglisemik koşullarda, bu hücrenin kendi başına insülin direncinin glomerüler hastalıklarda önemli bir itici olduğunu düşündürüyordu. Nefronun diğer bölümlerinde insülin sinyali önemlidir. Tübüler epitel hücrelerinde insülin reseptörünün yaygın olarak silinmesi azalmış natriürez ve hipertansiyona yol açtı (51). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, spesifik tübüler segmentlerde insülin reseptörünün kesin fonksiyonunu belirlemeye başlamıştır. Bu deneyler, proksimal tüplerde insülin reseptörünün kaybedilmesinin glikoneogenezise neden olduğunu (54), toplama kanallarında silinmenin natriürezi arttırdığını ve kan basıncını düşürdüğünü ortaya koymuştur (55).

Diyabetik ortam, artmış adipozite, hiperglisemi ve inflamasyondan oluşur ve bunlar podosit insülin direncini ve glomerül disfonksiyonunu destekleyen önemli birer oyuncudur (52) (Tablo 1). Yakın tarihli bir çalışmada, inflamasyon / fibroz yolunda SMAD3'ün obezite ile ilişkili DN modelinde podosit insülin duyarlılığının önemli bir modülatörü olduğu saptanmıştır (56). Bu çalışmada, yüksek yağlı bir diyetle beslenen fareler, böbrek ve podosit SMAD3 ekspresyon seviyelerinde ciddi

fibrotik bir böbrek ile sonuçlanan bir artış sergiledi; Bu koşullar altında, SMAD3 ile mücadele eden hayvanlar böbrek hasarından ve fibroza karşı korunmuştur.

Tablo 1. Diyabet sonuçları, Podositlerin ve Glomerülün bozulmasına neden olan Podosit İnsülin Direncini Sürdüren İnflamasyon, Artan Adipozite ve Kronik Hiperglisemi

Diyabet- ilişkili fenotipler	Moleküller Mekanizmalar	Glomerüller fenotift	Kaynak
Kronik inflamasyon	Artmış NOD2	Artmış proinflamatuvar yanıt ve Bozulmuş insülin sinyali	57
	Artmış TLR	Podosit inflamasyonu ve insülin direnci	53
	Artmış SMAD	Podositlerdeki mitokondriyal disfonksiyon Ve insülin direnci	56
Obezite	Azalmış	Podositlerdeki artmış oksidatif stres ve Albuminüri	59
	Artmış SYA	İnsan podositlerinde insülin ile uyarılmış glikoz alımının inhibisyonu	61
Yüksek kan şekeri	Artmış SHP-1	Podosit insülin direnci ve ayrılması	62
	İnsülin sinyal yolağının bileşenlerinin ve degradasyonu	Diyabetik glomerülopati ve albuminüri	63

NOD2: protein 2'yi içeren nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi; SMAD: Sma ve Mad'in omurgalı homologları; SYA: serbest yağ asitleri; SHP-1: Src homoloji-2 alanı içeren fosfataz-1.

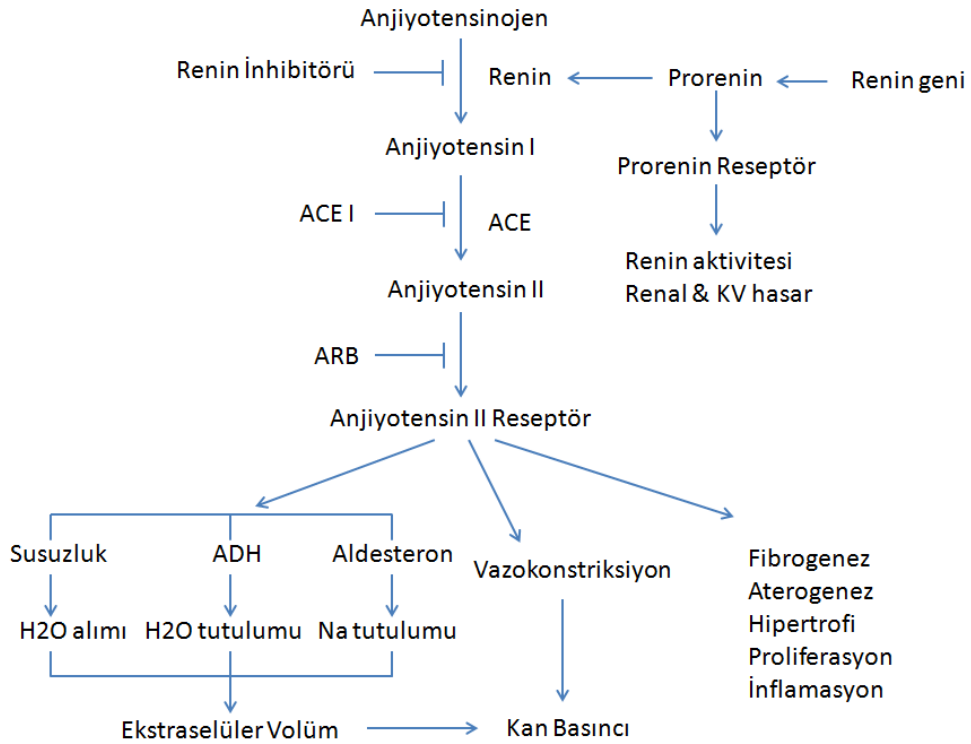
Buna paralel olarak, yağlı asit palmitat, in vitro olarak mitokondriyal disfonksiyon eşliğinde bir SMAD3 aracılı podosit insülin direnci oluşturdu. Hayvanlar, albuminürik hale geldiğinde bu cevaplar abartıldı ve SMAD3 blokajı ve podosit insülin sinyalizasyonunun restorasyonu ile kurtarılabilir (56). Diğer çalışmalar, hem nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren protein 2 (NOD2) (57) hem de Toll benzeri reseptör (TLR) (58) aracılı inflamasyonun, podositte sağkalım, insülin etkisi ve glomerül protein geçirgenliği üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermiştir. Dolaşımda olan adiponektin (59, 60) azalmış serbest yağ asitleri (SYA) düzeylerini artırdı (61) ve insülin eylemindeki kusurlar glomerüler hücrelerin işlev bozukluğunu ve albuminüriyi teşvik eder (62, 63).

1.1.2.5. Hemodinamik faktörler

Hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon afferent ve efferent arteriollerdeki direncin düşmesine bağlı olarak gelişir. Afferent arterioldeki direnç azalması daha fazladır. Bu otoregülasyonun bozulmasına birçok etken katkıda bulunur (42).

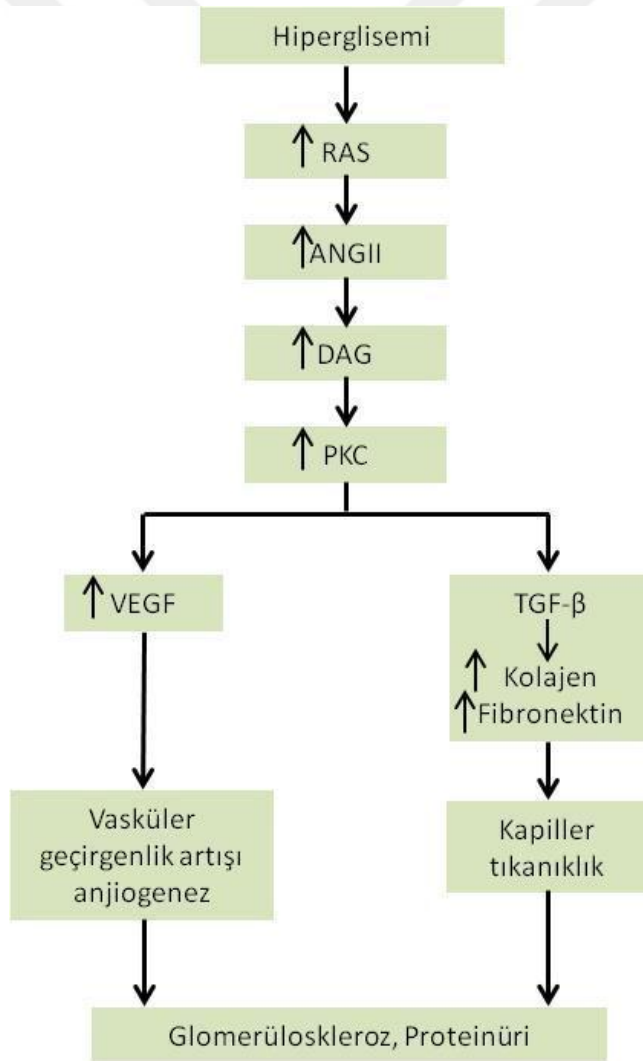
1.1.2.5.1. Renin anjiotensin sistemi (RAS)

Renin anjiotensin sistemi diyabetik nefropati patogeneğinde önemli bir etkidir. RAS bir çok komponent içeren endokrin düzenleyici bir kaskaddir. RAS'ın ilk hız kısıtlayıcı basamağı renindir. Renin jukstaglomerüler hücrelerden salınan bir aspartyl proteazdır. Reninin substratı baskın olarak karaciğerde üretilen anjiotensinojen (AGT)'dir. Renin AGT'yi anjiotensin(ANG) I'e çevirir. ANG I'de anjiotensin konverting enzim (ACE) ile ANG II'ye çevrilir. ACE damarlarda bulunan endotelial hücrelerden salınır. ANG II RAS'ın ana komponentidir. ANG II kuvvetli potent bir vazokonstriktördür. Damardaki düz kas hücreleri üzerinde vazokonstriksiyonu artırarak etki eder. Dolayısıyla periferik rezistansı artırır. ANG II hipotalamustan antidiüretik hormon (ADH) salınımını stimüle eder. Bu da böbrekten su retansiyonunu ve ekstrasellüler volümü artırır. Sonuç olarak ANG II SSS de susama hissini artırır ve su alımını teşvik eder (64). RAS kaskadının aktivasyonu volüm genişlemesine ve periferik direncin artmasına neden olur. Dolayısıyla sistemik RAS'ın aktivasyonu hipertansiyon gelişimine neden olur (65, 66). Kan basıncı kontrolüne ilave olarak ANG II'nin fibrojenesi, inflamasyonu, hücre hipertrofisini ve proliferasyonu arttırdığı gösterilmiştir (Şekil 5) (67-69).



Şekil 5. Renin anjiotensin sistemi (64).

Sistemik RAS'a ilave olarak RAS'ın komponentleri beyin, kalp, vasküler sistem, böbrek ve üreme sistemi gibi birçok dokuda bulunmuştur (70). İntrarenal RAS'ın DM'de hipergliseminin indüklediği böbrek hasarında anahtar rol oynadığı bilinir (71). Diyabetik hastalarda hiperglisemi böbrek glomerüllerinde, renal damarlarda RAS'ı aktive eder. Vazoaktif hormonlardan olan ANG II meydana gelir. ANG II, diaçilgliserol (DAG) ve protein kinaz c (PKC)'yi aktive eder. DAG ve PKC kontraktıl proteinleri ve sitokinleri aktive eder (TGF beta, VEGF). Bu aktivasyon sonucunda bir yandan ekstrasellüler matrikste kollajen 4, fibronektin birikimi artarken, diğer yandan fibrotik durum artarak glomerüloskleroz, vasküler permeabilite artması, proteinüri ile birlikte diyabetik nefropati gelişir (71). Şekil 6. Hiperglisemi, RAS ve proteinüri ilişkisini göstermektedir.



Şekil 6. Hiperglisemi, RAS ve Proteinüri ilişkisi.

1.1.2.6. Hücre içi sinyal yolları

1.1.2.6.1. Protein Kinaz C (PKC)

Protein Kinaz C hücre çoğalmasını, kan akımını ve damar geçirgenliğini içeren bir dizi işlemi etkiler. PKC aktifleşmesi, glomerüler hiperfiltrasyona neden olan vazodilatör prostanooidlerin salınımını arttırmaktadır. TGF- β 1 in aktive olması ile PKC mezengial hücrelerde hücre dışı matriks oluşumunu arttırabilmektedir (42).

1.1.2.6.2. Prorenin

Prorenin reseptörleri podositlerde ve mezengiumda yer alırlar. Bu reseptörlerin baskılanmasını RAS bağımlı olan ve olmayan hücre içi uyarılarla gerçekleştirirler. Prorenin özgül doku reseptörüne bağlanarak mitojen aktive protein kinaz (MAPK) aktivasyonuna neden olur. Prorenin reseptör baskılanmasının MAPK aktivasyonunu engellediği ve anjiotensin aktivitesinde artışa rağmen nefropati gelişiminin engellendiği görülmüş (72). Çocuk ve adolesanlarda artmış plazma prorenin aktivitesinin diyabetik nefropati gelişimi için risk faktörü olduğu gözlenmiş (73,74). Renin ve prorenin ANGIİ'den bağımsız olarak intrasellüler MAPK aktivasyonunu tetiklerler. Dolaşımında yüksek prorenin bulunan farelerde yüksek kan basıncı olmamasına rağmen vasküler hasar ve diyabetik renal komplikasyonlar geliştiği görülmüştür (75, 76).

1.1.2.7. Büyüme faktörleri

1.1.2.7.1. Transforming Büyüme Faktörü- β 1

Transforming Büyüme Faktörü - β hücre proliferasyonunu, ekstrasellüler matriks proteinlerinin metabolizmasını düzenleyen ve hücreler arası haberleşmeden sorumlu karmaşık bir sistemin çok fonksiyonlu proteinidir. Üç isoform halde bulunur TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 ve bunlardan TGF- β 1 en iyi karakterize olan ve büyük oranda böbrekte bulunan isoformdur. Glomerül ve proximal tübül hücreleri TGF- β 1 üretirler ve tüm tip I ve tip II TGF- β reseptörlerini eksprese ederler (77, 78).

In vitro, hem glomerular mesangial hücreler hem de tübüler epitelial hücreler TGF- β 1'e cevap olarak kollajen, fibronektin ve laminin sentezini artırır. In vivo, sağlıklı memelilerde TGF- β 1 glomeruloskleroz ve proteinüriyi indükler (79-81).

Diyabetik farede TGF- β 1 blokajı önemli ölçüde tip IV kollajen ve fibronektini azaltır, glomerül hipertrofisini, glomeruloskleroza ve renal yetmezliği önler (82, 83).

1.1.2.7.2. Bağ dokusu Büyüme Faktörü (CTGF)

Konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) birçok sklerotik durumda fazlaca bulunan yeni bir siktokindir (84). CTGF normal böbrekte minimal seviyede iken, insan ve deneysel diyabetik nefropatide mesangiumda önemli ölçüde indüklenir. (85, 86). Mezengial matriks genişlemesi ve glomeruloskleroz patogenezinin önemli bir faktörüdür (87).

1.1.2.7.3. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)

İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü -1 büyüme hormonu regülasyonu altında bir spesifik reseptöre (IGF-1) bağlanan potent mitojenik bir polipeptiddir (88). Diyabetli hastalarda dolaşan IGF-1 seviyeleri normal ya da biraz azalmıştır (89). Deneysel çalışmalarda böbreğin IGF-1 içeriği artmıştır. IGF'nin Diyabetik böbrekte erken glomerüler bozuklukların patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (87).

1.1.2.7.4. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

Beş farklı izoformları olan homodimerik glikoproteinlerdir. Kompansatuar artış gerektiren hallerde Bowman kapsül epitelinden ve sağlıklı glomerüllerde podositlerden salınır. Vasküler permeabilite üzerinde etkilidir. Podositlerde ekspres edilen, glomerül geçirgenliğini arttıran ve glomerül hasarına yol açan VEGF diyabetik nefropati ve proteinüriden sorumlu tutulmaktadır. ANGII tarafından serbestleştirilir. ANGII reseptör blokerleri ile yapılan bir çalışmada diyabetik deneklerde VEGF gen ve protein ekspresyonunun hem de proteinürininin azaldığı gösterilmiş (87).

1.1.2.7.5. Epidermal büyüme faktörü (EGF)

Büyüme sürecini hızlandıran bu faktör distal tübüllerde sentezlenir ve idrar ile atılır. EGF diyabette renal hipertrofi nedenlerinden biri olarak kabul edilir (87).

1.1.2.7.6. Sitokinler

Patagonezde rol alan başlıca sitokinler interlökin 1 β (IL,1 β), interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), nükleer faktör- λ B (NF- λ B)'dir.

1.1.2.7.7. Oksidatif stres

Nefronun metabolizması sırasında oksijen radikalleri oluşmakta ve bunlar antioksidan enzimler tarafından dengede tutulmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri hücre zarı fosfolipidlerinin peroksidasyonu, proteinlerin oksidasyonu, renal vasokonstriksiyon ve DNA hasarında rol alırlar. Hiperglisemide çoğu mitokondri içinde oluşturulan oksijen radikalleri artmaktadır (42).

Metabolitik stres başlangıçta (erken faz), mitokondriyal hasara, biyoenerjik hücre fonksiyonda ilerleyici bozulmaya, azalmış ATP sentezine, daha sonraki kronik evrede (geç evreye) yol açacak aşırı miktarda mitokondriyal süperoksit üretimini teşvik eder (90) Ve hücre ölümü. Gelecekteki çalışmalar bu soruları ele alacak ve hücrelerin yeterli sayıda sağlıklı mitokondriyi koruyup korumadıklarını değerlendirecek ve bu da daha sonra enerji üretimi için yeterli substratı yakıp dengeli bir ROS seviyesini koruyabilecektir.

1.1.2.8. SGLT2 ve Böbrek Hastalığı

Zayıf glisemik kontrol ve hiperinsülinemi (en azından şeker hastalığının erken evresi sırasında) daha yüksek kan basıncına katkıda bulunduğu düşünülen (91) SGLT2 ekspresyonunu ve proksimal tübüler SGLT2 aracılı sodyum glikoz emilimini (92) yukarı düzeye sokar. SGLT2 inhibitörleri, son zamanlarda oral hipoglisemik ajanlar olarak geliştirilmiştir (93). SGLT2 antagonistleri, sodyuma bağlı enerji bağımlı glukoz proksimal boru şekilli reabsorpsiyonunu bloke eder, bu da diyabet kontrolü, kilo kaybı ve kan basıncında azalmada iyileşme sağlar. Son klinik araştırmalar SGLT2 inhibitörü empaglifozinin dramatik bir kardiyovasküler (94) ve reno-koruyucu (95) etkisini ortaya koymuştur.

Sodyum glikoz ko transporter2 inhibitörlerinin renal koruyucu etkilerini uyguladığı mekanizma şu an bilinmemektedir. Bir olasılık, böbrek hastalığındaki iyileşmenin, glomerüler kılcal damar basıncında bir azalmayı belirleyen başlıca bir

mekanizma olan tübüloglomerüler geribildirim aktivasyonuna sekonder olmasıdır (96).



Şekil 7. Önerilen SGLT2 İnhibisyonu-araçlı Renalkoruyucu mekanizmalar

SGLT2 inhibisyonu proksimal tübülün S1-S2 segmentinde sodyum glikoz ile birleşmiş glikoz tekrar emilimini bloke eder. Net sonuç ikincil kilo kaybı glisemik kontrolde düzelme kan basıncında azalma ve plazma hacminde azalma olmak üzere idrarda glikoz ve sodyum kaybıdır (Sonucusu özellikle renin-anjiyotensin aldosteron blokajı olan hastalarda görülür). Bu etkiler diyabetli hastalarda kardiyak ve böbrek koruma sağlar

Tamamlayıcı bir mekanizma, diyabette görülen artmış tübuler sodyum eşlenimli glikoz taşınımının inhibisyonunun, azaltılmış tübulointerstisyel hasar ve DN progresyonuyla sonuçlanabileceğidir (91). Diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin renin-anjiyotensin aldosteron önleyicileri ile kombinasyon halinde kullanımı, ACE2 ve anjiyotensin 1-7/1-9'ün upregülasyonu yoluyla bazı renoproteksiyona katkıda bulunabilir, bu da vazodilatör, antiproliferatif, anti-inflamatuvar ve antioksidatif stres etkisidir (97).

Diyabette SGLT2'nin artmış sentezlenmesinin ve aktivitesinin engellenmesi, AMPK'nın aktivasyonu ile paralellik kazanmıştır (98) ve olumlu bir renal sonucu destekleyebilir.

Bu 'renal mekanizmalara' paralel olarak, kan basıncının azaltılmasına eşlik eden natriürez ve plazma hacmi daralması SGLT2 inhibitörleri için 'sistemik' renokoruyucu mekanizmalar olarak önerilmiştir (99) (Şekil 7).

1.1.3. Genetik

Diyabetik nefropatide genetiğin rolü olduğu bilinmekle birlikte hangi genler ile ilişkili olduğu net olarak bilinmemektedir. Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada proteinürisi olmayan ebeveynlerin diyabetli çocuklarında %14.3 nefropati saptanırken, bir ebeveyni albüminürik olan çocukların %22.9'unda, iki ebeveyn albüminürik ise %45.9 unda nefropati geliştiği görülmüştür. Yine ebeveynlerden birinde yüksek kreatinin değeri olan ailenin çocuklarında yüksek kreatinin görülme oranı %11.7 iken, normal kreatinin değerlerine sahip ebeveynlerin çocuklarında bu oranın %1.5 olduğu gözlenmiştir (100).

Diyabetik hastaların ne kadar kötü tedavi edilirse edilsinler, bir kısmında diyabetik nefropati görülmemesi genetik faktörlerin katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Daha çok üzerinde durulan genler ACE ve ANG II reseptör (AT2) gen bölgelerinin polimorfizmleridir. Hemodinamiyi etkileyen genetik faktörler (IGF-1 ve cyclin geni, kinin reseptör gen polimorfizmi, ACE gen polimorfizmi, AT2 geni, endotelin 1 ve endotelin 1 reseptörü geni, nitrik oksit sentetaz gen polimorfizmi, ANP geni), hiperglisemiyi etkileyen ve hipergliseminin etkilediği genetik faktörler (AGE reseptör geni, aldoz redüktaz kodlayan gen, büyüme faktörlerine ait genler, PKC kodlayan genler, sitokinler ile ilişkili genler), sellüler ve moleküler yapı değişikliği ile ilgili genetik faktörler (nefrin, megalin, kübinin genetiği, galektin 3 genetiği), lipid metabolizması, insülin direnci, oksidatif stres, koagülasyon sistemi ile ilişkili genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (87).

1.1.4. Patoloji

Böbrekteki patolojik değişiklikler mikroalbuminüri başlamadan ortaya çıkmaktadır. Diyabetik glomerüloskleroz, glomerüllerdeki izole bazal membran kalınlaşması, yaygın glomerüloskleroz ve nodüler glomerüloskleroza içerir. Glomerül bazal membran kalınlaşması diyabetik mikroangiopatinin erken lezyonudur.

1.1.5. Risk faktörleri (101)

Diyabetik nefropati için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

Hastalığın süresi: Hastalık süresi arttıkça diyabetik nefropati görülme oranı artar.

Hiperglisemi: Kötü glisemik kontrolü olan hastalarda diyabetik nefropati gelişimi daha olasıdır. Kontrollü klinik çalışmalar bu ilişkiyi göstermiştir.

Hiperlipidemi: Artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir dolayısı ile artmış diyabetik nefropati riski ile ilişkilidir.

Hipertansiyon: Prospektif çalışmalar hipertansiyon ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Diyabetin erken döneminde esansiyel hipertansiyon görülmesi glomerülosklerozu ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi hızlandırır.

İrk: Siyah ırkta, meksika kökenli amerikalılarda ve Pima yerlilerinde diyabetik nefropati sıklığı ve şiddeti beyaz ırka göre artmıştır.

Yaş: Diyabetin başlangıç yaşı ile ilişki tam olarak ortaya koyulmamıştır.

Genetik yatkınlık: Genetik yatkınlık diyabetik nefropatinin insidansı ve şiddeti için önemli bir etken olabilir.

Obezite: Diyabetik hastalarda obezitenin artmış kronik böbrek hastalığı riski ile birlikteliği bildirilmiştir. Ayrıca diyet ve kilo verme ile proteinüride azalma ve böbrek işlevinde düzelme olabilir.

Sigara: Sigara diyabetli hastalarda birçok yan etkiye sahiptir. Albüminüride artış, son dönem böbrek yetmezliği riskinde artış ve diyaliz başladığında azalan yaşam süresi bu etkilerden bazılarıdır.

1.1.6. Klinik

Diyabetik nefropati klinik seyri 5 evreden oluşur.

Evre 1- Hipertrofi ve Hiperfiltrasyon Dönemi

Böbrek ve glomerül büyüktür. Hiperglisemiye bağlı hiperfiltrasyon vardır. Hiperfiltrasyona bağlı glomerüler filtrasyon hızı artmıştır

Evre 2- Sessiz Dönem

Bazal membran kalınlaşması ve renal hipertrofi vardır. Normal sınırlarda albüminüri vardır.

Evre-3-Mikroalbüminüri Dönemi

Altı aylık bir süre içerisinde en az iki defa ölçümde albüminürinin 24 saatlik idrarda 30-299 mg/gün veya spot idrarda 30-299 ug/mg kreatinin aralığındaki değerlerde saptanması mikroalbüminüri olarak tanımlanır. Ağır egzersiz ve enfeksiyon gibi durumlarda mikroalbüminüri daha belirgin hale gelir. Bazal membran kalınlaşması ve mezengial genişleme vardır. GFH yüksek veya normaldir. Makrovasküler hastalıkların habercisidir. Hastaların %50'sinden fazlasında hipertansiyon vardır.

Evre-4-Makroalbüminüri Dönemi

Makroalbüminüri albüminürinin 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg/gün veya spot idrarda ≥ 300 ug/mg kreatinin olarak saptanmasıdır. Spot idrar tetkiklerinde proteinüri saptanabilir. Hastalığın seyri bu evreden sonra geri dönüşümsüz bir hal almıştır ve hipertansiyon artık hastalığın seyrinin bir parçasıdır. Artan proteinüri ile birlikte kontrolsüz hipertansiyon ve hiperglisemi varlığı hastalığın üremi evresine geçişini hızlandırır. Yaygın interkapiller glomerüloskleroz vardır. GFH azalmaya başlar.

Evre 5-Üremi Dönemi

En sık doktora başvuru evredir. Bu evrede proteinüri nefrotik düzeydedir. GFH hızla azalmaktadır ve ortalama 3 yıl içerisinde SDBY gelişmekte ve renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Belirgin glomerüloskleroz vardır.

1.1.7. Tedavi

1.1.7.1. Erken Dönem tedavisi

Diyabetin erken dönemlerinde mikroalbüminüri gelişmeden önce iyi glisemik kontrol çok önemlidir. DCCT tip 1 diyabetlilerde ortalama 6.5 yıl takipte, intensif tedavinin mikroalbüminüriyi %39, makroalbüminüriyi % 54 azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde tip 2 diyabetlilerde yapılan ve 9 yıllık takibi olan UKPDS çalışmasında, glisemik kontrol intensif tedavi grubunda mikroalbüminüriyi %24, makroalbüminüriyi % 33 azaltmıştır (37, 38).

Normotansif normoalbüminürik tip 2 diyabetli hastalarda, ACE inhibitörleri(ACEİ)'nin mikroalbümin üretimini geciktirdiği bildirilmiştir. ACEİ'ler ve ARB'ler ile yapılan çalışmalar her iki ilacın da hem proteinüri hem de glomerüler

filtrasyon hızını azalttığını göstermektedir. Diyabetik hastalarda bu ilaçlar önerilmektedir.

1.1.7.2. Geç Dönem Tedavisi

Öncelikli tedavinin hedefi glisemik kontroldür. Diğer bir hedef kan basıncı kontrolüdür. Kan basıncının azaltılması ile glomerüler basıncın azaltılması tedavinin amacıdır. Diyetle protein kısıtlaması mikroalbuminüride 0.8-1.0 g/kg/gün, makroalbuminüride <0.8 g/kg/gün önerilir (102). Lipid kontrolü hem renal hem de kardiyovasküler komplikasyonlar açısından önemlidir. Son dönem böbrek yetmezliği yaklaştıkça yaklaşım nondiyabetik üremik hastalardaki gibi olmalıdır. SDBY tedavi alternatifleri hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek, pankreas ile böbrek transplantasyonudur.

1.1.7.3. Komplikasyonların Tedavisi

Bakteriüri ve pyelonefrit riski diyabetli hastalarda otonom mesane disfonksiyonu, bozulmuş organ perfüzyonu ve glukozüri nedeniyle artmıştır.

Papiller nekroz ve renal arter stenozu artmıştır. Kontrast maddelere bağlı nefrotoksisiteye duyarlılık artmıştır.

1.1.8. Homeostasis model assesment (HOMA)

Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testdir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan 3'er kan örneğinin ortalaması glikoz mmol/l, insülin mU/ml, C-peptit mmol/L birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarla beta hücre fonksiyonlarında azalma, insülin direnci hakkında bilgi verir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (103). Ayrıca HOMA yöntemi kronik böbrek yetmezliğinde de insülin rezistansını ölçmede geçerli bir yöntemdir (104). Bizim çalışmamızda da insülin direnci HOMA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

1.1.9. Betatrofin

Harward Üniversitesi'nden Douglas A.Melton'un grubu, dolaşımında karaciğer tarafından insulin dirençli durumlarda sekrete edilen dramatik olarak özellikle farelerde zamanla artmış fonksiyonel beta hücre kütesine yol açan beta hücre replikasyonunu sağlayan bir protein tanımlamışlardır. Bu faktörü betatrofin olarak adlandırmışlar ve molekülün diyabette rejeneratif tedavinin potansiyel bir adayı olduğunu destekleyen heyecan verici özelliklerinden bahsetmişlerdir (105). Anjiyopoetin benzeri protein familyasının (ANGPTL) bir üyesi olan Betatrofin, aynı zamanda ANGPTL8, lipasin, RIFL (yeniden beslemeyle indüklenen yağ ve karaciğer) ve hepatoselüler karsinoma ile ilişkili protein TD26 olarak bilinir (106-108). Betatrofin insanlarda ağırlıklı olarak karaciğerde üretilmekte olup, daha az miktarda yağ dokusunda üretilmektedir. Farelerde, betatrofinin beta-hücre fonksiyonunu ve glikoz toleransını belirgin şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir (105) ve betatrofin ile insülin direnci (IR) arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar vardır (109). Tip 2 diyabet (T2D), obezite ve gestasyonel diabetes mellitusta betatrofin konsantrasyonları artmış olarak bulunmuştur (110-116). Betatrofin pankreas beta hücrelerinin çoğalmasını uyarıp beta hücre kitlesinin artışı ve insülin direncini geliştiren hayvan modelinden glikoz toleransında artışa yol açmaktadır. Erken başlangıçlı tip 2 diabetes mellitusta da betatrofin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (105-108, 117).

Çalışmalar fare ve insan adacıklarında sistemik hepatosit-kökenli büyüme faktörlerinin beta hücresi proliferasyonunu arttırdığını göstermiştir. Bu, insülin direncine yanıt olarak adaptif beta hücre büyümesinde bir karaciğer-pankreas arası eksenini desteklemektedir (118, 119).

Yi ve ark. (105) yakın zamanda, primer olarak karaciğer ve yağ dokusunda eksprese edilen ve pankreatik beta hücre proliferasyon hızında 17 kat artışa neden olan yeni bir hormon betatrofini tanımlamıştır. İnsülin direncinin farmakolojik ve genetik fare modellerinde, betatrofinin aşırı hepatik ekspresyonu, glukoz homeostazı üzerindeki faydaları ile beta hücre proliferasyon hızında, adacık boyutunda ve insülin içeriğinde artışa neden olmaktadır. Betatrofin, insülin direncine yanıt olarak kompensatuar beta hücre büyümesi lehine bir sinyal molekülü olarak ortaya çıkmıştır (105, 120). Çalışmalar, morbid obezite ve Tip 2 diabetes mellitus yüksek riskli

kohortlarda betatrofin düzeylerinin anlamlı ölçüde aterojenik lipid profili ile ilişkili olduğunu göstermiştir (114, 121). Hepatik çok düşük yoğunluklu lipoprotein salgılanmasının düzenlenmesini içeren disfonksiyonel lipid metabolizması yanı sıra değiştirilmiş lipoprotein lipaz aktivitesinde rol oynadığına inanılmaktadır (122, 123). Betatrofin ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) arasındaki ilişkinin irdelendiği bir çalışmada ratlarda ve insanlarda NAFLD statusu ile betatrofin düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada obezite, karaciğer enzim profili ve glisemik indeks ile de pozitif korelasyon saptanmıştır (124).

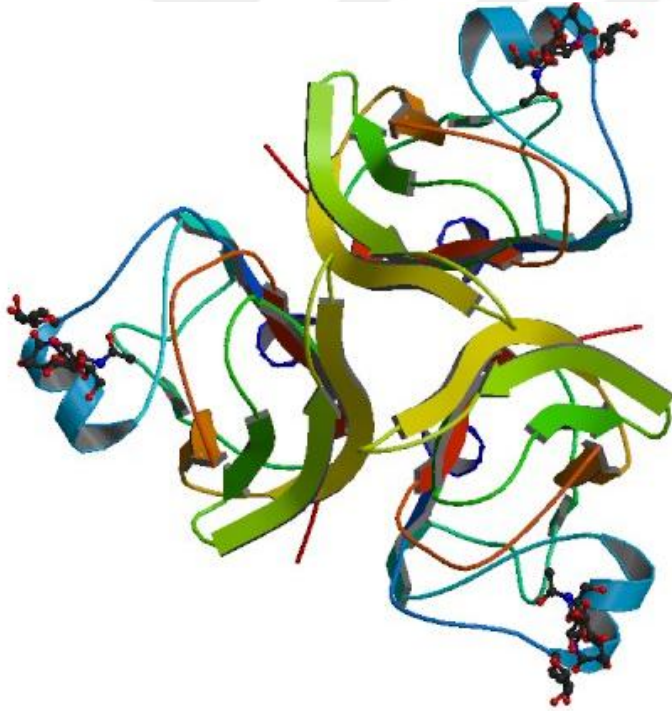
Tip 2 diyabetli hastalarda dolaşımdaki betatrofin düzeyinin irdelendiği bir başka çalışmada ise diyabetik nefropatideki bir belirteç olan albüminüri değerlendirilmiş olup; hastalardaki albüminüri şiddeti arttıkça serum betatrofin düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca diyabetin süresi ve vücut kitle indeksi ile betatrofin düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (125).

Tip 1 ve tip 2 diyabette (114, 126) hipertrigliseridemide (127) serum betatrofin düzeyinin yükseldiğini gösteren yayınların sayısı artmaktadır. Bu duruma karşıt olarak tip 2 diyabette betatrofin düzeyinin düştüğünü gösteren yayınlar da mevcuttur (128).

1.1.10. Serebellin

Slemmon ve ark. (129) 1984 yılında sıçan serebellumundan iki polipeptiti izole ettiler. Tanımlanan heksadekapeptitlerden biri serebellin (CER) iken N-terminal kesikli versiyonu, des-Ser1-serebellin, des-serebellin (desCER) olarak adlandırılmıştır. Genel olarak, desCER'nin CER'in belirgin bir metaboliti olduğu ve bunların oluşumunun serin aminopeptidaz tarafından katalize edildiği kabul edilmiştir (129-131). CER, preserebellin1 (preCER) adı verilen daha geniş bir öncüden türemiştir. Şu anda dört tane preserebellin bilinmektedir. CER1 başlangıçta tarif edilen insan preserebelline (132) homologken, Wada ve Ohtani (133) ve Kavety ve arkadaşları tarafından tanımlanan CER2 sıçan ve fare cinsi serebellin benzeri proteinler ile homologdur (134). CER3, CER1'e (135) spesifik olarak bağlanırken, CER4 farede (NCBI erişim numarası NM_175631) ve yakın zamanda insanda (NM_080617) tanımlanmıştır. Preserebellin genleri farklı kromozomlarda bulunur ve

ilgili proteinleri oldukça korunur (134, 136, 137). Önceki bulgular, CER4'ün CER alt ailesinin prototipi olabileceğini düşündürmektedir. CER'in tüm alt ailesi, atipik çözünebilir kolajenler ailesine (VII ve X tipi) (138, 139) aynı zamanda C1q bileşen kompleksinin A, B ve C alt ünitelerine yüksek homoloji sergilemektedir (140,141). Böylece CERler, salgılanan proteinlerin C1q/TNF süper ailesine aittir ve bu, biyolojik açıdan aktif moleküllerin olduğunu göstermektedir. Hücrelerden en az 3 CER salgılanır (142). İn vitro koşullarda, tüm CERler, homomerik değil aynı zamanda heteromerik kompleksleri de oluşturur ve sinaps gelişimini ve sinaptik plastisiteyi düzenler (137). Bu transnöronal düzenleyici fonksiyonun CER1'den hücre dışı bölmede serbest bırakılabilen CER ile de ilişkili olup olmadığı belirlenecek şekilde kalmıştır. Şimdiye kadar ne CER ne de CERlerin reseptörleri tespit edilmedi. Bununla birlikte, CERlerin komplekslerinin bir membran reseptörleri ile etkileşime girebileceği ve hücre içi transdüksiyon kaskatlarını aktive edebileceği öne sürülmüştür (136).



Şekil 8. Rat serebellinin - 1 in kristal yapısı (143)

Merkezi sinir sistemide CER' in fonksiyonel çalışmaları, bu peptitlerin, sinyal molekülleri olarak davrandığına ve pre- ve postsinaptik yapıların muhafaza edilmesinde ve gelişiminde ve çeşitli beyin bölgelerinde sinaptik plastisitenin oluşturulmasında önemli rol oynadığına dair kanıtlar sağlamıştır (132, 137, 144).

Yapılan çalışmalarda spinal kordun dorsal boynuzunda serebellin prekürsör protein eksprese edildiği tespit edilmiştir. Ventral boynuz ile karşılaştırıldığında dorsal kökte daha belirgin tutulum olduğu gözlemlenmiştir. Aynı şekilde bu bölgede yer alan serebellinin nosiseptif duyuda görev aldığı tespit edilmiştir (145). Yapılan bir başka araştırmada ise serebellin 4'ün hipokampal nöronal hücrelerde amiloid B ilişkili hücre toksisitesine engel olduğunu göstermiştir. Amiloid B'nin Alzheimer gelişiminde rol aldığı gerçeği düşünülürse serebellin 4'ün Alzheimer tedavisinde umut vaat ettiği düşünülmektedir (146).

Santral sinir sisteminde CER1 ve CER2 ekspresyonu yaygınken, CER3 ve CER4 serebellar granüler hücreler ve bazı talamik çekirdekler ile sınırlıdır (135, 147). CERler ve CER, ekstra serebral dokularda da bulunmakta ve son veriler, diğerlerinin yanı sıra nöroendokrin işlevin düzenlenmesindeki rolüne işaret etmektedir. Endokrin bezlerde preCER ile ilişkili genlerin ve CER polipeptitlerinin ekspresyonu hakkında veriler kıtadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda, test edilen tüm endokrin bezlerde; Hipotalamus, anterior hipofiz, tiroid, adrenal korteks, testis, yumurtalık ve pankreatik adacıklar, CER1 ve CER3 mRNA'larının varlığını ortaya çıkarmıştır. CER2 geninin ekspresyonu, sadece pozitif kontrol organı olarak incelenen hipotalamusta, ön pitüiter ve adrenal kortekste ve serebral kortekste gösterildi. Aksine, CER4 geninin ifadesi yalnızca serebral kortekste bulundu. Cp1R1 geninin en yüksek ekspresyonu QPCR'yi kullanarak hipotalamus ve pankreas adacıklarında, ön hipofizde ve tiroidde biraz düşük, adrenal korteks, testis ve yumurtalıkta en düşük ekspresyon gösterdi. Genel olarak, CER3 geni, pankreatik adacıklardaki en yüksek seviyeye ve hipotalamusta biraz daha düşük bir seviyede ekspresyon modeli sergilemiştir. CER2 gen ekspresyonu hipotalamusta yüksek, ön pitüiterde düşük, adrenal kortekste çok düşük. Genellikle, CER1 protein ekspresyonu CER1 mRNA'ya benzerdi. Bu bulgular, sadece serebellumda değil, aynı zamanda endokrin sistemde CER ile ilgili peptitlerin olası fizyolojik rollerini ileri sürmektedir. Bununla birlikte, endokrin sistemin modülatörleri olarak spesifik rolleri daha fazla araştırmayı gerektirir.

Ancak, günümüzde hangi reseptörün primer olarak serebellin ile etkileşime girdiği ve ana intrasellüler sinyal kaskadının ne olduğu bilinmemektedir. Glutamat reseptörü $\delta 2$ ve adinopektin reseptörünün serebellinin fizyolojik etkilerine aracılık

ettiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, bu hipotezi destekleyen inandırıcı kanıtlar hala yetersizdir. Nöreksinlere presinaptik alanda bağlanan serebellin 1 ve 2, postsinaptik alanda glutamate reseptörlerine (GluR δ 1) etki ederek transsinaptik etki gösterir. Serebellum ve striatumda da tespit edilen serebellinlerin kantifikasyonundaki zorluklar henüz aşılamamıştır (148-150).

Ne ekspresyon modeli ne de periferik dokularda serebellinin fonksiyonu iyi tanımlanmıştır. RNA'da CER ekspresyonu ve periferik dokularda protein seviyeleri hipofiz, kalp, böbrek, mide, böbrek üstü bezleri yanı sıra feokromositoma, kortizol üreten adrenokortikal adenom, ganglionöroblastom ve nöroblastomlar gibi tümörlerde de gösterilmiştir (130, 151). Burnet ve ark. (130) fare pankreasında CER benzeri immünoaktivite bildirmiştir. Ancak bu dokudaki CER ekspresyonunun fonksiyonel anlamı bilinmemektedir.

Periferik dokuların fonksiyonlarının düzenlenmesinde CER'in rolünü değerlendiren yalnızca birkaç çalışma vardır. Albertin ve ark. CER'in norepinefrin, aldosteron ve kortizol / kortikosteron sekresyonunu arttırabileceğini göstermiştir (152). Ek olarak, CER adrenokortikal hücrelerin çoğalmasını kolaylaştırabilmiştir (152-157). Bu etkilere, adenilat siklaz/protein kinaz A'ya bağımlı yolağın aracılık ettiği ortaya çıkmıştır.

Strowski ve ark. (158) endokrin fare pankreasında CER1 ve CER3'ün ekspresyonu yanı sıra CER- immünoaktivitesini ilk defa göstermişler. Ek olarak, CER'in in vivo ve in vitro insülinostatik aktivite gösterdiğine dair kanıt elde etmişler. Son olarak, CAMP- ve kalsiyuma bağımlı yolakların CER tarafından negatif yönde regüle edildiğini ve buna bağılı olarak insülin plazma seviyesininin azaldığını göstermişler.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya kronik böbrek yetersizliği gelişen ya da gelişmeyen 50 diyabetik nefropati hastası ile Tip1 ya da Tip2DM li nefropati gelişmemiş 50 hasta ve 50 tane sağlıklı kişilerden oluşan bireyler dahil edildi. Hastalardan kan ve idrar örneği proteaz inhibitörünü içeren (aprotinin) tüplere alındı, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri kayıt edildi.

2.2. Laboratuvar İncelemeleri

Biyokimyasal incelemeler için aprotininli tüplere alınan kanlar 3500-4000 rpm 5-10 dakika santrifuj edildikten sonra eppendorf tüplere alınarak çalışmaya kadar -80 santigrat derecede saklandı. Serum glukozu (mg/dL), kreatinin (mg/dL) insülin (uIU/mL), düşük dansiteli kolesterol (LDL- kolesterol) (mg/dL), trigliserid (mg/dL) düzeyleri Abbott Aeroset (Sentinel Diagnostic, Milano, Italy) otoanalizörde Abbott marka (Sentinel Diagnostic Milano, Italy) ticari kitlerle otomatik olarak çalışıldı. Proteinüriyi hesaplamak için spot idrar örneği alındı. Protein (mg) /kreatinin (gr) oranıyla 24 saatlik proteinüri hesaplandı. eGFR, CKD-EPI yöntemiyle hesaplandı. $eGFR = 141 \times \min(Scr/k, 1)^a \times \max(Scr/k, 1) - 1.209 \times 0.993^{Yaş} \times 1.018 [Kadın] \times 1.159 [Siyah ırk]$ formülü kullanıldı (Scr=serum kreatinin, k=kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9, a= kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411. min=Scr/k minimumu ya da 1, max=Scr/k maksimumu ya da 1).

Hastaların serum ve idrarında CER1 (Cerebellin 1) düzeyleri, (Human CER1; Katalog no: E-EL-H4192 ELABSCİENCE Biotechnology Inc., USA), ANGPTL8 (Angiopietin Like Protein 8) düzeyleri ise (Human ANGPTL8; Katalog no: EEL-H2206 ELABSCİENCE Biotechnology Inc., USA) Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Kitlerin idrarda serebellin ve betatrofin düzeylerini doğru olarak ölçüp ölçmediği ise Aydın tarafından yayınlanan metoda göre test edildi (159). Hastaların insülin direnci HOMA skoruyla hesaplandı. $HOMA-IR = \frac{Açlık\ Glikoz(mg/dL) \times Açlık\ İnsülin(uIU/mL)}{405}$ formülü kullanıldı.

2.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler IBM-SSPS 22 bilgisayar programları student t testi ve paired t testleri kullanarak analiz edildi. $p < 0.05$ degeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada sürekli değişkenler betimleyici istatistik olarak medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle birlikte verildi.



3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya kby gelişen yada gelişmeyen 50 diyabetik nefropati hastası ile Tip1 yada Tip2 DM li nefropati gelişmemiş 50 hasta ve 50 tane sağlıklı kişilerden oluşan bireyler dahil edildi.

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri

	Diyabetik Nefropati	Diyabetes Mellitus	Sağlıklı Kontrol
Yaş (min-max)	61 (31-89)	57 (42-78)	43 (18-83)
Cinsiyet (K/E)	26/24	29/21	30/20

Tablo 3. Grupların biyokimyasal özellikleri ve verilerin karşılaştırılması

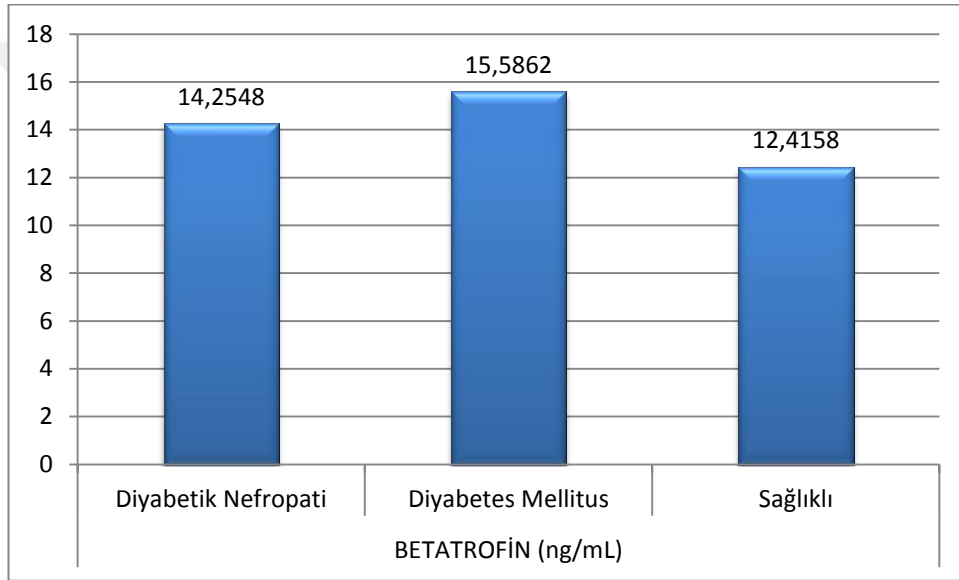
	Diyabetik nefropati	Diyabetes mellitus	Sağlıklı kontrol
AKŞ (min-max) (mg/dL)	157 (65-316)	159 (97-312)	98 (74-300)
LDL (min-max) (mg/dL)	120,3 (53-185)	143,9 (54-268)	135,8 (61-212)
TG (min-max) (mg/dL)	162,2 (59-280)	181,2 (68-446)	136,4 (55-357)
İnsülin (min-max) (uIL/ml)	17,8 (2,9-72,8)	17,1 (1,5-62)	8,7 (5,9-15,9)
Kreatinin (min-max) (mg/dL)	2,25 (0,71-6,38)	0,82 (0,49-1,39)	0,69 (0,39-1,27)
Proteinüri (min-max) (mg/gün)	3141 (52-14070)	41 (10-340)	14 (8-50)
eGFR (min-max) (mL/dk.)	40,78 (8,14-100)	90,7 (53,85-100)	97,83 (52,27-100)

AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein Tg: Trigliserid eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Diyabetik nefropatili hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AKŞ, kreatinin, proteinüri, eGFR ve insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,005$). LDL ve TG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Diyabetes mellituslu gruba karşılaştırıldığında kreatinin, proteinüri ve eGFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,005$). AKŞ, LDL, TG ve insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$). Diyabetes mellituslu hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AKŞ ve insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). LDL, TG, kreatinin, proteinüri ve eGFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

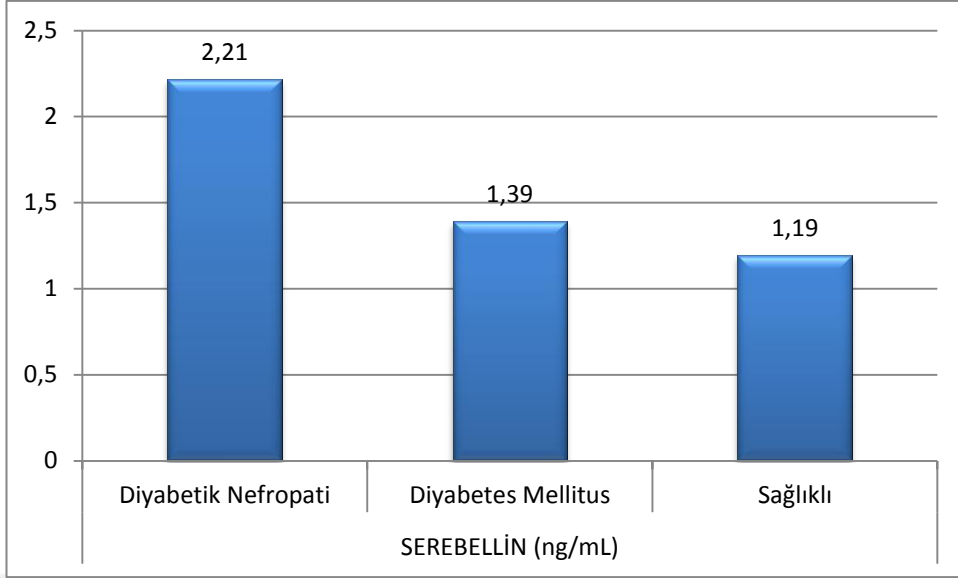
Tablo 4. Hastaların serumunda betatrofin, serebellin ve Homa_IR ortalama değerleri

	Kan	Ort	Std. sap	Min	Max	P
BETATROFİN (ng/mL)	Diyabetik Nefropati	14,2548	1,8437	1,66	15,21	0,00
	Diyabetes Mellitus	15,5862	0,93361	11,47	16,88	
	Sağlıklı	12,4158	1,57332	6,17	14,94	
SEREBELLİN (ng/mL)	Diyabetik Nefropati	2,2165	3,70534	0	18,22	0,140
	Diyabetes Mellitus	1,3906	1,61908	0	9,33	
	Sağlıklı	1,1922	2,42982	0,01	16,97	
HOMA_IR	Diyabetik Nefropati	10,6916	26,8995	0,78	192,5	0,029
	Diyabetes Mellitus	8,0838	8,85228	0,72	45,14	
	Sağlıklı	2,093	0,98483	0,87	6,1	



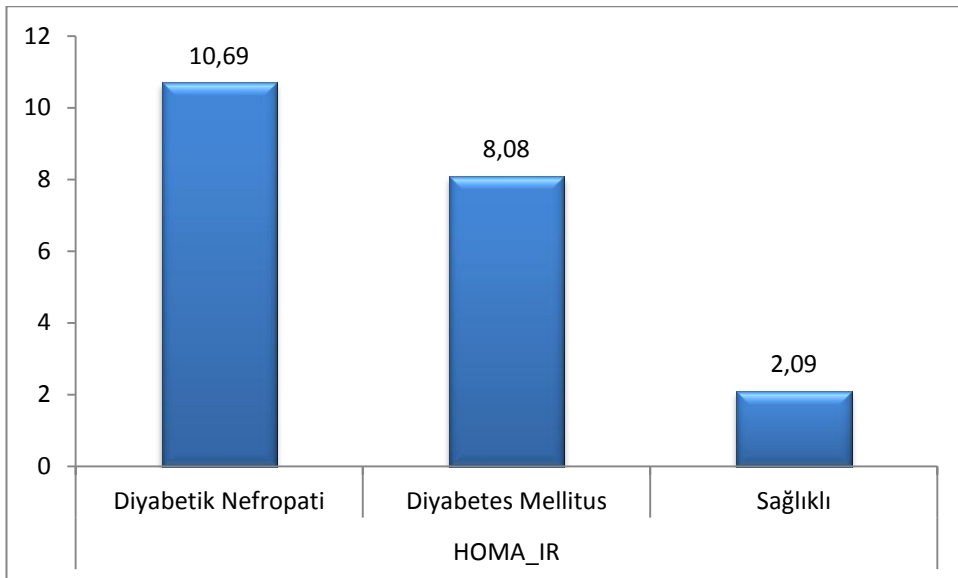
Şekil 9. Serum betatrofinin gruptaki düzeyini gösteren grafik

Serum betatrofin düzeyi diyabetik nefropatili hastalarla, sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında artmış bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla karşılaştırıldığında azalmış bulundu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde betatrofin düzeyi artmış bulundu ($p<0,005$) (Şekil 9).



Şekil 10. Serum serebellinin gruplardaki düzeyini gösteren grafik

Serum serebellin düzeyi diyabetik nefropatili hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serebellin düzeyi artmış olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla karşılaştırıldığında serebellin artmış olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serebellin düzeyi artmış bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Şekil 10).

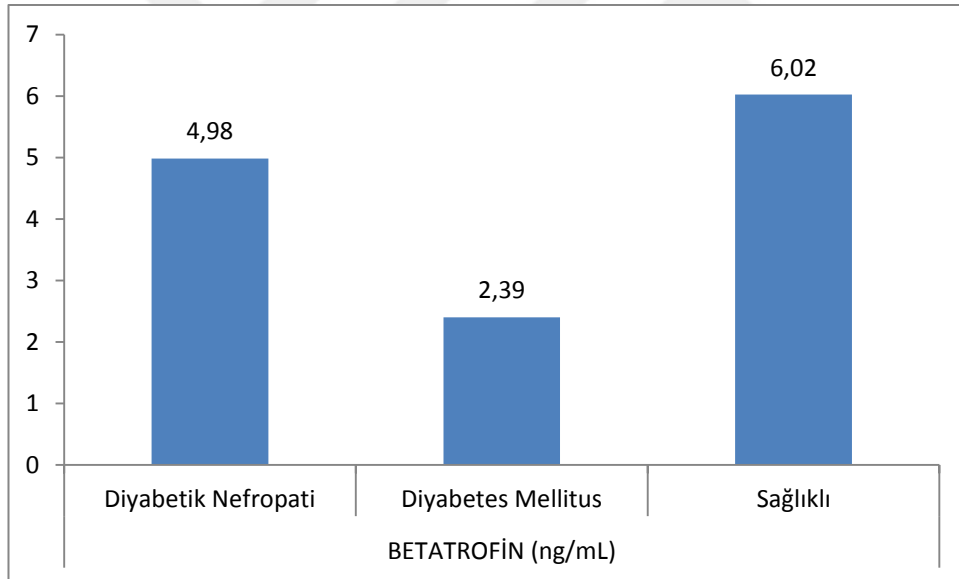


Şekil 11. Homa_IR değerinin gruplardaki düzeyini gösteren grafik

Diyabetik nefropatili hastalar sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında insülin direnci artmış bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında da insülin direnci istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde artmış bulundu ($p<0,05$). Diyabetik nefropatili grupla diyabetes mellituslu grup karşılaştırıldığında insülin direnci daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 11).

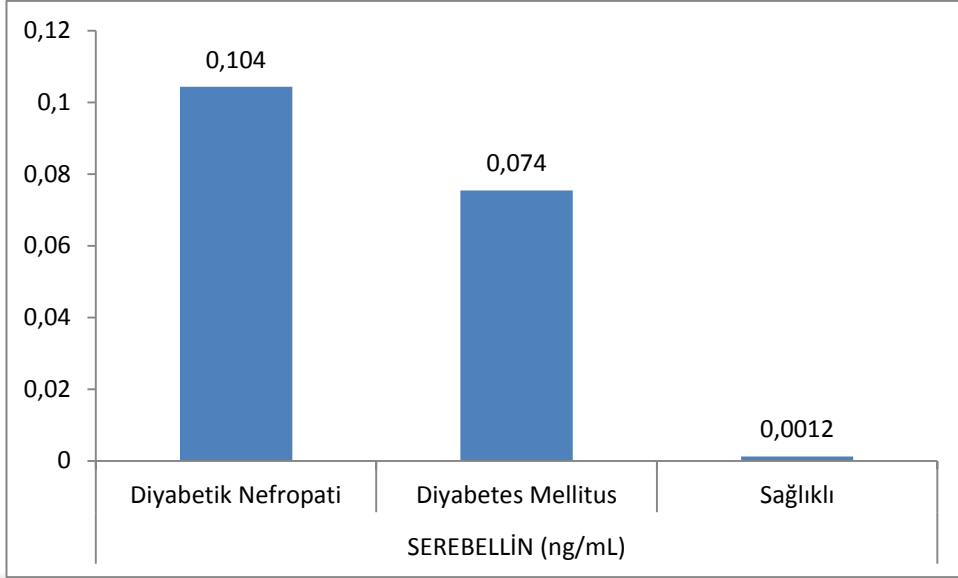
Tablo 5. Hastaların idrarında betatrofin ve serebellin ortalama değerleri

	İdrar	Ort
BETATROFİN (ng/mL)	Diyabetik Nefropati	4,9832
	Diyabetes Mellitus	2,3987
	Sağlıklı	6,0234
SEREBELLİN (ng/mL)	Diyabetik Nefropati	0,1043
	Diyabetes Mellitus	0,0754
	Sağlıklı	0,0012



Şekil 12. İdrar betatrofin seviyesinin grafiksel gösterimi

İdrar betatrofin seviyeleri diyabetik nefropatili hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında betatrofin seviyesi azalmış, ancak bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla karşılaştırıldığında betatrofin seviyesi artmış bulunmuştur, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,005$). Diyabetes mellituslu hastaların idrar betatrofin seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmış bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 12).



Şekil 13. İdrar serebellin seviyesinin grafiksel gösterimi

İdrar serebellin seviyeleri diyabetik nefropatili hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serebellin düzeyi artmış bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,005$). Diyabetes mellituslu hastalarla karşılaştırıldığında artmış olarak bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Diyabetes mellituslu hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serebellin seviyelerinde artış bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 13).

4. TARTIŞMA

Diyabetik nefropati 3-6 ay ara ile albuminürinin gösterilmesi ve diğer albuminüri yapan sebeplerin ekarte edilmesine dayanır. Amerika Birleşik Devletlerinde 1997 yılında son dönem böbrek yetmezliği tedavisine başlanan hastaların %42'sinde neden diabetes mellitus iken ülkemizde 1995-1999 yıllarında yeni saptanan kronik böbrek yetmezliği hastalarının %14-18'inde diyabetik nefropati vardır.

Türk nefroloji derneği kayıtlarında, 2004 yılında renal replasman tedavisi gören son dönem böbrek yetmezlikli olguların %21,3'ünün diyabetik nefropatili olduğu görülmektedir (14). Toplum çalışmalarında tip 2 diyabetli hastalarda nefropati prevalansının tanı sırasında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğu izlenmektedir (11). Bu çalışmamızda betatrofin ile serebellin adlı iki proteinin diyabetik nefropati hastalığının patofizyolojisindeki yerlerini, etkilerini, birbirleriyle olan ilişkilerini anlamlandırmaya ve insülin direnci ile olan ilişkilerini araştırmaya çalıştık.

Periferik dokuların fonksiyonlarının düzenlenmesinde CER'in rolünü değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Albertin ve ark. CER'in norepinefrin, aldosteron ve kortizol / kortikosteron sekresyonunu arttırabileceğini göstermiştir (152). Ek olarak, CER adrenokortikal hücrelerin çoğalmasını kolaylaştırabilmiştir (152-157). Bu etkilere, adenilat siklaz/protein kinaz A'ya bağımlı yolağın aracılık ettiği ortaya çıkmıştır.

Burnet ve ark. (130) fare pankreasında CER benzeri immünoreaktivite bildirmiştir, ancak bu dokudaki CER ekspresyonunun fonksiyonel anlamı bilinmemektedir.

Strowski ve ark. (158) endokrin fare pankreasında CER1 ve CER3'ün ekspresyonu yanı sıra CER- immünoreaktivitesini ilk defa göstermişler. Ek olarak, CER'in in vivo ve in vitro insülinostatik aktivite gösterdiğine dair kanıt elde etmişler. Son olarak, CAMP- ve kalsiyuma bağımlı yolakların CER tarafından negatif yönde regüle edildiğini ve buna bağlı olarak insülin plazma seviyesininin azaldığı gösterilmiş.

Rucinski ve ark. (157) CER ilişkili peptidlerin sadece serebellum ve MSS de değil aynı zamanda endokrin sistemde de fizyolojik rol oynayabileceğini

göstermiştir. Bununla birlikte, endokrin sistemin modülatörleri olarak spesifik rolleri daha fazla araştırmayı gerektirir.

Bizim çalışmamızda her iki hasta grubunda serebellin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum serebellin düzeyi diyabetik nefropatili hastalarda diyabetes mellituslu hastalarla karşılaştırıldığında artmış olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Diyabetik nefropatili hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serebellin düzeyi artmış olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Diyabetik nefropatili hastalarla sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında idrar serebellin düzeyi artmış bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,005$). İdrar serebellin seviyeleri diyabetik nefropatili hastalarda diyabetes mellituslu hastalara göre daha yüksek olarak bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sonuç olarak, serum ve idrar serebellin düzeyleri diyabetik nefropatili hastalarda kontrol gruplarına göre yüksek olarak tespit edildi. Strowski ve ark. (158) yaptığı çalışmada artan serebellin düzeylerinin insülin plazma seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmişti. Mevcut veriler ışığında serebellin düzeylerinin artmasının düşük olasılıklı da olsa diabetes mellitus ve buna paralel olarak diyabetik nefropati patofizyolojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Her iki hasta grubunda da yüksek olup, diyabetik nefropatili hastalarda nispeten daha yüksek olması renal klirensteki değişikliklerle de kısmen açıklanabilir. Mevcut literatür tarandığında diyabetik nefropati ile serebellin ilişkisini değerlendiren çalışma olmadığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek ve diyabetik nefropatideki spesifik rollerini ortaya koyabilmek için daha fazla araştırma yapmak gerekmektedir.

Douglas A. Melton ve ark. dolaşımda karaciğer tarafından insülin dirençli durumlarda sekrete edilen dramatik olarak özellikle farelerde zamanla artmış fonksiyonel beta hücre kütesine yol açan beta hücre replikasyonunu sağlayan bir protein tanımlamışlardır. Bu faktörü betatrofin olarak adlandırmışlardır ve molekülün diyabette rejeneratif tedavinin potansiyel bir adayı olduğunu destekleyen heyecan verici özelliklerinden bahsetmişlerdir (105). Betatrofin pankreas beta hücrelerinin çoğalmasını uyarıp beta hücre kitlesinin artmasını ve insülin direncini geliştiren hayvan modelinden glikoz toleransında artışa yol açmaktadır. Erken başlangıçlı tip

2 diabetes mellitusta betatrofin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (105-108, 116, 117).

Çalışmalar fare ve insan adacıklarında sistemik hepatosit kökenli büyüme faktörlerinin beta hücresi proliferasyonunu arttırdığını göstermiştir. Bu, insülin direncine yanıt olarak adaptif beta hücre büyümesinde bir karaciğer-pankreas arası eksenini desteklemektedir (118, 119).

Yi ve ark. (105) yakın zamanda, betatrofinin pankreatik beta hücre proliferasyon hızında 17 kat artışa neden olduğunu tanımlamıştır. İnsülin direncinin farmakolojik ve genetik fare modellerinde, betatrofinin aşırı hepatik ekspresyonu, glukoz homeostazı üzerindeki faydaları ile beta hücre proliferasyon hızında, adacık boyutunda ve insülin içeriğinde artışa neden olmaktadır. Wang ve ark. (160) yaptıkları çalışmada serum betatrofinin Tip2 DM hastalarında yükseldiğini ve diyabetik retinopati riskiyle pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonlarının da betatrofinle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok çalışma, diyabetli insanlarda betatrofin düzeylerini araştırdı (109, 113-115, 121, 128, 161) ancak sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda T2DM'li hastalarda artmış betatrofin bildirilirken bazılarında betatrofin düzeylerinde değişiklik olmadığı veya azaldığı bildirilmiştir. Zielińska ve ark. (162) yaptıkları çalışmada gebelik süresince betatrofin konsantrasyonlarının azaldığını göstermişler, Sonuçlar, betatrofinin gebelik sırasında beta-hücre kütesinin ve insülin direncinin genişlemesinde anlamlı bir rol oynamadığını önermektedir. Aynı çalışmada betatrofin ile HOMA-IR arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu veriler Abu-Farha ve ark.'nın sağlıklı katılımcıların büyük ölçekli bir araştırmasının sonuçları ile tutarlıdır (111). Literatürdeki kanıtlar, betatrofin insülin direnci ile ilişkili olduğu hipotezini giderek desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda serum betatrofin düzeyi diyabetik nefropatili hastalarla, tip1 yada tip2 dmli hastalarla karşılaştırıldığında azalmış bulundu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Diyabetik nefropatili hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında betatrofin düzeyi artmış bulundu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). İdrar betatrofin seviyeleri diyabetik nefropatili hastalarla diyabetes mellituslu hastalar karşılaştırıldığında betatrofin seviyesi artmış

bulunmuştur, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,005$). Diyabetik nefropatili hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında betatrofin seviyesinin azaldığı bulunmuştur, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu sonuçlar Yi ve ark. (105) yapmış olduğu erken başlangıçlı diyabette betatrofin seviyelerinin düştüğü çalışmayla aksi yönde korelasyon göstermektedir, bizim çalışmamızdaki bu artışın diyabette azalan beta hücre rezervine kompanseuar bir yanıt olarak diyabette ve diyabetik nefropatide yükseldiği düşünülmektedir. Wang ve ark. (160) yaptıkları serum betatrofininin Tip2 DM hastalarında yükseldiğini ve diyabetik retinopati riskiyle pozitif ilişkili olduğunu gösteren çalışmayla paralellik göstermektedir. Chen CC ve ark. (125) yapmış oldukları çalışmada diyabetik hastalarda albuminüri miktarı arttıkça betatrofin seviyesinin arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla paralel şekilde diyabetik nefropatili hastalarda betatrofin seviyesi yükselmiştir. Bu da betatrofinin diyabetik nefropati gelişiminde rol alan yeni bir endokrin regülatör olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda Hastaların insülin direnci HOMA-IR skoruyla hesaplandı. İnsülin direnci istatistiksel olarak anlamlı artmış bulundu ($p<0,05$). Bu sonuçlar Zielińska ve ark. (162) ve Abu-Farha ve ark.'nın (111) büyük ölçekli araştırmasının sonuçlarında olduğu gibi betatrofin ile HOMA-IR arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Literatürdeki kanıtlar, betatrofin IR ile ilişkili olduğu hipotezini giderek desteklemektedir. Literatürde betatrofin seviyesinin diyabetli hastalarda azaldığını ve beta hücre genişlemesinde betatrofinin rolünün olmadığını öneren çalışmalar mevcuttur (109, 113-115, 121,128, 161, 162). Bu konudaki çelişkili veriler betatrofin düzeyini etkileyen başka faktörlerin de olduğunu ve yaptığımız ve yapılan diğer çalışmalarda bu faktörlerin etkisinin ekarte edilememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Mevcut veriler ışığında bizim çalışmamızdaki diyabetik nefropatideki betatrofin artışının beta hücre kütleindeki artıştan daha çok artan insülin direncinin bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak elde edilen verilere bakıldığında diyabetik nefropatili hastalarda serebellin betatrofin düzeyleri ve HOMA-IR skoru artmaktaydı. Her iki molekülün diyabetik nefropati hastalığının ve insülin direncinin patofizyolojisinde rol alabileceği düşünüldü. Diyabetik nefropatideki spesik rollerini ortaya koymak içinse daha kapsamlı ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. World Health Organization Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Classification of Diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
2. Alvin CP. Diabetes Mellitus; Anthony SF, Eugene B, Dennis LK, Stephen LH, Dan LL (editors), Harrison's Principles of Internal Medicine, 2008; 17: 2109-2138.
3. Inzucchi SE, Sherwin RS, Diabetes Mellitus; Goldman L, Ausiello DA (editors), Cecil Medicine, 23. Baskı, 2010; 23: 887-891.
4. Longo DL, Fauci, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed: McGraw-Hill, 2011: 24-32.
5. Federation ID. 2013. (<http://www.idf.org>). Erişim tarihi: 02.01.2017
6. Prevention CFDC. 2013. (<http://www.cdc.gov>) Erişim tarihi: 02.01.2017
7. TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması 2010. (www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf) Erişim tarihi: 08.02.2017
8. Goldman DA, Schafer AI. Cecil Medicine. 23. Baskı. Elsevier & Saunders; 2010.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, 2015: 22.
10. Expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.
11. İmamoğlu Ş. Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem, Diabetes Mellitus 2009 3. Baskı, Deomed 2009: 395-411.
12. Habermann TM, Gosh AK (eds). Mayo Clinic Internal Medicine Concise Textbook, 2007: 576-577.
13. Süleymanlar G, Erek E, Serdengeçti K. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2004: 1-7

14. Altınparmak MR, Apaydın S. Diabetik nefropati. Yenigün M, Altuntaş Y (editörler), Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 337-402.
15. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet 1998; 352: 837–853.
16. UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39) BMJ 1998; 317: 713–720.
17. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) BMJ 1998; 317: 703–713.
18. San A, Gök H. Diyabet ve Böbrek. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bülteni Türkiye Klinikleri Dergisi 1984; 4: 21-29.
19. San A, Tonbul Z. Diyabetik Nefropati ve Evreleri Üzerine 102 Vakanın Retrospektif Değerlendirilmesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bülteni 1987; 4: 11-14.
20. San A. Diyabetik Nefropati ve Evreleri, II. Baskı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kronik Böbrek Hastalıkları Tedavi Vakfı Yay, 1987: 10-12.
21. San A (Editör). Renaliz, Dünya Böbrek Günü Özel Sayısı 2010; 36: 6-14.
22. Tonbul Z, San A, Bakan E, Yiğitoğlu MR. The comparison of type-I and type- II diabetics with respect of nephropathy and the importance of microalbuminuria. XXVII th. Vienna, Austria: Congress of the European Dialysis and the Transplant Association, 1990: 5-8.
23. Tonbul HZ, San A, Selçuk Y, Onuk MD, Tekin SB. The prevalence of microalbuminuria in patients with Type-I and Type-II diabetes. The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK), Nature-Turkish Journal of Medical Sciences 1993; 17: 301-306.
24. Gnudi L. The patient with diabetes mellitus. Turner NN (eds), Oxford Textbook of Clinical Nephrology Oxford University Press, 2016: 1199–1247.

25. Benzing, T. Signaling at the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1382–1391.
26. Zhu J, Sun N, Aoudjit L, Li H, Kawachi H, Lemay S, Takano T. Nephrin mediates actin reorganization via phosphoinositide 3-kinase in podocytes. *Kidney Int* 2008; 73: 556–566.
27. Gnudi L, Benedetti S, Woolf AS, Long DA. Vascular growth factors play critical roles in kidney glomeruli. *Clin Sci (Lond)* 2015; 129: 1225–1236.
28. Salmon AH, Ferguson JK, Burford JL, Gevorgyan H, Nakano D, Harper SJ, et al. Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1339–1350.
29. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219–226.
30. Henry M, Kronenberg SM, Kenneth S, Polonsky P, Reed L. *Williams Textbook of Endocrinology*: Saunders, 1936: 166-182.
31. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 245-249.
32. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. *Diabetic medicine: J Br Diabetic Ass* 1999; 16: 918-925.
33. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1995; 332: 1251-1255.
34. Lee CS, Mauer SM, Brown DM, Sutherland DE, Michael AF, Najarian JS. Renal transplantation in diabetes mellitus in rats. *Journal Exp Med* 1974; 139: 793-800.
35. Mauer SM, Steffes MW, Sutherland DE, Najarian S, Michael AF, Brown DM. Studies of the rate of regression of the glomerular lesions in diabetic rats treated with pancreatic islet transplantation. *Diabetes* 1975; 24: 280-285.

36. Rasch R. Prevention of diabetic glomerulopathy in streptozotocin diabetic rats by insulin treatment. Albumin excretion. *Diabetologia* 1980;18: 413-416.
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
38. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329: 977-986.
39. Kahn CR, George GCW, King L, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14.edt. Medicine & Health Sciences, 2010.
40. Makino H, Shikata K, Hironaka K, Kushiro M, Yamasaki Y, Sugimoto H, et al. Ultrastructure of nonenzymatically glycosylated mesangial matrix in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 517-526.
41. Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D, Clarke B, Jerums G. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozocin-induced diabetic rat. *Diabetes* 1991; 40: 1328-1334.
42. İliçin G, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları 3. Baskı*, Güneş Kitabevi, 2012: 48-56.
43. Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int* 2002; 62: 963-970.
44. Karalliedde J, Gnuoli L. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 206-213.
45. Sasson AN, Cherney DZ. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease. *World J Diabetes* 2012; 3: 1-6.

46. Gnudi L, Thomas SM, Viberti G. Mechanical forces in diabetic kidney disease: a trigger for impaired glucose metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2226–2232.
47. Trevisan R, Bruttomesso D, Vedovato M, Brocco S, Pianta A, Mazzon C, et al. Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin II is associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1998; 47: 1347–1353.
48. Vedovato M, Lepore G, Coracina A, Dodesini AR, Jori E, Tiengo A, et al. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in Type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia* 2004; 47: 300–303.
49. Coward RJ, Welsh GI, Yang J, Tasman C, Lennon R, Koziell A. The human glomerular podocyte is a novel target for insulin action. *Diabetes* 1999; 54: 3095–3102.
50. Butlen D, Vadrot S, Roseau S, Morel F. Insulin receptors along the rat nephron: [125I] insulin binding in microdissected glomeruli and tubules. *Pflugers Arch* 1988; 412: 604–612.
51. Tiwari S, Sharma N, Gill PS, Igarashi P, Kahn CR, Wade JB, Ecelbarger CM. Impaired sodium excretion and increased blood pressure in mice with targeted deletion of renal epithelial insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 6469–6474.
52. Lay A, Coward RJ. Recent advances in our understanding of insulin signalling to the podocyte. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1127–1133.
53. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, Jeansson M, Maezawa Y, Lennon R, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab* 2010; 12: 329–340.
54. Tiwari S, Singh RS, Li L, Tsukerman S, Godbole M, Pandey G, Ecelbarger CM. Deletion of the insulin receptor in the proximal tubule promotes hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1209–1214.
55. Li L, Garikepati RM, Tsukerman S, Kohan D, Wade JB, Tiwari S, Ecelbarger CM. Reduced ENaC activity and blood pressure in mice with genetic knockout of the

insulin receptor in the renal collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: 279–288.

56. Sun YB, Qu X, Howard V, Dai L, Jiang X, Ren Y, et al. Smad3 deficiency protects mice from obesity-induced podocyte injury that precedes insulin resistance. *Kidney Int* 2015; 88: 286–298.
57. Du P, Fan B, Han H, Zhen J, Shang J, Wang X, et al. NOD2 promotes renal injury by exacerbating inflammation and podocyte insulin resistance in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2013; 84: 265–276.
58. Cha JJ, Hyun YY, Lee MH, Kim JE, Nam DH, Song HK, et al. Renal protective effects of toll-like receptor 4 signaling blockade in type 2 diabetic mice. *Endocrinology* 2013; 154: 2144–2155.
59. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 1645–1656.
60. Sweiss N, Sharma K. Adiponectin effects on the kidney. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 71–79–896.
61. Lennon R, Pons D, Sabin MA, Wei C, Shield JP, Coward RJ, et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in human podocytes: implications for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3288–3296.
62. Drapeau N, Lizotte F, Denhez B, Guay A, Kennedy CR, Geraldès P, et al. Expression of SHP-1 induced by hyperglycemia prevents insulin actions in podocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: 1188–1198.
63. Mima A, Ohshiro Y, Kitada M, Matsumoto M, Geraldès P, Li C, et al. Glomerular-specific protein kinase C-beta- induced insulin receptor substrate-1 dysfunction and insulin resistance in rat models of diabetes and obesity. *Kidney Int* 2011; 79: 883–896.
64. Li YC. *Vitamin D and the Renin-Angiotensin System*. Vitamin D. Third ed: Elsevier BV, 2011: 707-723.

65. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 121-128.
66. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208-1219.
67. Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2002; 22: 1257-1266.
68. Phillips MI, Kagiya S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator. *Curr Opin Inves Drugs* 2002; 3: 569-577.
69. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int* 2006; 70: 1914-1919.
70. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiological Reviews* 2006; 86: 747-803.
71. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Trends in endocrinology and metabolism. TEM* 2003; 14: 274-281.
72. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, et al. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc of Nephrol (JASN)* 2006; 17: 1950-1961.
73. Wilson DM, Luetscher JA. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.* 1990; 323: 1101-1106.
74. Daneman D, Crompton CH, Balfe JW, Sochett EB, Chatziliias A, Cotter BR, et al. Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. *Kidney Int* 1994; 46: 1154-1159.
75. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins

through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 105-113.

76. Veniant M, Menard J, Bruneval P, Morley S, Gonzales MF, Mullins J. Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver. *J Clin Invest* 1996; 98: 1966-1970.
77. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *New Eng J Med* 1994; 331: 1286-1292.
78. Ziyadeh FN, Han DC. Involvement of transforming growth factor-beta and its receptors in the pathogenesis of diabetic nephrology. *Kidney Int Supp* 1997; 60: 7-11.
79. Terrell TG, Working PK, Chow CP, Green JD. Pathology of recombinant human transforming growth factor-beta 1 in rats and rabbits. *Int Rev Exp Pathol* 1993; 34: 43-67.
80. Isaka Y, Fujiwara Y, Ueda N, Kaneda Y, Kamada T, Imai E. Glomerulosclerosis induced by in vivo transfection of transforming growth factor-beta or platelet-derived growth factor gene into the rat kidney. *Journal Clinical Inves* 1993; 92: 2597-2601.
81. Kopp JB, Factor VM, Mozes M, Nagy P, Sanderson N, Bottinger EP, et al. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF-beta 1 develop progressive renal disease. Laboratory investigation; *Journal Tech Methods Pathol* 1996; 74: 991-1003.
82. Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh FN. Neutralization of TGF-beta by anti-TGF-beta antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes* 1996; 45: 522-530.
83. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-De La Cruz MC, Hong SW, Isono M, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97: 8015-8020.

84. Goldschmeding R, Aten J, Ito Y, Blom I, Rabelink T, Weening JJ. Connective tissue growth factor: just another factor in renal fibrosis? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association*. *Eur Renal Ass* 2000; 15: 296-299.
85. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, et al. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol (JASN)* 2000; 11: 25-38.
86. Wahab NA, Yevdokimova N, Weston BS, Roberts T, Li XJ, Brinkman H, et al. Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Biochem J* 2001; 359: 77-87.
87. Büyükdevrim S, Davutoğlu M. *Diyabetik Nefropati*. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2005.
88. Flyvbjerg A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2000; 43: 1205-1223.
89. Chestnut RE, Quarmby V. Evaluation of total IGF-I assay methods using samples from Type I and Type II diabetic patients. *J Immun Methods* 2002; 259: 11-24.
90. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
91. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 351–375.
92. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with noninsulin- dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427–3434.
93. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 495–502.

94. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
95. Wanner CH, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1801-1802.
96. Vallon, V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 2015; 66: 255–270.
97. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the reninangiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 166–169.
98. Hawley SA. The Na⁺/glucose co-transporter inhibitor canagliflozin activates AMP-activated protein kinase by inhibiting mitochondrial function and increasing cellular AMP levels. *Diabetes* 2016. [Epub ahead of print]
99. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016; 89: 524–526.
100. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990; 33: 438-443.
101. Bakris GL. Overview of Diabetic Nephropathy. 2012.
(<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-diabetic-nephropathy>) Erişim Tarihi: 02.02.2017
102. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes care*. 2012; 35: 11-63.
103. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insülin resistans and beta-cell function from fasting plasma glucose and insülin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-19.
104. Sholji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA Index to assess insuli resistnce in renal failure patients. *Nephron* 2001; 89: 348-349.

105. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic p cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747-758.
106. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 786–792.
107. Fu Z, Yao F, Abou-Samra AB, Zhang R. Lipasin, thermoregulated in brownfat, is a novel but atypical member of the angiopoietin-like protein family. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 430: 1126–1131.
108. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: 334–351.
109. Chen X, Lu P, He W, Zhang J, Liu L, Yang Y, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 96–100.
110. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Telejko B, Kuzmicki M, Sobota A, Lipin-ska D, Pliszka J, et al. Increased maternal and cord blood betatrophin gestational diabetes. *PLoS One* 2015; 10(6): e0131171.
111. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, Cherian P, Noronha F, Hu FB, et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. *Sci Rep.* 2015 Jun 16;5:10949. doi: 10.1038/srep10949.
112. Ebert T, Kralisch S, Wurst U, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, et al. Betatrophin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 1–7.
113. Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 323-340
114. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep* 2014; 4: 5013-5018.

115. Hu H, Sun W, Yu S, Hong X, Qian W, Tang B, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014; 37: 2718–2722.
116. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, Grishin NV, Hyde R, Boerwinkle E, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109: 19751–19756.
117. Gokulakrishnan K, Manokaran K, Pandey GK, Amutha A, Relationship of beta trophin with youth onset type 2 diabetes among Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 71-76.
118. Kulkarni RN, Mizrahi EB, Ocana AG, Stewart AF. Human β -cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map. *Diabetes* 2012; 61: 2205–2213.
119. El Ouaamari A, Kawamori D, Dirice E, Liew CW, Shadrach JL, Hu J, et al. Liver-derived systemic factors drive β cell hyperplasia in insulin-resistant states *Cell Rep* 2013; 3: 401–410.
120. Lickert H. Betatrophin fuels beta cell proliferation: first step toward regenerative therapy?. *Cell Metab* 2013; 18(1): 5–6.
121. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia* 2014; 57: 1204–1208.
122. Lippert J, Ritz E, Schwarzberg A, Schneider P. The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type II—an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 462-467.
123. Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; 82: 330-337.
124. Lee YH, Lee SG, Lee CJ, Kim SH, Song YM, Yoon MR, Jeon BH, Lee JH, Lee BW, Kang ES, Lee HC, Cha BS. Association between betatrophin/ANGPTL8 and

non-alcoholic fatty liver disease: animal and human studies. *Sci Rep.* 2016 Apr 5;6:24013. doi: 10.1038/srep24013.

125. Chen CC, Susanto H, Chuang WH, Liu TY, Wang CH, Higher serum betatrophin level in type 2 diabetes subjects is associated with urinary albumin excretion and renal function *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 3-5.
126. Yamada H, Saito T, Aoki A, Asano T, Yoshida M, Ikoma A, Kusaka I, Toyoshima H, Kakei M, Ishikawa SE Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J* 2015; 62: 417-421.
127. Zhang R, Abou-Samra AB. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 133.
128. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 2004-2009.
129. Slemmon JR, Blacher R, Danho W, Hempstead JL, Morgan JI. Isolation and sequencing of two cerebellum-specific peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 6866-6870.
130. Burnet PWJ, Bretherton-Watt D, Ghatei MA and Bloom SR: Cerebellin-like peptide: Tissue distribution in rat and guinea-pig and its release from rat cerebellum, hypothalamus and cerebellar synaptosomes in vitro. *Neuroscience* 1988; 25: 605-612.
131. Yiangou Y, Burnet P, Nikou G, Chrysanthou BJ, Bloom SR. Purification and characterisation of cerebellins from human and porcine cerebellum. *J Neurochem* 1989; 53: 886-889.
132. Urade Y, Oberdick J, Molinar-Rode R, Morgan JI. Preserebellin is a cerebellum-specific protein with similarity to the globular domain of complement C1q B chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1069-1073.
133. Wada CH, Ohtani H. Molecular cloning of rat cerebellin like protein cDNA which encodes a novel membrane - associated glycoprotein. *Mol Brain Res* 1991; 9: 71-77.

134. Kavety B, Jenkins NA, Fletcher CF, Copeland NG and Morgan JI: Genomic structure and mapping of precerebellin and a precerebellin related gene. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 27: 152-156.
135. Pang Z, Zuo J and Morgan JI. Cbln3, a novel member of the precerebellin family that binds specifically to CBLN1. *J Neuroscience* 2000; 20: 6333-6339.
136. Dicou E. Biologically active, non membrane-anchored precursors: an overview. *FEBS J* 2008; 275: 1960-1975.
137. Yuzaki M. Cbln and C1q family proteins: new transneuronal cytokines. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1698-1705.
138. Muragaki Y, Shiota C, Inoue M, Ooshima A, Olsen BR and Ninomiya Y: Alpha I(VIII)-collagen gene transcripts encode a short-chain collagen polypeptide and are expressed by various epithelial, endothelial and mesenchymal cells in newborn Mouse tissues. *Eur J Biochem* 1992; 207: 895-902.
139. Elima K, Eerola I, Rosati R, Metsaranta M, Garofalo S, Perala M, De Crombrughe B and Vuorio E: The mouse collagen X gene: complete nucleotide sequence, exon structure and expression pattern. *Biochem J* 1993; 289: 247-253.
140. Petry F, Reid KB, Loos M. Molecular cloning and characterization the complementary DNA coding for the Bchain of murine C1q. *FEBS Lett* 1989; 258: 89-93.
141. Petry F, Reid KB, Loos M. Isolation, sequence analysis and characterization of cDNA clones coding for the C chain of mouse C1q. Sequence similarity of complement subcomponent C1q, collagen type VIII and type X and precerebellin. *Eur J Biochem* 1992; 209: 129-134.
142. Iijima T, Miura E, Matsuda K, Kamekawa Y, Watanabe M, Yuzaki M. Characterization of a transneuronal cytokine family - Cbln regulation of secretion by heteromeric assembly. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 1049-1057.
143. RCSB PDB (Protein Data Bank)
(<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=5KWR>) Erişim tarihi: 05.02.2017.

144. Hirai H, Pang Z, Bao D, Miyazaki T, Li L, Miura E, et al. CBLN1 is essential for synaptic integrity and plasticity in the cerebellum. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1534–1541.
145. Su J, Sandor K, Sköld K, Hökfelt T, Svensson CI, Kultima KJ. Identification and quantification of neuropeptides in naïve mouse spinal cord using mass spectrometry reveals [des-Ser1]-cerebellin as a novel modulator of nociception. *Neurochem* 2014; 130: 199-214
146. Chacón PJ, del Marco Á, Arévalo Á, Domínguez-Giménez P, García-Segura LM, Rodríguez-Tébar Cerebellin 4, a synaptic protein, enhances inhibitory activity and resistance of neurons to amyloid- β toxicity. *A Neurobiol Aging* 2015; 36: 1057-1071.
147. Miura E, Iijima T, Yuzaki M and Watanabe M: Distinct expression of Cbln family mRNAs in developing and adult mouse brains. *Eur J Neurosci* 24: 750-760, 2006.
148. Cagle MC, Honig MG. Parcellation of cerebellins 1, 2 and 4 among different subpopulations of dorsal horn neurons in mouse spinal cord. *J Comp Neurol* 2014; 522: 479- 497.
149. Mishina M, Uemura T, Yasumura M, Yoshida T. Molecular mechanism of parallel fiber-Purkinje cell synapse formation. *Front Neural Circuits* 2012; 23: 90.
150. Wei P, Pattarini R, Rong Y, Guo H, Bansal PK, Kusnoor SV, Deutch AY, Parris J, Morgan JJ. The Cbln family of proteins interact with multiple signaling pathways *J Neurochem* 2012; 121: 717-729.
151. Satoh F, Takahashi K, Murakami O, Totsune K, Ohneda M, Mizuno Y, et al. Cerebellin and cerebellin mRNA in the human brain, adrenal glands and the tumour tissues of adrenal tumour, ganglioneuroblastoma and neuroblastoma. *J Endocrinol* 1997; 154: 27–34.
152. Albertin G, Malendowicz LK, Macchi C, Markowska A, Nussdorfer GG. Cerebellin stimulates the secretory activity of the rat adrenal gland: in vitro and in vivo studies. *Neuropeptides* 2000; 34: 7–11.
153. Hochol A, Neri G, Majchrzak M, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Prolonged cerebellin administration inhibits the growth, but enhances steroidogenic capacity of rat adrenal cortex. *Endocr Res* 2001; 27: 11–17.

- 154.** Mazzocchi G, Andreis PG, De Caro R, Aragona F, Gottardo L, Nussdorfer GG. Cerebellin enhances in vitro secretory activity of human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 632–635.
- 155.** Rucinski M, Albertin G, Spinazzi R, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Cerebellin in the rat adrenal gland: gene expression and effects of CER and [des-Ser1] CER on the secretion and growth of cultured adrenocortical cells. *Int J Mol Med* 2005; 15: 411–441.
- 156.** Rucinski M, Ziolkowska A, Szyszka M, Malendowicz LK. Cerebellin and des-cerebellin exert ACTH-like effects on corticosterone secretion and the intracellular signaling pathway gene expression in cultured rat adrenocortical cells-DNA microarray and QPCR studies. *Int J Mol Med* 2009; 23: 539–546.
- 157.** Rucinski M, Ziolkowska A, Szyszka M, Malendowicz LK. Preserebellin-related genes and precerebellin 1 peptide in the adrenal gland of the rat: expression pattern, localization, developmental regulation and effects on corticosteroidogenesis. *Int J Mol Med* 2009; 23: 363–371.
- 158.** Strowski MZ, Kaczmarek P, Mergler S, Wiedenmann B. Insulinostatic activity of cerebellin--evidence from in vivo and in vitro studies in rats. *Regul Pept* 2009; 157: 19-24.
- 159.** Aydin, S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 2015; 72: 4-15.
- 160.** Wang YY, Zhang D, Jiang ZY, Lu XQ, Zheng X, Yu YJ, et al. Positive association between betatrophin and diabetic retinopathy risk in type 2 diabetes patients. *Horm Metab Res* 2016; 48: 169-173.
- 161.** Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long standing type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 50–53.
- 162.** Zielińska A, Maciulewski R, Siewko K, Popławska-Kita A, Lipińska D, Kozłowska G, et al. Levels of betatrophin decrease during pregnancy despite increased insulin resistance, beta-cell function and triglyceride levels. *Diabetes Metab* 2016; 42: 409-415.

6. ÖZGEÇMİŞ

04.12.1985 tarihinde Kahramanmaraş'ın Afşin ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elbistan'da tamamladım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2010 yılında mezun oldum. 2010-2012 yılları arasında Muş'ta Sağlık Bakanlığı'na bağlı çeşitli kuruluşlarda görev yaptım. 2013 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım, halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

