



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM SİSTATİN C VE
PROTEİNÜRİ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİşKİ**

Dr. Arda Cuma YAPAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2020



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM SİSTATİN C VE
PROTEİNÜRİ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Arda Cuma YAPAR

Tez Danışmanları: Doç. Dr. Ömür TABAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2020

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülbaki Kumbasar, Doç. Dr. Ömür Tabak ve Doç. Dr. Nilüfer Bulut hocalarıma,

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen, titizlikle her konuda yardımcı olan tez danışmanlarım saygıdeğer Doç. Dr. Ömür Tabak hocama ve Uz. Dr. Ali Bakan abime,

Asistanlığım süresince destekleriyle her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Uz. Dr. İskender Ekinci, Uz. Dr. İrem Kırış Utku, Uz. Dr. Cenk Gül, Uz. Dr. Yılmaz Önal, Uz. Dr. Esra Demir, Uz. Dr. Hanişe Özkan, Uz. Dr. Mitat Büyükkaba, Uz. Dr. Ahmet Çınar başta olmak üzere tüm İç hastalıkları uzmanlarıma,

Eğitimimde emekleri olan, kendilerinden çok şey öğrendiğim Uz. Dr. Kader Irak, Uz. Dr. Recep Demirci, Uz. Dr. Hande Peynirci, Uz. Dr. Sami Çifçi, Uz. Dr. Yıldray Topçu, Uz. Dr. Mehmet Bayram, Uz. Dr. Mehtap Navdar Başaran başta olmak üzere tüm yandal uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, sekreter ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda yardıma koşan, benim için her zaman özel bir yeri olan çok sevdiğim arkadaşlarım Mehmet Mor, Hakan Demiröz ve Mahmut Çınar'a.

Hayatımın her döneminde her zaman sevgi ve sabırla yanımda olan, eğitimim için hiç bir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime

Sonsuz Teşekkür Ederim...

ÖZET

AMAC: Bu çalışmadaki amacımız tip 2 diyabetes mellitus hastalarında serum sistatin c düzeyleri tayini ve albuminüri ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütülmüştür. Çalışmaya 2016-2019 yılları arasında iç hastalıkları ve diyabet polikliniği başvurusunda bulunmuş olan 18 yaşından büyük tip 2 DM'li hastalar dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler ve laboratuvar sonuçları hasta dosyalarından taranarak elde edildi. Elde edilen verilerle yapılan istatistiksel analizlerde SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 paket programı ve Microsoft Excel 2016 programları kullanıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 149 hasta dahil edildi. Hastaların 94'ü kadın ve ortalama yaş 56.49 ± 11.76 yıl idi. Hastaların 106'sının beden kitle indeksi 25'in üzerinde ve 107'si ACE inhibitörü veya ARB kullanıyordu ve diyabetik retinopati sıklığı %36,3 idi. İki cinsiyet arasında albuminüri ve serum sistatin c düzeyleri açısından bir fark yoktu ($p > 0.05$). Serum sistatin c düzeyi normoalbuminürik grupta 0.89 ± 0.12 , mikroalbuminürik grupta 1.10 ± 0.29 ve makroalbuminürik grupta 1.30 ± 0.34 olarak saptandı ve tüm ikili kıyaslamalarda (mikroalbuminüri-normoalbuminüri, makroalbuminüri-normoalbuminüri, makroalbuminüri-mikroalbuminüri grubu karşılaştırmalarında) anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$). Kreatinin düzeyi mikroalbuminürik ve makroalbuminürik grupta normoalbuminürik gruba göre anlamlı farklı idi. Glomeruler filtrasyon hızı açısından ise sadece makroalbuminürik grupta normoalbuminürik gruba göre anlamlı farklı idi. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda olmayanlara göre hem albuminüri hem de serum sistatin c düzeyleri daha yüksekti ($p < 0.05$). Serum sistatin c düzeyi ile üre, kreatinin, ürik asit, potasyum, PTH ve albuminüri düzeyleri arasında pozitif yönlü; GFR ve serum albumin düzeyleri arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Yapılan regresyon analizinde serum sistatin c düzeyi üzerine anlamlı düzeyde etkiye sahip tek parametrenin albuminüri düzeyi olduğu gözlemlendi.

SONUÇ: Öncelikli olarak serum sistatin c düzeyi ile nefropatinin göstergesi olan albuminüri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Mikroalbuminüri evresinden makroalbuminüri evresine geçişte kreatinin ve GFR düzeyinde anlamlı bir değişim gözlenmiyorken serum sistatin c düzeylerinde anlamlı değişimler gözlenmesi bu parametrenin nefropati gelişimi ve progresyonunda kreatinin ve GFR'ye göre daha hassas olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında serum sistatin c düzeyinin diyabetes mellitus ve nefropati progresyonu ile ilişkilendirilen diğer parametrelerle de olan anlamlı ilişkisi bu parametrenin hastalık progresyon takibinde de kullanılabileceğini öngörmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: sistatin c, albuminüri, kreatinin, diyabetes mellitus

**IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
RELATIONSHIP BETWEEN PROTEINURIA LEVELS AND SERUM
CYSTATIN C**

ABSTRACT

AIM: The aim in this study was to evaluate serum cystatin c levels and its relationship with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study was conducted at the Ministry of Health University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital. The study included patients with type 2 Diabetes mellitus over 18 years of age who applied for internal medicine and diabetes outpatient clinic between 2016-2019. Demographic data and laboratory results of the patients were obtained by scanning from the patient files. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 package program and Microsoft Excel 2016 programs were used in the statistical analysis made with the data obtained and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: 149 patients were included in the study. 94 of the patients were female and the mean age was 56.49 ± 11.76 years. 106 of the patients had body mass index above 25 and 107 patient were using ACE inhibitor or ARB and the frequency of diabetic retinopathy was 36.3%. There was no difference between the two sexes in terms of albuminuria and serum cystatin c levels ($p > 0.05$). Serum cystatin c level was 0.89 ± 0.12 in the normoalbuminuric group, 1.10 ± 0.29 in the microalbuminuric group and 1.30 ± 0.34 in the macroalbuminuric group. there was a significant difference in all binary comparisons (microalbuminuria-normoalbuminuria, macroalbuminuria-normoalbuminuria, macroalbuminuria-microalbuminuria group comparisons) ($p < 0.001$). The creatinine level was significantly different in the microalbuminuric and macroalbuminuric groups compared to the normoalbuminuric group. In terms of glomerular filtration rate, it was significantly different only in the macroalbuminuric group compared to the normoalbuminuric group. Both albuminuria and serum cystatin c levels were higher in patients with diabetic retinopathy than those without ($p < 0.05$). A positive correlation was found between serum cystatin c level and urea, creatinine, uric acid, potassium, PTH and albuminuria levels. A negative correlation was found between

serum cystatin c level and GFR and serum albumin levels. In the regression analysis, it was observed that the only parameter that had a significant effect on serum cystatin c level was albuminuria level.

CONCLUSION: Firstly, a significant correlation was found between serum cystatin c level and albuminuria, which is an indicator of nephropathy. While there is no significant change in creatinine and GFR levels in the transition from microalbuminuria stage to macroalbuminuria stage, it is thought that this parameter may be more sensitive than creatinine and GFR in the development and progression of nephropathy. In addition, the significant relationship between serum cystatin c level and other parameters associated with diabetes mellitus and nephropathy progression predicts that this parameter can be used in disease progression monitoring.

KEY WORDS: cystatin c, albuminuria, creatinine, diabetes mellitus

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
ÖZET	2
ABSTRACT.....	4
İÇİNDEKİLER	6
KISALTMALAR	8
TABLolar DİZİNİ.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI	13
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	13
2.3. DİYABETES MELLİTUS SINIFLAMASI	14
2.4. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ	16
2.5. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS.....	17
2.6. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS	17
2.7. SPESİFİK DİYABET TİPLERİ	19
2.8. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS.....	19
2.9. DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI:	21
2.9.1. Diyabetik Ketoasidoz.....	22
2.9.2. Hiperosmolar Non-Ketotik Koma	23
2.9.3. Hipoglisemi.....	23
2.9.4. Kardiyovasküler Hastalıklar	24
2.9.5. Serebrovasküler Hastalıklar	24
2.9.6. Periferik Damar Hastalıkları	25
2.9.7. Diyabetik Retinopati	25

2.9.8. Diyabetik Nöropati	26
2.9.9. Diyabetik Nefropati	27
2.10. PROTEİNÜRİ.....	29
2.11. SİSTATİN C	32
3. MATERYAL VE METOD	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKÇA.....	53

KISALTMALAR

ACE-İ: Anjiotensin converting enzim inhibitörü,

ARB: Anjiotensin reseptör blokleri

CCr: Kreatinin Klirensi

Cr: Kreatinin, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Cys C: Sistatin c

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nefropati, DRP: Diabetik retinopati

GBM: Glomerüler bazal membran

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

IFG VEYA BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

IGT VEYA BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

KBH: Kronik Böbrek hasarı, ABH: Akut böbrek hasarı

LADA: Latent otoimmün diyabet

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PCOS: Polikistik over sendromu

PG: Plazma glukozu

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

VKİ ,BMI : Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2-1: Diyabetes mellitusta Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 2-2: Gestasyonel Diyabetes mellitusta tanısAl Yaklaşım.....	18
Tablo 2-3: Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması aşağıdaki şekilde görölmektedir.....	21
Tablo 2-4: Otonom semptom ve bulguları.....	27
Tablo 2-5: Nefropati evreleri	29
Tablo 4-1: Ek hastalık, ilaç kullanımı, komplikasyon gibi bazı demografik özellikler:	37
Tablo 4-2: Hastaların laboratuvar sonuçları	38
Tablo 4-3: İki cinsiyette albuminüri düzeyine göre hastaların dağılım sıklığı	39
Tablo 4-4: Cinsiyete göre idrar albuminüri düzeyleri.....	39
Tablo 4-5: Cinsiyete göre serum sistatin c düzeyleri:.....	39
Tablo 4-6: Albuminüri düzeyine göre gruplandırılan hastaların kıyaslanması:	40
Tablo 4-7: Albuminüri düzeyine göre gruplandırılan hastaların kendi aralarında kıyaslanması.....	40
Tablo 4-8: Hastaların serum sistatin c düzeyine göre gruplandırılarak kıyaslanması ...	43
Tablo 4-9: Serum sistatin c düzeyinin diğer parametreler ile olan korelasyon analizleri	46
Tablo 4-10: Serum sistatin c düzeyi için yapılan regresyon analizi	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: Hastaların cinsiyet dağılımı	37
Şekil 4.2: Albuminüri düzeyine göre saptanan GFR düzeyleri	41
Şekil 4.3: Albuminüri düzeyine göre serum sistatin c düzeyleri	41
Şekil 4.4: Albuminüri düzeyine göre HbA1c düzeyleri	42
Şekil 4.5: Serum sistatin c düzeyine göre GFR düzeyleri	43
Şekil 4.6: Serum sistatin c düzeyine göre HbA1c düzeyleri	44
Şekil 4.7: Serum sistatin c düzeyine göre albuminüri düzeyleri	44
Şekil 4.8: Diyabetik retinopati varlığına göre serum sistatin c düzeyleri	45
Şekil 4.9: Diyabetik retinopati varlığına göre albuminüri düzeyleri	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus insülin düzeylerinde eksiklik veya insülin etki mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerle karşımıza çıkan kronik, geniş spektrumlu bir hastalıktır. Tip 2 Diyabetes mellitus % 80-90 'lık kısmını oluşturmaktadır (1,2).

Diyabetes mellitus komplikasyonları; mikrovasküler ve makrovasküler olarak karşımıza çıkmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hadiseler ve periferel damar hastalığıdır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik retinopati olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4).

Diyabetik nefropati mikrovasküler komplikasyonlar arasında en çok karşımıza çıkan komplikasyondur. Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. İdrarda artan proteinüri miktarı, artan kan basıncı ve azalan böbrek fonksiyonları ile karakterizedir (2,3).

Proteinüri; idrarda günlük protein atılımının 150 mg'ın üzerinde olması durumu olarak tanımlanır. Patolojik olmayan (postür, ateş, egzersiz) durumlardan kaynaklanabileceği gibi patolojik (glomerüler veya tubuler) nedenlerden de kaynaklanabilir. Glomerüler proteinüri, böbrek hastalıklarının erken bulgusu olabilir glomerüler patolojinin ilerlemesinde önemli rol oynar (5).

Böbrek fonksiyon kapasitesinin en spesifik ölçüsü glomerüler filtrasyon hızıdır. Glomerüler filtrasyon hızı(GFR) değerlendirilmesinde kreatinin ve üre gibi endojen maddelerin klirensi pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Kreatinin yapımı kas kitlesi ve beslenme içeriğindeki protein miktarından etkilenmektedir. Yapım hızı ise yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterebilir (3,5).

Glomerüler filtrasyon hızındaki hafif derecedeki değişimlerde kreatinin analizinin tam olarak hassas olmadığı kabul edilmektedir. Bu nedenle GFR hesaplama için yeni yöntemler araştırılmaktadır (1,5).

Düşük molekül ağırlıklı endojen bir molekül olan sistatin c inflamatuvar immünolojik ve neoplastik hadiselerden etkilenmemesi, glomerüler bazal membrandan serbest olarak geçmesi, kas kitlesi ve beslenmeyle ilişkisiz olması nedeniyle son yıllarda GFR hız değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (6).

Bu çalışmamızda Tip 2 Diyabetes mellituslu hastalarda proteinüri miktarı ve sistatin c düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemeye çalıştık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI

Diyabetes mellitus insülin düzeylerinde eksiklik ya da etki mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein mekanizmasındaki anormalliklerle karşımıza çıkan kronik geniş spektrumlu bir hastalıktır (1). Diyabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, pruritus, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir veya tanınabilir (7).

Akut komplikasyonlar hayatı tehdit edici düzeyde olsa da asıl sorun kronik komplikasyonlardır. Glukoz regulasyonu sağlanması durumunda retinopati, nöropati ve nefropati gibi komplikasyonların ilerlemesi engellenebilir (4,5).

Diyabetes mellitus sınıflamasında 4 klinik tip yer almaktadır. Bunlardan 3'ü (tip 1 diyabetes mellitus, tip 2 diyabetes mellitus ve gestasyonel diabetes mellitus) primer ve diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (2).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Diyabetes mellitus yaşadığımız yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından birisi olarak kabul edilmektedir. Dünyada her geçen gün giderek artmakta olan DM'li hasta sayısı şu an 415 milyon seviyelerinde iken 2045 yılında 600 milyon seviyelerini geçeceği düşünülmektedir. Genel olarak %75'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (8).

Ülkemizde diyabetes mellitus görülme oranı beklenenin çok üzerinde oranla artmaktadır. Dünya sağlık örgütü tarafından Türkiye'de 2000 yılında yaklaşık olarak 3 milyon olan diyabetes mellituslu hasta sayısının 2030 yılında 6.5 milyona ulaşacağı tahmin edilmiş ancak 2014 yılında tahmin edilen bu değer üzerine çıkmıştır (9).

Dünyada her 100 kişiden %8.8 'i DM'li her 100 kişiden %6.7 sinde ise bozulmuş glukoz toleransı bulunmaktadır. Yüksek maliyetleri nedeniyle ülke ekonomilerine zarar vermektedir. Küresel sağlık harcamalarının %12'si diyabetes mellitus için kullanılmaktadır (7,8).

Diyabetes mellitus insidansında genetik faktörlerin yanında coğrafi farklılıklarda vardır. Ülkeler arasında İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahiptir (8).

2.3. DİYABETES MELLİTUS SINIFLAMASI

1. Tip 1 diyabetes mellitus (Genel olarak insülin eksikliğine neden olan beta-hücre yıkımı vardır)
2. Tip 2 diyabetes mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
3. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM): Gebelik sırasında ortaya çıkan diyabet formudur)
4. Diğer spesifik Diyabetes mellitus tipleri:

A-)Beta-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- ¥ 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
- ¥ 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- ¥ 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
- ¥ 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- ¥ 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)
- ¥ 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- ¥ 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- ¥ 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- ¥ 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- ¥ 11. Kromozom, INS (MODY10)
- ¥ Mitokondriyal DNA

B-) İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- ¥ Lipoatrofik diyabet
- ¥ Rabson-Mendenhall sendromu
- ¥ Tip A insülin direnci

C-) Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- ¥ Fibrokalkülöz pankreatopat
- ¥ Hemokromatoz
- ¥ Kistik fibroz

- ¥ Neoplazi
- ¥ Pankreatit
- ¥ Travma/pankreatektomi

D-) Endokrinopatiler

- ¥ Akromegali
- ¥ Aldosteronoma
- ¥ Cushing sendromu
- ¥ Feokromositoma
- ¥ Glukagonoma
- ¥ Hipertiroidi
- ¥ Somatostatinoma

E-) İlaç veya kimyasal ajanlar

- ¥ Atipik anti-psikotikler, tiazidler
- ¥ Anti-viral ilaçlar, alfa interfeon
- ¥ b-adrenerjik agonistler, nikotinic asit
- ¥ glukokortikoidler,
- ¥ Fenitoin, proteaz inhibitörleri

F-) İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- ¥ Anti insülin-reseptör antikorları
- ¥ Stiff-man sendromu
- ¥ Diğerleri

G-) İnfeksiyonlar

- ¥ Konjenital rubella
- ¥ Sitomegalovirus
- ¥ Koksaki B

H-) Diyabetes mellitus ilişkili genetik sendromlar

- ¥ Alström sendromu, wolfrom sendromu
- ¥ Down sendromu, porfiri
- ¥ Turner sendromu, Prader willi sendromu

2.4. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Diyabetes mellitusa özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı v.b) varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glikoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması (2,3,4,5).

Açlık plazma glukoz değerinin 126 mg/dl (7.0 mmol/L) veya daha yüksek olması (Açlık: en az 8 saat hiç kalori alınmamış olması demektir.) (2,3).

75 gr glukozla yapılan OGTT sırasında 2.saat glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması koşulları aranmaktadır (2,3). Diyabetes mellitusta tanı kriterleri tablo 2.1’de sunulmuştur.

Tablo 2-1: Diyabetes mellitusta Tanı Kriterleri (3)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları				
HbA1C	≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol)				%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

Açlık plazma glikozu <110 mg/dl ise normal, 110-126 mg/dl arasında ise Bozulmuş Açlık Glikozu (IFG=Impaired fasting glucose) olarak tanımlanır. Bozulmuş açlık glukozu belirlendiğinde kesin tanı için OGTT yapılması gerekir. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2.saat plazma glikozu <140 mg/dl ise normal, 140-200 mg/dl ise Bozulmuş Glikoz Toleransı(BGT) olarak yorumlanır (3,4,5).

Oral glukoz tolerans testi yapılan bazı kişilerde açlık ve 2. saat glukoz normal ya da BAG veya BGT aralıklarında bulunmasına rağmen 2. saatten önceki herhangi bir zaman noktasında tokluk kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl’nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bazı otörler tarafından ‘Disglisemi’ olarak adlandırılan bu tablodaki

vakaların, tıpkı aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır (2).

2.5. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Tüm diyabetes mellitusluların %5-10'unu oluşturur. Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan beta-hücre yıkımı vardır. Tip 1 DM'li hastaların %90 'ında otoimmün %10 'unda ise nonotoimmün hücre yıkımı vardır (9,10,11). Genetik yatkınlığı olan riskli hasta grubu kişilerde tetikleyici birçok etken (stres, toksin, mikrobiyal) nedeniyle otoimmünite tetiklenir ve beta-hücre yıkımı başlar. Beta-hücre oranı %90 civarında azalınca ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptomlar başlar (12). Tip 1 DM akut başladığından dolayı glikolize hemoglobin (HGBA1c) normal olabilir; bu yüzden tip 1 diyabet tanısında açlık plazma glukozu dikkate alınmalıdır. Ketoasidoza yatkınlık vardır (4,11).

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Ancak son yıllarda daha ileri yaşlarda ortaya çıkan latent otoimmün diyabet (LADA) formunda olduğu tanımlanmıştır. Hastalar sıklıkla zayıf veya normal kilodadır. Bununla beraber, son zamanlarda fenotip olarak insülin direnci hakim tip 2 diyabetes mellitusa benzeyen, kilolu kişilerde görülebilen ve Double diyabet, Hibrid diyabet, Dual diyabet veya Tip 3 diyabet olarak adlandırılan tip 1 diyabetes mellitus formu da tanımlanmıştır (2,4).

Tedavisinde insülin enjeksiyonu, diyet, eğitim, fiziksel aktivite, keton izlemi yapılmaktadır (11).

2.6. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya koyulan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransdır. Gebeliklerin yaklaşık %4-7'sini etkilemektedir (2,12).

Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile seyreden bir durumdur (12,13). Bu durum, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan aminoasit ve glukoz ihtiyacını sağlaması için

anneyi hazırlar. Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebeliğin geç döneminde GDM gelişen kadınlarda subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (2,14).

Normal gebelik sürecinde ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki % 60'lık düşüş, bu kadınlarda klinik hiperglisemi ve GDM'ye yol açar. Annede olumsuz sonuçlar kısa dönemli olabilirken (hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnioz, sezaryen doğum sıklığında artış vb gibi) hayatın ileri dönemlerinde artmış Tip 2 DM riski gibi uzun dönemli de olabilir. Tip 2 DM gelişme riskinin 7 katı kadar artış gösterdiği bilinmektedir (13).

Glukoz serbest olarak anneden fetusa geçebilmekte ancak, maternal insülin geçememektedir. Plasentadan geçen yüksek konsantrasyonlardaki maternal glukoz, fetusta insülin sekresyonunu uyararak büyüme faktörlerini artırmakta ve makrozomiye neden olmaktadır. Gebelik süresince optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır (12). Glisemik kontrol hedefleri şu şekilde olmalıdır (2);

- Hedef HGBA1c: % 6-6.5 (42-48 mmol/mol),
- Açlık plazma glukozu ve öğün öncesi plazma glukoz < 95 mg/dl
- 1. saat plazma glukozu < 140 mg/dl
- 2. saat plazma glukozu < 120 mg/dl

Gestasyonel diyabetes mellitusta tanısal yaklaşım tablo 2.2'de sunulmuştur.

Tablo 2-2: Gestasyonel Diyabetes mellitusta tanısal Yaklaşım (2)

	APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test				
50 g glukozlu test	-----	≥140	-----	-----
100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test				
75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-----

Tüm gebelerde ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. Yüksek risk grubu gebelerde APG normal dahi olsa diyabetes

mellitus taraması (tercihen 75 gr glukozlu OGTT) yapılmalı ve gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalıdır (12).

Dünya genelinde gebeliğin erken döneminde diyabetes mellitus saptanmayan gebe kadınların tümünde 24-28. gebelik haftalarında GDM araştırılması önerilmektedir. Gestasyonel diyabetes mellitusun güncel standartlarda tedavisi (medikal beslenme tedavisi, egzersiz ve gerekirse insülin) ile iyi glukoz kontrolü sağlanmasının, maternal ve fetal komplikasyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir (13).

2.7. SPESİFİK DİYABET TİPLERİ

Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY):

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabetes mellitus benzeri seyreden monogenik diyabet (maturity-onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç, normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Bu hastalarda otoantikörler negatif bulunur (14). Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülinle regülasyon sağlanabilir (2,14,10).

Kistik fibroz ile ilişkili diyabet:

Kistik fibrozis tanısı almış çocuklarda 10 yaşından itibaren APG veya OGTT ile DM taraması yapılmalıdır. Kistik fibroz ile ilişkili diyabetes mellitus tanısı almış hastalarda diyabete bağlı komplikasyon riski yüksektir. Bu hastalarda tanıdan itibaren 5. yılda komplikasyon taramalarına başlanmalıdır (15).

2.8. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus hastalığının en sık görülen şekli Tip 2 diyabetes mellitustur. Tip 2 DM; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile karakterize kronik progresif metabolik bir hastalıktır. Tip 2 DM gelişiminde etkili olan etiyolojik faktörler arasında; genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, otoimmünite ve obezite bulunmaktadır. İnsülin sekresyon bozukluğu ve insülin direnci ön plandadır(16,17).

İNSÜLİN DİRENCİ: Hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferal dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır (2,5).

İNSÜLİN SEKRESYONUNDA AZALMA: Pankreas kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeterli insülini salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon kusuru ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları; kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin seviyelerinin artması dawn fenomeninden sorumludur (2,5,10).

Tip 2 Diyabetes mellitus genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkar, obezite artmasının sonucu olarak son yıllarda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 DM vakaları artmaktadır (1,7,8).

Genetik yatkınlık söz konusudur. Genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabetes mellitus riski artar ve hastalık yaşı düşer. Tek yumurta ikizi çalışmalarında %75 gibi bir oranda hastalık birlikteliği görülmüştür (17).

Hastalar genel olarak obez veya kiloludur. (Beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m²) (2).

Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiç bir semptom yoktur. Bazı hastalarda ise görme kusurları, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma yanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları ve yara iyileşmesinde gecikme görülebilir (10).

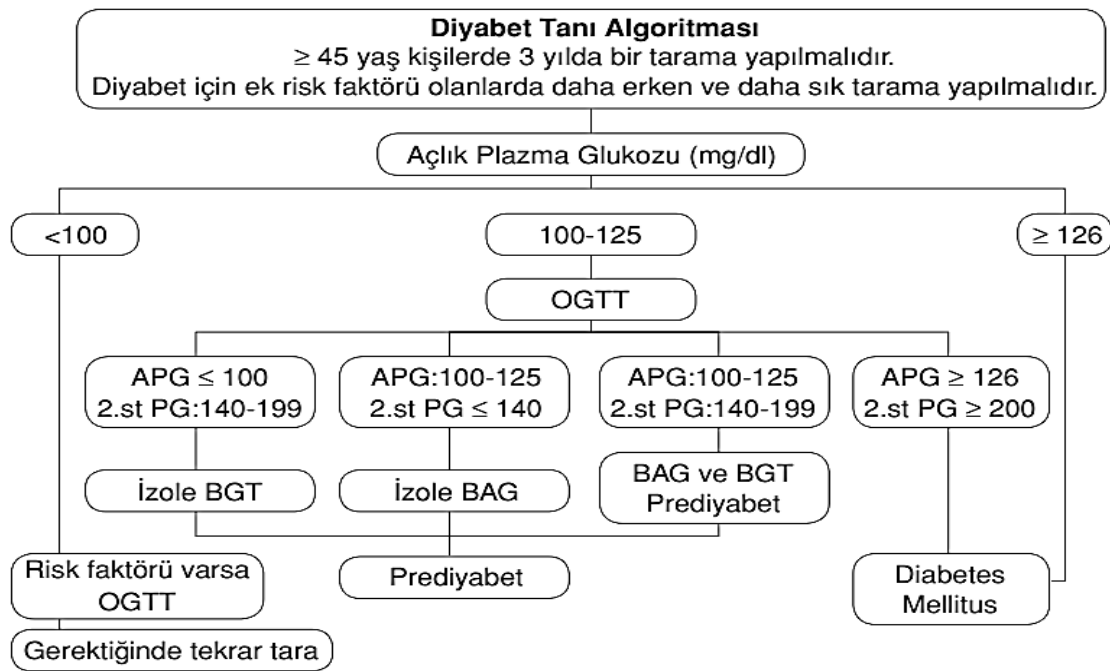
Başlangıçta diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkın değildir. Ancak stres durumlarında (enfeksiyon, travma, cerrahi, ilaçlar) , uzun süreli hiperglisemik seyirde veya beta-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir (11).

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 DM risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (7).

Daha önce prediyabet (BAG, BGT) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabetes mellitus taraması yapılmalıdır (18).

Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabetes mellitus taraması yapılmalıdır. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'undan fazlasında diyabetes mellitus bulunduğu için kilosu ne olursa olsun 40 yaşından itibaren 3 yılda bir tercihen APG ile diyabetes mellitus taraması yapılmalıdır (13).

Tablo 2-3: Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması aşağıdaki şekilde görülmektedir (2)



2.9. DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI:

Diyabetes mellitus komplikasyonları akut ve kronik olarak olarak sınıflandırılmıştır;

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar (32):

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar hiperglisemik durum
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar (28):

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

A) AKUT KOMPLİKASYONLAR:

2.9.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) genellikle tip 1 diyabetes mellituslu olgularda görülmekle beraber; tip 2 diyabetli hastalarda katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında da görülebilmektedir (2).

Diyabetes mellituslu hastalarda, glukoz üretimini ve dolayısıyla doku katabolizmasını inhibe edecek ve periferik dokuların glukozdan faydalanmasını sağlayacak kadar insülinin dolaşımında bulunmaması sonucu ortaya çıkar. Strese cevap olarak yükselen hormonlar (glukagon, kortizol, epinefrin) da metabolik düzensizliğe katkı sağlar (18,19).

İnsülin eksikliği ve katekolamin artışı sonucu yağ dokusundan serbest yağ asitleri açığa çıkar. Karaciğer açığa çıkan yağ asitlerinden trigliserid oluşturamaz ve yağ asitlerini keton cisimlerine dönüştürür (20). Asetoasetat ve beta-hidroksibutirat gibi keton cisimlerinin karaciğerdeki aşırı üretimi, vücudun metabolize edip atabileceği miktarı aşar. Keton cisimleri hidrojen iyonları bikarbonat ile tamponize edilir. Böylece metabolik asidoz oluşur. Metabolik asidoz tablosunun kompanse edilmesi için sık nefes alıp verme durumu denilen kusmall solunumu gözlenir. Nefeste aseton kokusu oluşur. Hipotansiyon (ortostatik), ciltte kuruluk, kuru mukozalar, cilt turgor tonusunda azalma dehidratasyon ve hipovolemi sonucunda oluşur. Birçok hastada bilinç bulanıklılığı ve %10 kadar hastada koma hali meydana gelir (21).

2.9.2. Hiperosmolar Non-Ketotik Koma

Şiddetli hiperglisemi (glukoz>600), hiperozmolarite (Eosm \geq 320 mOsm/kg), belirgin dehidratasyon olması ketozisin yokluğu, ph > 7,3, serum bikarbonat> 15, anyon gap normalliği ile karakterizedir (22,23).

Genel olarak tabloya enfeksiyon eklenmesi, insülin dozunu atlama veya bir hastalığa ek olarak presipite edici bir nedenden (serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü, akut pankreatit, akut batın sendromları, periton diyalizi, böbrek yetmezliği, sıcak çarpması, ağır yanıklar, kalsiyum kanal blokerleri, klorpromazin, klortalidon, simetidin, diazoksid) dolayı hipergliseminin artmasıyla, günler veya haftalar içerisinde ortaya çıkar (2,10).

Neden bazı hastalarda ketoasidoz olmaksızın hiperozmolarite ve hiperglisemi olmaktadır (2) ?

- Tip 2 diyabetes mellituslularda bir miktar endojen insülin vardır. İntraportal insülin, ketojenezin regulasyonunda önemli rol oynar. Periferde lipolizi ve karaciğerde serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu engeller.
- Hiperosmolarite, lipolizi baskılar.
- Kontregülatuvar hormonların daha az olduğunu savunanlar da vardır.

Tedavi yaklaşımı olarak DKA'ya benzer olarak sıvı replasmanı, insülin uygulaması ve elektrolit dengesinin sağlanmasıdır (32).

2.9.3. Hipoglisemi

Kan glukoz düzeyinin 50-60 mg/dl'den düşük olması durumuna denilir. Hipoglisemi oluşma nedeni, insülin dozunun fazla uygulanması ya da hipoglisemik ilaç yanlış kullanımı, az glukoz alımı ya da aşırı fiziksel aktivite olabilir. Tedavi yaklaşımı; hastanın şuuru açıksa ve oral alabilecek durumda ise 15 gr karbonhidrat içeren beslenme, şuur kapalı ise paranteral glukoz uygulanmasıdır (36).

B) KRONİK KOMPLİKASYONLAR

1)MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR: Makrovasküler komplikasyonlar diyabet için henüz aşikar diyabetin ortaya çıkmadığı bozulmuş glukoz toleransı döneminde başlar (21,30).

2.9.4. Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabetes mellitus kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır (1). Diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda trigliserit değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır (87). Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyel duvarlara penetre olabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahip olmaktadır. Özellikle obez diyabetiklerde TNF Alpha, IL1, gibi adipokinler artarak inflamasyonu tetikler (29).

Artmış inflamatuvar yanıtla bağlı artan lökosit sayısı da oksidatif stresin artışına katkı sağlar. Sonuç olarak artmış inflamatuvar yanıt insülin rezistansına ve endotel disfonksiyonuna neden olarak, kardiyovasküler komplikasyon gelişimine katkı sağlar (29,30).

Korunma için DM regulasyonu ve diğer risk faktörlerinin (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, nefropati) tedavisi yaşamsal önem taşır. Antiagregan ajanlar profilaksi amacıyla kullanılabilir (1,10).

2.9.5. Serebrovasküler Hastalıklar

Diyabetes mellituslu hastalarda iskemik inme riski %1,8-3 oranında artmaktadır. Bu da diyabetes mellitusun bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu artmış risk DM ile birlikte diyabetik hastalardaki yüksek hipertansiyon prevalansı ile ilişkilidir (38).

Diyabetes mellitus gerek yaptığı mikroanjyopati, gerekse ateroskleroza zemin hazırlaması ile serebrovasküler hastalıkların etiolojisinde önemli rol oynar. Metabolik

kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir (38).

2.9.6. Periferik Damar Hastalıkları

Hiperglisemi damar duvarında oksidatif strese neden olarak ateroskleroza ilerleyen süreçte rol oynar. Ateroskleroz Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümeni daraltır. Damar tıkanıklığının altında yatan mekanizma budur (29).

Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları arasında alt ekstremitte iskemisi, empotans ve intestinal angİna bulunmaktadır. Bacaklardaki gangren insidansı diyabetik hastalarda benzer yaştaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır (27).

2)MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR:

2.9.7. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati gözün retina bölümündeki küçük damarların hastalığıdır. Sistemik hastalığa bağlı olarak gelişen, ilerleyici, retinada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere yol açan nörovasküler bir hastalıktır (88).

Diyabetik retinopatide temel sorun kapiller damarlardaki hasara bağlı olarak dolaşımın yani retina beslenmesinin azalmasıdır (2,88). Bu bölgelerdeki kan miktarını arttırmak için diğer kapiller damarlar genişler. Bunlar göz dibinde oluşan ilk değişikliklerdir. Oftalmoskop ile yapılan incelemede küçük kırmızı noktalar şeklinde görülür ve 'mikroanevrizma' bölgeler olarak tanımlanır. İzleyen süreçte retinada ödem, lipid birikiminden kaynaklanan 'sert eksuda', kanama (hemoraji) gibi bir dizi değişiklik oluşur (26,88).

Diyabetik retinopatiye bağlı değişiklikler retina sınırları içinde ise nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) , retinadan vitre içine doğru uzanıyorsa proliferatif diyabetik retinopati (PDRP) olarak evrelendirilmektedir (2).

Diyabetik hastalarda önce retinopati sonra nefropati gelişir. Diyabetik bir hastada retinopati olmaksızın nefropati tespit edilirse, nefropati için diyabetes mellitus dışında bir neden aramalıyız (3,10).

Diyabetik retinopatini tedavisi; öncelikle iyi bir kan glikoz regulasyonu sağlanmalıdır. Yılda en az 1 kez göz kontrolünden geçirilmelidir. Proliferatif retinopatide ve maküla ödeminde en iyi tedavi yaklaşımı lazer foto koagülasyonudur (88). Görme kaybını önlemek için gerekli durumlarda cerrahi yaklaşıma; (örneğin vitrektomi) başvurulur (38).

2.9.8. Diyabetik Nöropati

Diyabetes mellitusun en yaygın görülen kronik komplikasyonu diyabetik nöropatidir (10). Diyabetik periferik nöropatinin, diyabetli hastaların % 40.4'ünü etkilediği görülmüştür (87).

Diyabetik polinöropati sinir lifi yıkımı ve yapımı arasında dengesizlik olduğunda oluşur. Sinir hasarı oluşum süreci otonomik ve distal duysal lifleri etkilemektedir (2). Metabolik faktörlerin yanın da iskemik faktörler ve inflamasyonun da diyabetik nöropati gelişiminde etkisi bulunmaktadır. Metabolik faktörler genellikle uzun vadede etki gösterirken iskemik sinir hasarı üzerine eklenen inflamasyon fokal nöropatinin ağır formlarında önem kazanmaktadır (39).

Simetrik polinöropatilerin bir alt grubu olan duysal, sensorimotor polinöropatiler diyabetes mellitusta en sık görülen nöropati tipidir. İlk belirtiler genellikle ayak başparmağında olur, bacağı doğru ilerler. Üst ekstremitelerde seyrek görülür, parmaklardan başlayıp ellere ve kollara doğru ilerler (eldiven şeklinde duyu kaybı ve hissizlik olur). Bu tip nöropatinin sonucu olarak ayak ülserleri, nöropatik artropati (Charcot eklemi) görülebilir (40,87).

Beş yılı geçen tip 1 DM' liler ve tanı anında tüm tip 2 DM' liler otonomik nöropati semptom ve bulguları değerlendirilmelidir (39,87).

Diyabetes mellituslularda otonomik semptomların örnekleri tablo 2.6'da sunulmuştur.

Tablo 2-4: Otonom semptom ve bulguları (40)

TERLEME BOZUKLUKLARI	Terleme artışı en sık görülen bulgudur. Baş ve gövdenin üst kısmında özellikle yüz ve ellere olabilir.
PUPİLLA DEĞİŞİKLİKLERİ	İşığa cevabın azalması veya kaybolması
GASTROİNTESTİNAL BOZUKLUKLAR	Bulantı, hazımsızlık, regürjitasyon, kabızlık veya diyare, dışkı kaçırma
GENİTOÜRİNER BOZUKLUKLAR	Erkeklerde impotans, kadınlarda cinsel işlev bozukluğu, mesanenin yeterince boşalamaması
HİPOGLİSEMİYİ FARKETMEME	Hipoglisemi belirtileri olmadan ağır hipoglisemilerin ortaya çıkması
SOLUNUM BOZUKLUKLARI	Ani solunum durması

Tamamda en önemli kısım hasta öyküsünün değerlendirilmesi ve nöropati belirtilerinin araştırılmasıdır. Fizik muayenede duyuşsal ve motor muayene ile refleks kontrolleri yapılır. Nöropati tanısında elektromiyografi (EMG) önemli bir incelemedir. Alt ve üst ekstremitelerideki motor veya duyuşsal sinir iletisini değerlendirir (40,41).

Nöropati tedavisinde de DM kontrolünün sağlanması ilk adımdır. Nöropati tedavisi semptomatiktir. Bu nedenle ortaya çıkışının önlenmesi veya geciktirilmesi tedavi açısından önem taşır. Ağrı olduğunda hafif analjezik ilaçlar tercih edilir. Ağrı; 2 ay ile 3 yıl arasında sürebilir ve sonra azalarak kaybolabilir. Şiddetli ağrılarda antidepresan ilaçlar da tercih edilebilir. Bazı durumlarda antiepileptiklerin de faydalı olduğu görülmüştür (41,87).

2.9.9. Diyabetik Nefropati

Diyabetik Böbrek Hastalığı (Diyabetik nefropati) glomerül içi arteriollerin hasarına bağılı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile oluşun, diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur (28). Son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli nedenidir (2).

Proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici azalmayla karakterizedir (48). Tip 1 diyabetes mellitus ve Tip 2 diyabetes mellitus için mikroalbuminüri ve makroalbuminüri prevalansı yaklaşık %30-35 arasındadır (10,45).

Hipergliseminin doğrudan etkisiyle ve çeşitli sitokin, kemokin, büyüme faktörlerinin lokal ve sistemik olarak artışına yol açarak mikrovasküler komplikasyonları tetiklediği iyi bilinmektedir (30,41).

Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde hiperglisemi; patolojik süreci başlatan ana faktör iken ileri evrelerde ise hipertansiyon (HT) bu süreci oldukça hızlandırmaktadır (43,48). Hastalık sessiz bir seyirle son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebildiği için, tip 2 DM'li hastaların tanı anından itibaren, tip 1 DM'li hastaların ise ortalama 5 yıllık bir dönemden itibaren mikroalbuminüri yönünden taranması önerilmektedir (44,45).

Tablo 2.7: Erişkin diyabetes mellituslu hastalarda diyabetik nefropati değerlendirilmesi

Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albümin ve kreatinin oranı bakılması gerekmektedir. Mikroalbuminüri; albümin ve kreatinin oranının >30 mg/g olması, makroalbuminüri (proteinüri veya aşıkâr nefropati) demek içinse; albümin ve kreatinin oranının >300 mg/g olması olarak tanımlanır (86).

Mikroalbuminüriye ve GFR düşüklüğüne neden olabilecek geçici bazı sorunlar; (kontrolsüz HT, üriner sistem enfeksiyonu, hipovolemi vb.) varsa bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır (46,47).

Diyabetes mellituslu hastalarda kronik böbrek hastalığı; non-diyabetik hastalardaki gibi, idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak evrelendirilir. Tablo 2.5'te GFR' ye göre evrelendirilmiştir (2,10,39):

Tablo 2-5: Nefropati evreleri (44)

EVRE 1	GFR \geq 90 ml/dk/1.73 m ² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
EVRE 2	GFR 60-89 ml/dk/1.73 m ² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
EVRE 3	GFR 30-59 ml/dk/1.73 m ² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
EVRE 4	GFR 15-29 ml/dk/1.73 m ² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
EVRE 5	GFR <15 ml/dk/1.73 m ² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği

Nefropati tedavi ve korunma yaklaşımı olarak; glisemi kontrolü, optimal kan basıncı kontrolü, mikroalbuminüri tedavisi ana tedavi yaklaşımı olmalıdır (44,86).

Glisemi kontrolü; nefropatiyi önlemek ve ilerlemesini geciktirmek amacıyla, glisemik kontrolün iyi şekilde sağlanması hatta gerekirse yoğun diyabetes mellitus tedavisi yapılması şarttır (45).

Kan basıncı kontrolü sağlanması, diyabetik nefropati riskini azaltır ve ilerlemesini yavaşlatır, 130/80 mmHg gibi düşük hedefler belirlenebilir (48).

Mikroalbuminüri açısından; albumin ve kreatinin oranı persistan yüksek (30-299 mg/g) ise, HT olmasa dahi, kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-İ veya ARB ilaçlar verilmesi düşünülebilir (46,85).

Beslenme açısından; diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımı azaltılmalıdır (0.8: g/kg/gün) (2).

2.10. PROTEİNÜRİ

Normal bir insanda günlük olarak fizyolojik protein atılımı 150 mg seviyesinin altındadır. Tekrarlı ölçümlerde saptanan 150 mg seviyesi üzerindeki protein atılımı saptanması proteinüri olarak isimlendirilir (65). Proteinüri düzeyi ölçümü ciddi böbrek hastalığı ilk bulgusu olabilir. Plazmada protein oranları; %35 albümin, diğerleri ise alfa, beta ve gama globülinlerdir (2,3).

Albüminin molekül ağırlığı 69 Kda olduğu için çok düşük miktarda filtre edilir. Retinol bağlayıcı protein, beta-2 mikroglobulin, immunglobulin hafif zincirleri,

lizozimler küçük miktarda idrarda normal olarak saptanabilir. Tübüllerden salınan Tamm-Horsfall glikoproteinleri normal protein kaybının 1/3' ünü oluşturur (46).

Glomerül bazal membranın temel taşları; tip 4 kollogen, nidogen, laminin, heparan sülfat ve proteoglikanlardır. Heparan sülfat yapısı nedeniyle GBM negatif yüklüdür (82). Dolaşım sistemindeki protein gibi büyük moleküller negatif yüklü olduğu için ayaksı yapıların negatif yüküyle birbirini iter ve proteinler GBM' den geçemez (43).

Normal bir insanda devamlı albümin atılımı 30-300 mg/gün arasında ise orta derecede artmış albuminüri(mikroalbuminüri) olarak isimlendirilir (2). Diyabetes mellituslu hastalarda nefropatinin ilk göstregesi genel olarak budur. Albümin atılımı > 300 mg/gün olursa aşık proteinüri (makroalbuminüri) olarak adlandırılır (39,47,74).

Proteinüriyi saptamak için semikantitatif yöntem olarak; standart idrar çubuğu testi ve sülfosalisilik asit testi kullanılabilir (46).

Proteinüri düzey ve oranını belirlemek içinse; kantitatif albuminüri ölçümü radioimmunoassay, immünoturbidimetre, lazer nefrolometre, enzim bağlantılı immunosorbent testi kullanılabilir (49,83).

Günümüzde idrarla atılan protein miktarının kantitatif ölçümü için; 24 saatlik idrarda protein miktarı ölçümü kullanılır. 24 saatlik idrar biriktirmenin zor olduğu bazı durumlarda ve yanlış toplama durumlarında spot idrardaki mikroprotein ve kreatinin oranı hesaplanarak proteinüri düzeyleri yaklaşık olarak belirlenebilir (50).

PROTEİNÜRİ TİPLERİ:

1) DEVAM ETME SÜRESİNE GÖRE PROTEİNÜRİ:

a) Geçici proteinüri: İdrar örneğinden birisinde proteinüri saptanıp sonrakinde saptanmaması durumudur. En sık görülen proteinüri tipidir. Geçici proteinüri kendi içerisinde; fonksiyonel, intermittant veya ortostatik proteinüri olarak sınıflandırılır (46).

Fonksiyonel proteinüri; fizyolojik olarak ateşli hastalıklar, ağır egzersiz, konjestif kalp yetmezliği gibi stres durumunda geçici olarak artmış protein düzeyleri

saptanabilir. Etki mekanizması olarak stres durumunda artan hormonlara bağlı membran geçirgenliğinin arttığı düşünülmektedir (49,84).

İntermittant proteinüri; ataklar halinde proteinüri durumudur. Ataklar arasında normal dönemler vardır. Genelde iyi prognozlu olup ileri tetkik yapmak gereklidir. Gebelikte görülen proteinüri örnek olarak verilebilir (46,49).

Ortostatik proteinüri; Genellikle gençlerde görülür. Ayakta durur pozisyonda proteinüri miktarı artar, yatar pozisyonda proteinüri saptanmayabilir. Genel olarak benign bir durumdur (10,50).

b) Sürekli (persistan) proteinüri: Altta yatan sistemik ve renal hastalık durumlarında devamlı olarak proteinüri saptanması durumudur. Renal hasar göstergesidir ileri araştırma yapılması gerekmektedir (2,47).

2) ATILAN PROTEİN MİKTARINA GÖRE PROTEİNÜRİ:

a) Ağır proteinüri: Nefrotik sendromda görülür. Proteinüri miktarı > 4 gr/gün dür. Nefrotik sendromda proteinüriye bağlı hipoalbuminemi, yaygın ödem, artmış lipid düzeyleri (LDL, VLDL, trigliserit) tipiktir. Gama globulinemi kaybına bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır (47,82).

b) İlmli proteinüri: Nefroskleroz, multiple myelom, toksik nefropatide görülür. Proteinüri miktarı 1-4 mg/gün arasındadır. Ayrıca alt üriner malign ve inflamatuvar hastalıklardada saptanabilir (39,49).

c) Hafif proteinüri: Renal tübül hastalıklarda, nefroskleroz, interstisyel nefrit, polikistik böbrek hastalığında görülebilir. Proteinüri miktarı < 1 gr/gün 'dür (2).

d) Mikroalbuminüri: Beş yıldan uzun süreli diyabet hastalarının %4-15 lik kısmında mikroalbuminüri saptanabilir. Proteinüri miktarı günlük 30-300 mg/gün'dür.(85) Klinik bulgu vermeyebilir ancak tedavi edilmemesi durumunda 4-5 yıl içerisinde nefropati gelişebilir. Hipertansiyon, gebelik (preeklamsi, fetal mortalite) , renal hastalıklar, vaskülit böbrek tutulumu, enfeksiyon, ağır egzersiz, kalp yetmezliği gibi hastalıklarda mikroalbuminüri görülebilir (41,86).

3) OLUŞUM MEKANİZMASINA GÖRE PROTEİNÜRİ:

a) Glomerüler proteinüri: Glomerül geçirgenliğinin artmasıyla sonuçlanan glomerüler hastalıklarda görülür. Nefrotik düzeyde proteinüri görülebilir. Proteinüriye hematurî, lipidüri eşlik edebilir. Düşük molekül ağırlıklı proteinler tübüler geri emilim normal olduğu için idrarda saptanmaz (46,47).

b) Tübüler proteinüri: Tübülointerstisyel tutulumda saptanır. Tipik olarak düşük molekül ağırlıklı proteinler idrarda saptanır.(lizozim, insülin, ribonükleaz, immünglobulinler, beta-2 mikroglobulin, aminoasitler). Proteinüri miktarı nadiren 2 gr/gün üzerine çıkar (46,47).

c) Overflow proteinüri (taşma, prerenal): Düşük molekül ağırlıklı protein üretimi nefron geri emilme kapasitesini aşacak düzeyde arttığı durumlarda olur. Multiple myeloma, makroglobulinemi, malign lenfoma, kas travmasına bağlı myoglobinüri, hemolitik transfüzyon reaksiyonuna bağlı hemoglobinüri, DIC, lösemilerde görülen lizozimüri overflow proteinüri örnekleridir (46,49).

d) Postrenal proteinüri: Postrenal idrar yollarından kaynaklı hadiselerde görülür. Genel olarak inflamasyon, kanama ve malignite durumlarında saptanır (50).

2.11. SİSTATİN C

Sistatin c, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesindedir (52). 13 kDa ağırlığında olup düşük molekül ağırlığına sahip sitoplazmik bir proteindir. Gamma trace veya post gamma globülin olarakta adlandırılır.

İlk olarak Clausen J. Tarafından 1961 yılında insan serebrospinal sıvısında tanımlanmıştır (51,60). Housekeeping gen ürünü olup tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilebilir (72). Sabit üretim hızına sahip olup üretimi inflamatuvar hadiselerden etkilenmediği için akut faz reaktanı sayılmaz. Seminal ve bos sıvısında en yüksek oranda saptanır (58,59).

Sistatin süper ailesi 3 protein ailesine ayrılmaktadır. Aile 1 (cyctatin a ve cyctatin b); intrasellülerdir. Aile 2 (cyctatin c, cyctatin d, cyctatin su, cyctatin sa);

ekstrasellülerdir. Aile 3 (düşük molekül ağırlıklı kininojen (lmwk), yüksek molekül ağırlıklı kininojen(hmwk) ise intravasküler dağılmıştır (55,56,57,73).

Sistatin c özellikle; adrenal medulla, pankreas adacık hücrelerinde, tiroid dokusu ve adenohipofizde sık bulunmaktadır (3,76). Düşük molekül ağırlığına sahip olması ve bazik ph'sından dolayı glomerüllerden serbestçe süzülür, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilir ve burada katabolize edilir. İnsan vücudundaki dağılımı ortalama 1 mg/lt'dir (51,53).

Sistatinler sistein proteinazların aktivitesini düzenler, proteolitik etkilerini düzenelemede görev aldığı düşünülmektedir (55).

Enfeksiyonlara karşı korumada lökosit kemotaksis ve fagositozu düzenlemede rolü olduğu iddia edilerek inflamatuvar hadiselerde düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir (52,54).

Sistatinler malign hücrelerden salınan intrasellüler enzimlerin yıkılımindan bağ dokusunu koruduğu düşünülmektedir (54).

Sistatin c' nin tanısal kullanımı; günümüzde böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede en spesifik ölçü glomerüler filtrasyon hızıdır. GFR düzeyindenki azalma böbrek hasarının en erken bulgusudur (75). Glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde kullanılan inülin, 51 cr-EDTA, iyohekol, 131 I-hippurat, 131 iyodoasetat gibi ekzojen yöntemler pahalı yöntemler olduğu için pek tercih edilmez (2,36,52).

Endojen yöntemlerden kreatinin klirensi GFR düzeyleri 50 ml/dk aşağısına düşmedikçe bulgu vermez; bu yüzden GFR'deki hafif ve orta düzey değişimleri belirlemede hassasiyeti azdır. Glomerüler filtrasyon hızı için alternatif parametreler her zaman araştırılmıştır (42). Düşük molekül ağırlıklı B2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, alfa 1- mikroglobulin, tamm-horsfall proteini ve sistatin c gibi proteinler düşünülmüştür. Bu proteinlerden çoğu inflamatuvar, immünolojik, neoplastik hadiselerden etkilendiği için hassasiyetleri sınırlıdır (2,54).

Sistatin c ise bu hadiselerden etkilenmez, gün içerisinde diurnal ritmi yoktur. Sabit üretim hızı, glomerüllerden kolay filtre olması ve tübüllerden tamamına yakınının

geri emilmesi, vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR değerlendirilmesinde duyarlı bir parametredir. Bazı çalışmalarda ılımlı renal yetmezliklerde de erken bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (58,60,61,76).



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniklerinde 2016-2019 yılları arasında takip edilen 18 yaşından büyük olup tabloya albuminüresi olmayan ve albüminürinin eşlik ettiği tip 2 DM hastalarının dahil edilmesi planlanmıştır. Her hangi bir malignite öyküsü olan ve veri eksikliği saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilmeye uygun görülen hastaların kayıtları incelenerek DM tanı yaşı, cinsiyet, sigara ve alkol kullanım durumları gibi demografik özellikleri kaydedildi. Elektronik sistem veya hasta dosyasından serum üre, kreatinin, GFR, AST, ALT, Total Protein, albümin, ürik asit, sistatin c, HgbA1c, tam kan sayımı (lökosit, hemoglobin, platelet), açlık kan glikoz düzeyi ve 24 saatlik idrar protein düzeyi değerleri elde edildi ve kaydedildi

24 saatlik idrar proteinüri düzeyleri (immunotürbidimetrik olarak Siemens Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) otoanalizöründe analiz edildi. Hastalar albuminüri düzeyine göre grplandırıldı. İdrar albuminüri düzeyi; 0-30 mg olanlar normoalbuminürik, 30-300 mg arasında olanlar mikroalbuminürik, albuminüri düzeyi >300 mg olanlar ise makroalbuminürik olarak değerlendirildi.

Serum sistatin c immunotürbidimetrik olarak Roche Hitachi P 800 cihazında (Roche Healthcare Diagnostics, Germany) incelendi. Hastalar serum sistatin c düzeylerine göre gruplandırıldı. Serum sistatin c düzeyi >1,09 saptanan hastalar serum sistatin c düzeyi “yüksek”, serum sistatin c düzeyi <1,09 saptanan hastalar ise serum sistatin c düzeyi “normal” olarak değerlendirildi.

Kreatinin Beckman Coulter Synchron Lx cihazında Beckman Coulter kitleri ile serum ve idrarda jaffe yöntemi ile hesaplandı. Normal değerler kadınlar için; 0.6-1.1 mg/dl, erkekler için; 0.7-1.3 mg/lt mg/dl olarak kabul edildi.

Göz konsültasyonları ve göz poliklinik başvuruları incelenerek DRP varlığı incelendi ve kaydedildi.

Bu tez çalışması için 20.11.2019 tarihinde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile onay verilmiştir.

İstatistiksel analizde SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 paket programı ve Microsoft Excel 2016 programları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma, ortanca gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Bağımsız kategorik verilerin karşılaştırılması Pearson's Chi-Square, normal dağılan bağımsız sayısal değişkenler independent samples t-testi ve One Way ANOVA ile bağımlı değişkenler Paired Sample t Test kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılmayan bağımsız sayısal değişkenler Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis Testi ile bağımlı değişkenler Wilcoxon Signed Rank test ile karşılaştırıldı. Çalışmada istatistiksel olarak $p<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 149 hasta dahil edildi. Hastaların 94'ü kadın olup hastaların ortalama yaşı 56.49 ± 11.76 yıl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama boyu 164.04 ± 7.86 cm, ortalama ağırlığı $81,07 \pm 13.25$ ve ortalama BMI $30 \pm 10,5$ olarak saptandı. Hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 4.1'de sunulmuştur.



Şekil 4.1: Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların BMI düzeyine göre gruplandırıldığında 106 hastanın BMI düzeyinin 25'in üzerinde olduğu, hastaların yine 107 hastanın ACE inhibitörü veya ARB ajanı kullandığı gözlemlendi. Bunun yanında hastaların 54'ünde DRP mevcut idi. Hastaların demografik verilere göre yüzdesel dağılımları tablo 4.1'de sunulmuştur. Hastaların laboratuvar değerleri ise tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4-1: Ek hastalık, ilaç kullanımı, komplikasyon gibi bazı demografik özellikler:

Özellik		Sayı	Yüzde
BMI	<18,5	5	3,4
	18,5-24,9	24	16,1
	>25	120	80,5
HT	>120/80 mmHg	106	71
ACE inhibitörü	kullanan	56	37,6
ARB	kullanan	51	34,2
Alkol	kullanan	9	6,2
Sigara	kullanan	33	22,3
DRP	var	54	36,3

Tablo 4-2: Hastaların laboratuvar sonuçları

Parametre	Ortalama±SD	Normal aralık
Üre (mg/dl)	32.27±10,73	17-43
Kreatin (mg/dl)	0.81±0,25	0.5-0.9
Total Protein (g/dl)	7.38±0,42	6.4-8.3
Albümin (g/dl)	4.61±0,34	3.9-4.9
Ürik Asit (mg/dl)	5.01±1,37	2.4-5.7
AST (U/dl)	19.25±7,11	<31
ALT (U/dl)	23.05±13,04	<33
Sodyum (mmol/L)	139.93±2,41	136-146
Potasyum (mmol/L)	4.61±0,38	3.5-5.1
Kalsiyum (mg/dl)	9.69±0,44	8.5-10
Fosfor (mg/dl)	3.66±0,51	2.6-4.5
Magnezyum (mg/dl)	1.81±0,21	1.6-2.6
Hgb (g/dl)	13.08±1,76	11-14
Sistatin c (mg/L)	1.13±0,3	<1.09
Açlık kan şekeri (mg/dl)	172.09±58,9	<105
HbA1c (%)	8,01±1,69	4-6
Albuminüri (mg/24 saat)	221±105	<30:normoalbuminüri 30-300:mikroalbuminüri >300:makroalbuminüri

Hastalar cinsiyetlerine göre gruplandırılıp albuminüri düzeyine göre kıyaslandı. Makroalbuminüri sıklığı erkeklerde %18.1, kadınlarda ise % 22.1; mikroalbuminüri sıklığı erkeklerde %12.8, kadınlarda ise %20.8, normoalbuminüri sıklığı ise erkeklerde %6, kadınlarda ise %20.1 olarak saptandı. İki cinsiyet arasında albuminüri düzeyine göre hasta dağılım oranları arasında tablo 4.3'te gösterildiği gibi anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi.

Tablo 4-3: İki cinsiyette albuminüri düzeyine göre hastaların dağılım sıklığı

CİNSİYET	ERKEK (N=55)	KADIN (N=94)	P
MAKROALBUMİNÜRİK	27 (%18,1)	33 (%22,1)	0,078
MİKROALBUMİNÜRİK	19 (%12,8)	31 (%20,8)	
NORMOALBÜMİNÜRİK	9 (%6)	30 (%20,1)	

İki cinsiyet arasında idrarda albuminüri düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı tablo 4.4'te veriler sunulmuştur.

Tablo 4-4: Cinsiyete göre idrar albuminüri düzeyleri

CİNSİYET	ERKEK (N=55)	KADIN (N=94)	P
ALBUMİNÜRİ (medyan)	227 (3-1100)	215 (4-785)	0,08

İki cinsiyet arasında serum sistatin c düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Veriler tablo 4.5'te veriler sunulmuştur.

Tablo 4-5: Cinsiyete göre serum sistatin c düzeyleri:

CİNSİYET	ERKEK (N=55)	KADIN (N=94)	P
SİSTATİN C	1.18 ± 0.35	1.09 ± 0.3	P:0,12

Hastalar albuminüri düzeylerine göre gruplandırıldı. Hastaların 39'u normoalbuminürik, 50'si mikroalbuminürik ve 60'ı makroalbuminürik idi. Bu hastalar yaş, cinsiyet, açlık kan glukozu, GFR düzeyi, serum sistatin c düzeyi ve HbA1c düzeyleri, DRP sıklığı açısından kıyaslandı. Veriler tablo 4.6' da sunulmuştur.

Tablo 4-6: Albuminüri düzeyine göre gruplandırılan hastaların kıyaslanması:

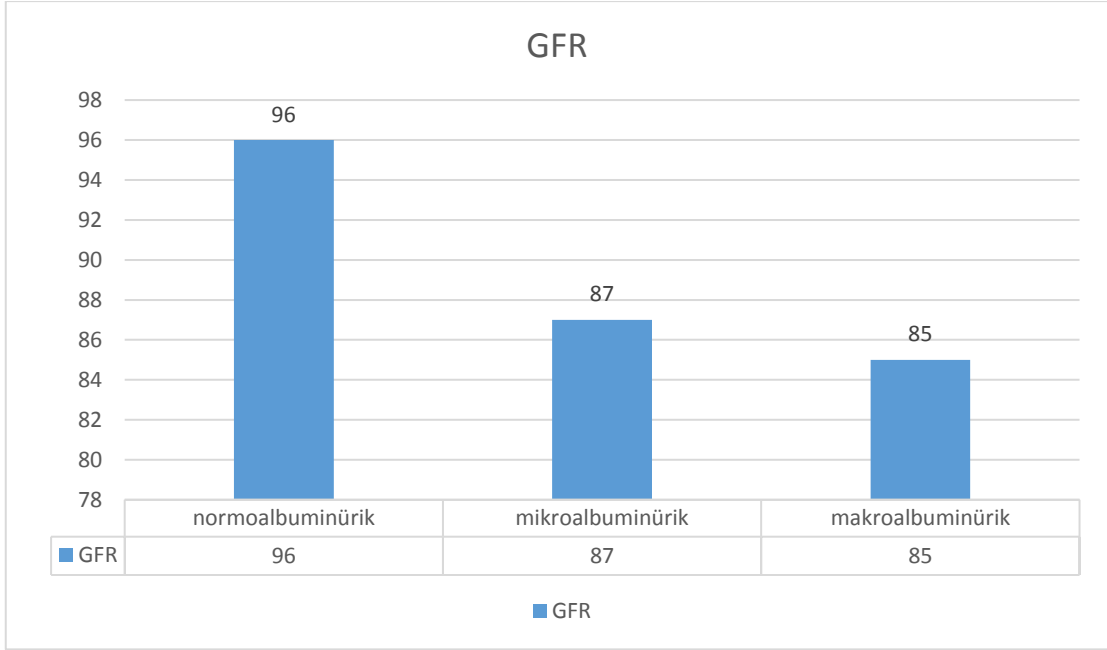
Parametre	Normoalbuminürik (N=39) (%26,2)	Mikroalbuminürik (N=50)(%33,6)	Makroalbuminürik (N=60)(%40,3)	p
Yaş	53.79±10.14	57.69±11.08	57.22 ± 9.38	0,184
Cinsiyet	30K (%20,1) /9E (%6)	31K (%20,8) /19E (%12,7)	33K (%22,1) /27E (%18,1)	0,078
Açlık Glukozu	158.59±66.72	178.42±44.13	175.03 ± 66.23	0,033
Kreatinin	0.69±0.14	0.79±.018	0.84± 0.29	0,005
GFR	96.33±11.05	87.56±19.72	85.32 ± 22.57	0,047
Serum Sistatin c	0.89±0.12	1.10±0.29	1.30 ± 0.34	<0,001
HbA1c	7.69±1.49	8.20±1.63	8.09 ± 1.74	0,384
DRP sıklığı	4 (%7,4)	18 (%33,3)	32 (%59,3)	<0,001

Çalışmamızda sistatin c açısından mikroalbuminüri-normoalbuminüri, makroalbuminüri-mikroalbuminüri ve makroalbuminüri-normoalbuminüri kıyaslamaları arasındaki tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptadık. Glomeruler filtrasyon hızı açısından ise makroalbuminüri-normoalbuminüri kıyasında anlamlı ancak makroalbuminüri-mikroalbuminüri arasında ve mikroalbuminürik-normoalbuminürik faz kıyaslamalarında anlamlı fark çıkmadı. Kreatinin açısından ise hem mikro hemde makroalbuminüri grubunda normoalbuminürik gruba kıyasla anlamlı yüksek ama mikro-makro grubu arasında anlamlı fark yok. Veriler tablo 4.7 ' de sunulmuştur.

Tablo 4-7: Albuminüri düzeyine göre gruplandırılan hastaların kendi aralarında kıyaslanması

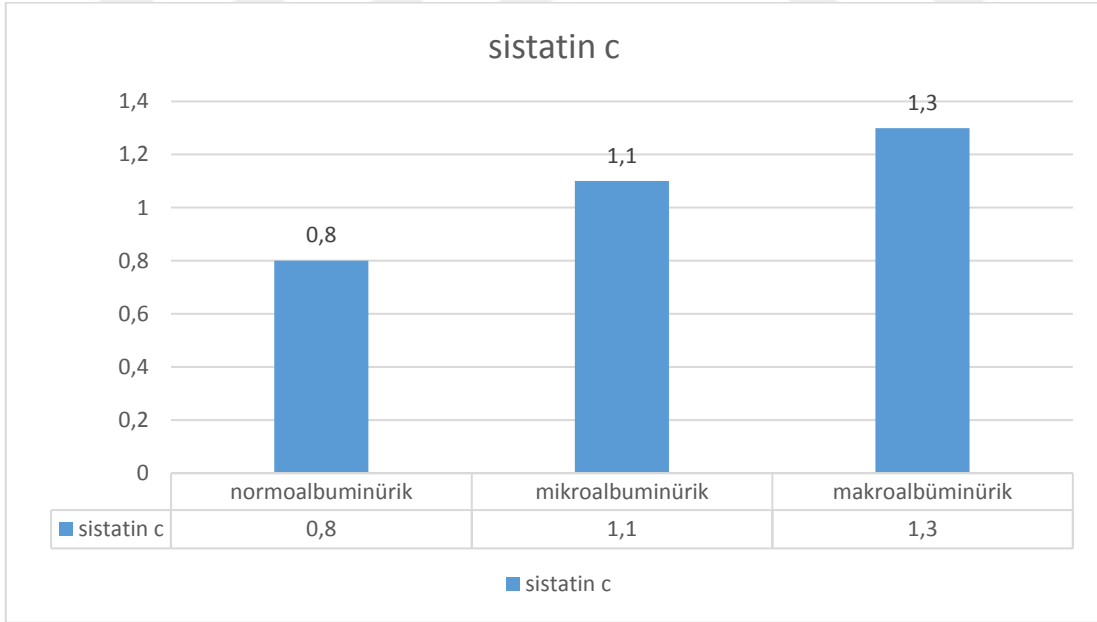
Parametre	Normoalbuminürik (N=39) (G1)	Mikroalbuminürik (N=50)(G2)	Makroalbuminürik (N=60)(G3)	P
Kreatinin	0.69±0.14	0.79±.018	0.84± 0.29	G1-G2: 0,009 G1-G3: 0,002 G2-G3: 0,714
GFR	96.33±11.05	87.56±19.72	85.32 ± 22.57	G1-G2: 0,54 G1-G3: 0,008 G2-G3: 0,68
Serum Sistatin c	0.89±0.12	1.10±0.29	1.30 ± 0.34	G1-G2: <0,001 G1-G3: <0,001 G2-G3: <0,001

Albuminüri düzeyine göre saptanan GFR düzeyleri şekil 4.2’de sunulmuştur.



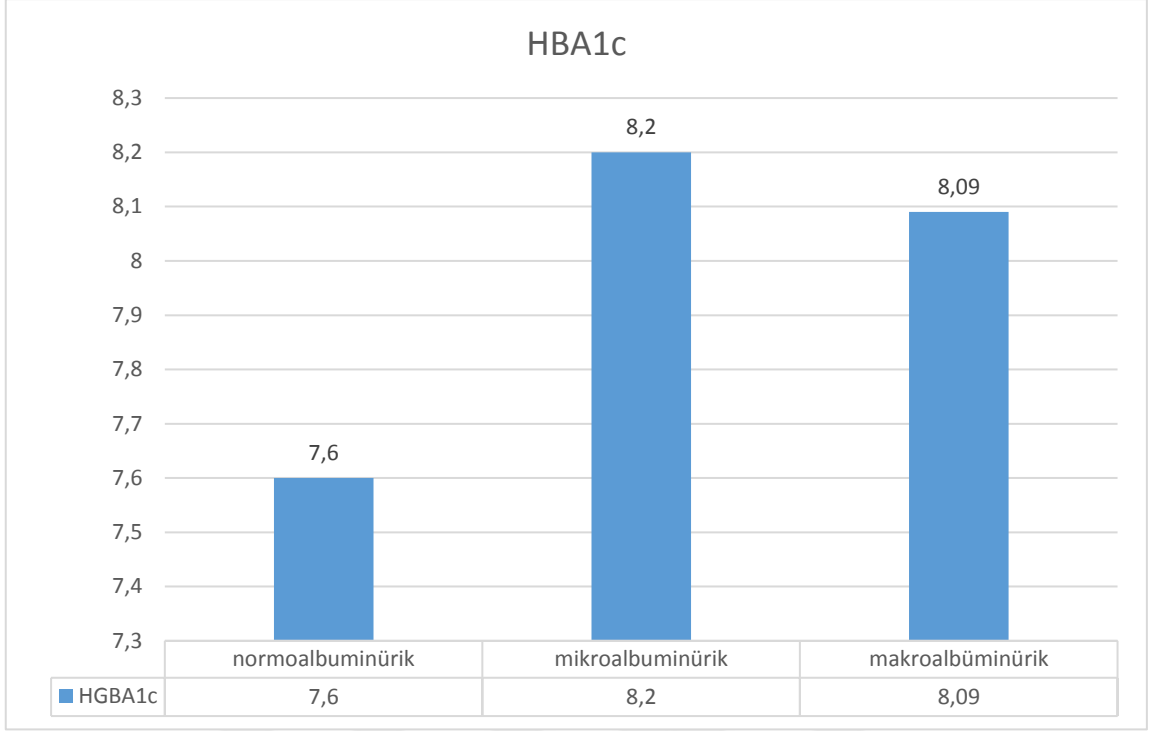
Şekil 4.2: Albuminüri düzeyine göre saptanan GFR düzeyleri

Albuminüri düzeyine göre serum sistatin c düzeyleri şekil 4.3’te sunulmuştur.



Şekil 4.3: Albuminüri düzeyine göre serum sistatin c düzeyleri

Albuminüri düzeyine göre HbA1c düzeyleri şekil 4.4'te sunulmuştur.



Şekil 4.4: Albuminüri düzeyine göre HbA1c düzeyleri

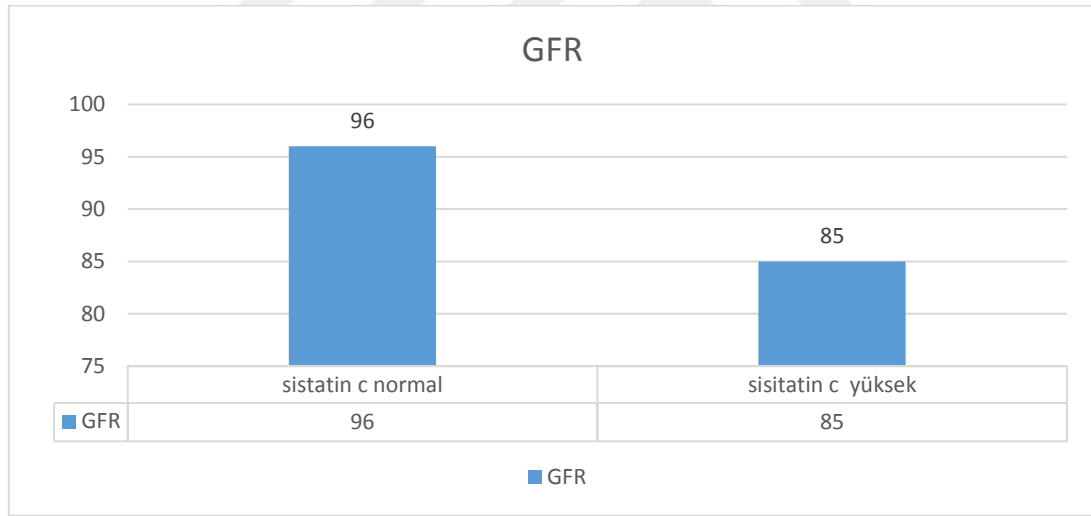
Hastalar serum sistatin c düzeylerine göre gruplandırıldı. Serum sistatin c düzeyi $>1,09$ saptanan hastalar serum sistatin c düzeyi “yüksek”, serum sistatin c düzeyi $<1,09$ Saptanan hastalar ise serum sistatin c düzeyi “normal” olarak değerlendirildi. Çalışmamızdaki hastaların 62'sinde serum sistatin c düzeyi yüksek idi. Sistatin c değeri yüksek olan grupta ortalama sistatin c düzeyi $1,21 \pm 0,32$ sistatin c düzeyi normal olan grupta ise serum sistatin c düzeyi $0,92 \pm 0,21$ olarak hesaplandı.

Serum sistatin c düzeyi normal olan grubun serum sistatin c düzeyi yüksek olan gruba göre daha genç olduğu ve DRP sıklığının daha düşük olduğu gözlemlendi. Serum sistatin c düzeyi yüksek olan grupta açlık glukoz, kreatinin ve albuminüri düzeyleri daha yüksek iken, GFR düzeyi daha düşük olarak bulundu. İki grup arasında HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Bu parametrelerin sayısal verileri Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Tablo 4-8: Hastaların serum sistatin c düzeyine göre gruplandırılarak kıyaslanması

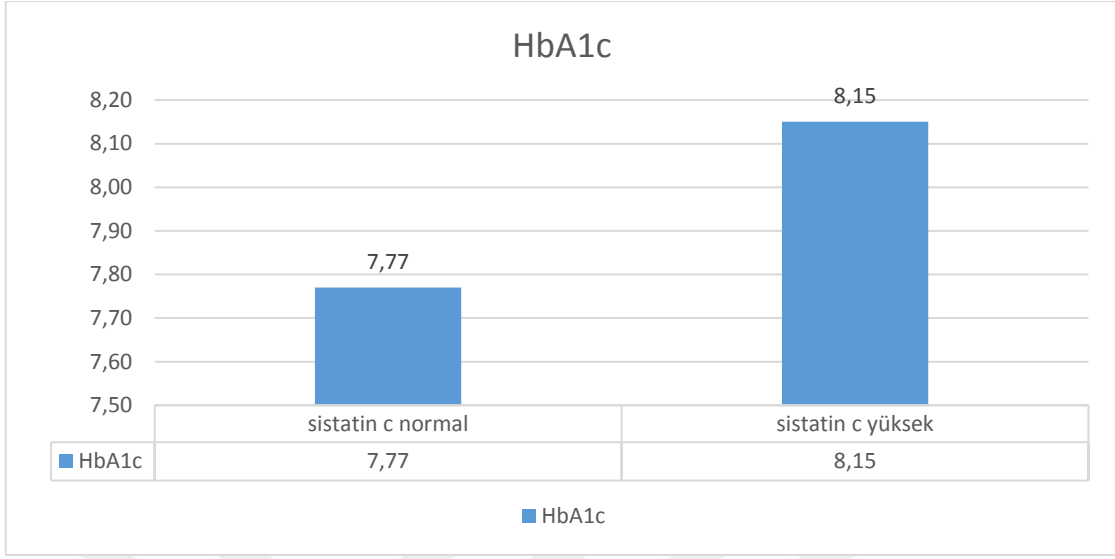
Parametre	Serum Sistatin c Normal (N=62)	Serum Sistatin c Yüksek (N=87)	p
Yaş	52.96±10.53	58.21±9.66	0,005
Cinsiyet (K/E)	35 / 14	59/41	0,195
Açlık Glukozu	167.12 ± 66.90	174.19 ± 56.55	0,220
Kreatinin	0.70 ± 0.15	0.83 ± 0.26	0,003
GFR	96.67 ± 12.60	85.17 ± 21.27	0,002
Albuminüri	88.43 ± 23.52	222.59 ± 187.02	<0,001
HbA1c	7.77 ± 1.51	8.15 ± 1.70	0,207
DRP sıklığı	7 (%13)	47 (%87)	<0,001

Serum sistatin c düzeyine göre GFR düzeyleri şekil 4.5'te sunulmuştur.



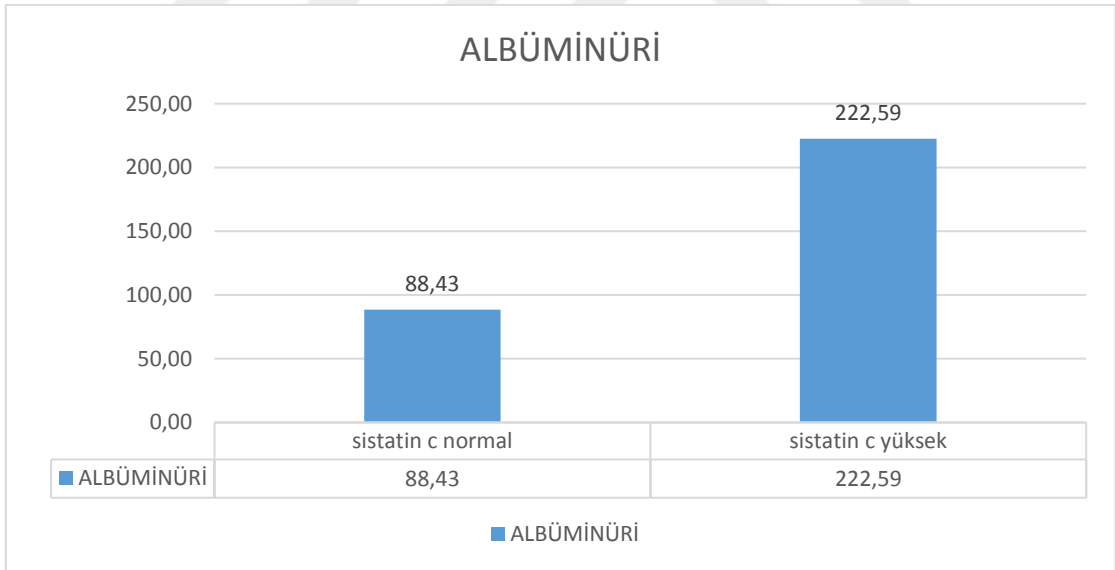
Şekil 4.5: Serum sistatin c düzeyine göre GFR düzeyleri

Serum sistatin c düzeyine göre HbA1c düzeyleri şekil 4.6’da sunulmuştur.



Şekil 4.6: Serum sistatin c düzeyine göre HbA1c düzeyleri

Serum sistatin c düzeyine göre albuminüri düzeyleri şekil 4.7’de sunulmuştur.

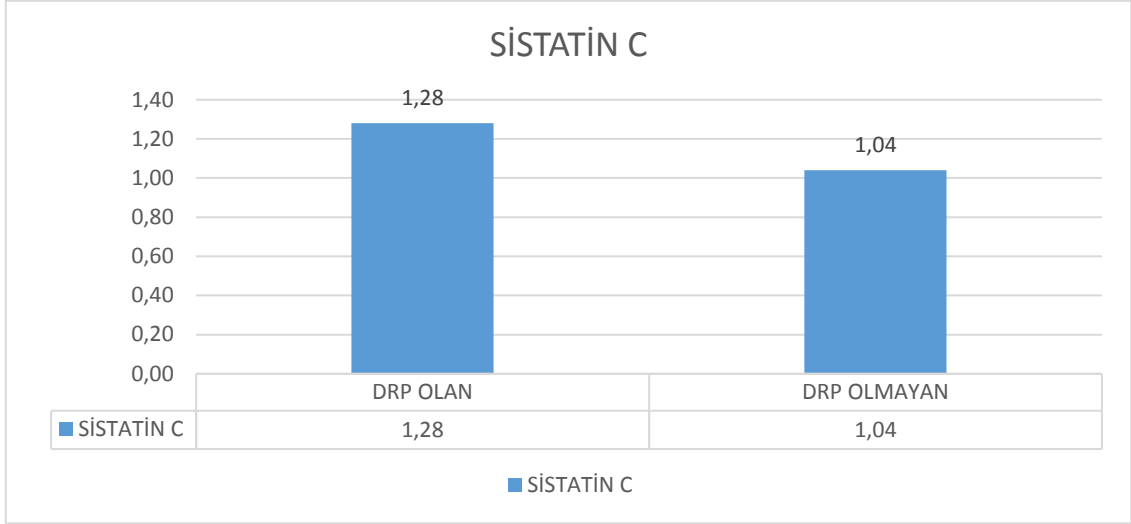


Şekil 4.7: Serum sistatin c düzeyine göre albuminüri düzeyleri

Hastalar DRP olup olmamasına göre serum sistatin c düzeyi ve albuminüri düzeyleri açısından kıyaslandı. Diyabetik retinopati saptanan hastalarda serum sistatin c düzeyi: $1.28 \pm 0,39$ iken DRP saptanmayan hastalarda bu değer $1.04 \pm 0,24$ olarak saptandı. ($p < 0,05$). Yine benzer şekilde DRP saptanan hastalarda albuminüri düzeyi:

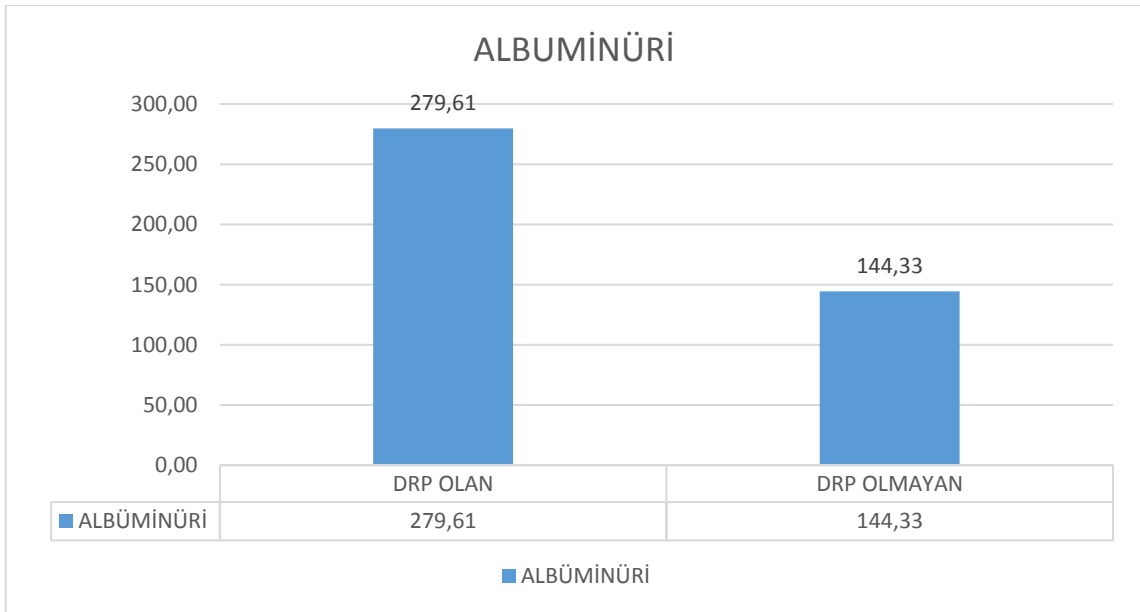
279,61 ± 255,96 iken, DRP saptanmayan hastalarda bu değer 149,33 ± 116,20 idi (P<0,05).

Diyabetik retinopati varlığına göre serum sistatin c düzeyleri şekil 4.8'de sunulmuştur.



Şekil 4.8: Diyabetik retinopati varlığına göre serum sistatin c düzeyleri

Diyabetik retinopati varlığına göre serum sistatin c düzeyleri şekil 4.9'da sunulmuştur.



Şekil 4.9: Diyabetik retinopati varlığına göre albuminüri düzeyleri

Serum sistatin c düzeyi ile üre, kreatinin, ürik asit, potasyum, PTH ve albuminüri düzeyleri arasında pozitif yönlü; GFR ve serum albumin düzeyleri arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Veriler Tablo 4.9’da sunulmuştur.

Tablo 4-9: Serum sistatin c düzeyinin diğer parametreler ile olan korelasyon analizleri

Parametre	r	p
Üre	0.523	P<0,01
Kreatinin	0.636	P<0,01
GFR	-0.763	P<0,01
Serum albumin	-0.277	P<0,01
Ürik Asit	0.473	P<0,01
K	0.188	0.022
PTH	0.233	0.004
Albuminüri	0.478	P<0,01

Serum sistatin c düzeyini etkileme ihtimali olan parametrelerin (yaş, BMI grubu, GFR, açlık glukozu, albuminüri, Hba1C, kreatinin, sigara içimi durumu, hipertansiyon olup olmaması) dahil edildiği regresyon analizinde anlamlı etkiye sahip tek parametrenin albuminüri düzeyi olduğu gözlemlendi. Albuminüri düzeyinin yüksek olması serum sistatin c düzeyini 1.049 kat olarak arttırmaktadır (%95 güven aralığında min.1,029 max 1,069). Veriler tablo 4.10’da sunulmuştur.

Tablo 4-10: Serum sistatin c düzeyi için yapılan regresyon analizi

Parametre	B	p	Lower	Upper
BMI <18.5	0,068	0,100	0,987	1,160
18.5-24.9	0,129	0,929	0,067	19,190
>25	-0,118	0,868	0,220	3,592
GFR	-0,003	0,934	0,929	1,070
AKŞ	-0,007	0,327	0,979	1,007
Albuminüri	0,047	<0,001	1,029	1,069
Sigara	0,214	0,730	0,367	4,179
Hipertansiyon	0,323	0,564	0,462	4,131
HbA1c	0,329	0,136	0,901	2,142
Kreatinin	3,464	0,228	0,114	8946,151

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda normoalbuminürik hastalarla kıyaslandığında mikroalbuminürik hastalarda kreatinin düzeyinde anlamlı bir yükseliş ortaya çıktığı; normoalbuminürik hastalar ile makroalbuminürik hastalar kıyaslandığında ise hem kreatinin hem de GFR düzeylerinde anlamlı bir farklılık ortaya çıktığı gözlenmiştir. Mikroalbuminürik hastalar ile makroalbuminürik hastalar karşılaştırıldığında ise ne kreatinin ne de GFR düzeylerinde bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Serum sistatin c düzeyinde ise hem mikroalbuminürik hem de makroalbuminürik safhalarda normoalbuminürik döneme göre anlamlı bir yükseklik ortaya çıktığı ve buna ek olarak mikroalbuminürik evreden makroalbuminürik evreye geçişte de yine anlamlı bir yükselme olduğu saptanmıştır. Bir diğer deyişle DM hastalarında nefropati progresyonunda kreatinin anlamlı bir değişime uğramıyorken serum sistatin c düzeyinin anlamlı bir değişim gösterdiği söylenebilir. Yaptığımız regresyon analizinde ise albuminüri düzeyinin yüksek olması serum sistatin c düzeyini 1.049 kat olarak arttırmaktadır (%95 güven aralığında min.1,029 max 1,069). Bu noktadan hareketle serum sistatin c düzeyinin DM hastalarında nefropati tanısında ve renal progresyonun ileri dönemlerde albuminüri, kreatinin ve GFR'ye alternatif bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz.

Serum sistatin c düzeyi normalin üzerinde olan hasta grubumuz incelendiğinde bu hastaların ile yaş, böbrek fonksiyon kaybı gelişmiş, albuminürinin belirgin olduğu ve çoğunlukla DRP'nin tabloya eşlik ettiği hastalar olduğu göze çarpmıştır. Buna ek olarak serum sistatin c düzeyinin böbrek fonksiyon takibinde kullanılan diğer parametrelerle (üre, kreatinin, GFR, ürik asit, albumin, PTH, albuminüri düzeyi gibi) de korele olduğunu gözlemledik. Bu durum bize serum sistatin c düzeyinin DM progrese oldukça artma eğiliminde olacağını öngörmektedir. Bu yorumun desteklenmesi için aynı hastaların böbrek fonksiyon testleri ve serum sistatin c düzeyleri ile prospektif olarak takip edildikleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nefropati tanısı açısından ve GFR ölçümü için güncel marker olarak değerlendirilen serum sistatin c düzeyi ölçümü; erken böbrek fonksiyon bozukluklarında proteinürisi olmayan olgularda glomerüler filtrasyon hızında azalma düzeyini saptadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Muhammed Elyased ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik nefropatili hastalarda albuminüri henüz başlamamış olan GFR >90 olan hastalarda bile sistatin c düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Diyabetes mellituslu hastalarda nefropati takibi için yaygın kullanılan marker olan mikroalbuminüri ve serum kreatinin yerine erken bir belirteç olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (62). El Şafey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum sistatin c düzeyleri böbrek fonksiyon bozukluğu olan makrolbünürük tip 2 DM'li hastalarda böbrek fonksiyonları normal olan makrolbünürük tip 2 DM'li hastalara göre anlamlı derecede yüksekti (63). S. Apakkan Aksun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM'lilerde artmış sistatin c düzeylerinin, diyabetik nefropatinin erken göstergesi olabileceği sonucuna ulaşıldı. Serum sistatin c'nin tanısal doğrulukları, hafif ve orta derecede azalmış GFR'yi ayırt etmede serum kreatinininkinden üstün olabileceği sonucuna ulaşıldı. Perlemoine C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM'li hastaların sistatin c düzeyleri ve GFR ölçümleri arasında iyi korelesyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Normal serum kreatinin düzeyine sahip ancak ılımlı GFR düşüşü olan grupta sistatin c ile GFR karşılaştırılmıştır. Serum sistatin c düzeylerinin güvenilir ve alternatif bir marker olabileceğini bildirmişlerdir (89). Zhou B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre serum sistatin c'nin diyabetik nefropatiyi öngörmeye duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla 0.88 ve 0.85 idi. Serum sistatin c, DM'li hastalarda albuminüri gibi nefropatinin bir göstergesi olduğu sonucuna ulaşıldı (66). Siddigi Z. ve arkadaşlarına göre DM'li hastalarda sistatin c düzeyleri; mikroalbuminürük hastalarda, normoalbuminürük hastalara göre daha yüksekti. Sistatin c düzeyleri normoalbuminürük tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda, diyabetik olmayan bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti ve erken tanı için mevcut altın standart olan mikroalbuminüri gelişmesinden önce, erken bir aşamada nefropatinin belirteci olarak kullanılabilceği gösterildi (70). Perkins B. A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM'li hastaların sistatin c ölçümlerinin; kronik böbrek hastalığına ilerleyişi proteinüri, kreatinin düzeyleri veya kreatinin klirensinden daha iyi düzeyde yansıttığı sonucuna ulaşmışlardır. (92).

Diyabetes mellituslu herhangi bir hastada serum kreatininde artma ve serum kreatinini normal olsa dahi kreatinin klirensinde azalma; kronik böbrek hastalığına ilerleyiş olarak değerlendirilebilir. Ancak serum kreatinin ve klirensinin glomerüler filtrasyon hızının tam olarak iyi bir göstergesi olduğunu söylemek zordur. Kreatininin

böbrek dışındaki birçok faktörlerden; (kas kitlesi, rabdomyoliz, fazla et tüketimi, ağır egzersiz yapılması) etkilenmesi ve tubuler sekresyona uğraması, bu iki test için olumsuz denilebilecek faktörlerdendir.

Çalışmamızda kreatinin açısından hem mikro hemde makroalbuminüri grubunda normoalbuminürik gruba kıyasla anlamlı yüksek ama mikro-makro grubu arasında anlamlı fark yok ancak sistatin c açısından tüm ikili karşılaştırmalarda (mikroalbuminüri-normoalbuminüri, makroalbuminüri-normoalbuminüri, makroalbuminüri-mikroalbuminüri grubu karşılaştırmalarında) anlamlı farklı, yani mikroalbuminüriye geçiş safhasında sistatin c'nin kreatinine göre anlamlı değişkenlik gösterdiği sonucuna ulaştık. Kreatinin saptanmasında kullanılan yöntemlerdeki bazı analitik sorunlarda doğruluğunu ve hassasiyetini sınırlandırabilmektedir. Yeni yöntemler için araştırmalar yapılmıştır. Perlemoine C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM'li hastaların sistatin c düzeyleri ve GFR ölçümleri arasında iyi korelasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Normal serum kreatinin düzeyine sahip ancak ılımlı GFR düşüşü olan grupta sistatin c ile GFR karşılaştırılmıştır. Serum sistatin c düzeylerinin güvenilir ve alternatif bir marker olabileceğini bildirmişlerdir (89). Domingueti C.P. ve arkadaşlarının diyabetik nefropati erken teşhis olasılığı açısından yaptığı çalışmaya göre kreatinin ve sistatin c düzeyleri esas alınarak normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalar kıyaslandı. Diyabetik nefropatide sistatin c düzeylerinin makroalbuminürik hastaları saptamada kreatinin düzeylerine göre daha iyi korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşıldı (69). Niraula A. ve arkadaşlarının böbrek fonksiyon belirteci olarak serum sistatin c'nin konvansiyonel etkinliğini geleneksel renal belirteçlerle karşılaştırmak için yaptığı çalışmada serum sistatin c proteinüriye neden olan böbrek fonksiyonel değişikliklerini kreatinin ve GFR'ye göre daha iyi yansıttığı sonucuna ulaşıldı (71). Wijerathna T.M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre AKIN kriterlerine göre evre 2 ve 3 böbrek yetmezliği bulunan hastalarda serum kreatinininde 3. günde zirve yapan hızlı artışlar gözlemlendi. Bu hastalarda serum sistatin c kreatinine görece daha yavaş yükseldi, fakat aynı zamanda (3. günde) zirveye ulaştı. Serum sistatin c, kreatinin ve albuminüri arasında korelasyon olduğu sonucuna ulaşıldı ($p < 0,05$) (75).

Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların renal fonksiyonlarında bozulma GFR'nin azalmasına ve albümin ekskresyonunda artışa yol açar. Proteinüri artışı diyabetik nefropati riskinin bir belirteci olarak görülmektedir. Böbrek hasar düzeyinin mikroalbuminüriye göre daha dinamik bir süreç olması nefropatili hastalarda tanı, takip ve prognozda testin kullanımını bir miktar kısıtlamaktadır.

Serum sistatin c sabit üretim hızı, glomerüllerden tamamen filtre olması, tubülüslerde metabolizasyonu ve extra renal faktörlerden fazla etkilenmemesi ve yapılan çalışmalarda altın standart olarak kabul edilen exojen markerlar ile yapılan GFR ölçümleriyle iyi korele olması nedeniyle gündemdedir.

Çalışmamızda serum sistatin c düzeyi ile üre, kreatinin, ürik asit, potasyum, PTH ve albuminüri düzeyleri arasında pozitif yönlü; GFR ve serum albumin düzeyleri arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Takir M. ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre sistatin c düzeyinin mikroalbuminürik hastalarda anlamlı olarak yüksek, ve serum sistatin c düzeyinin GFR ile negatif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmış (64). Mussab M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre serum sistatin c konsantrasyonu, GFR azaldıkça aşamalı olarak artmıştır ve serum sistatin c ile GFR arasında negatif korelasyon vardı. Karşılıklı sistatin c ve GFR arasındaki genel ilişki, serum kreatinin ve GFR arasındaki ilişkilere anlamlı olarak daha güçlüydü. Glomerüler filtrasyon hızı 120 mL'den, 20 mL / dak / 1.73 m²'ye düştükçe, sistatin c artış oranı, serum kreatininin düşüş oranından fazlaydı. Ölçülen GFR aralığındaki sistatin c oranı kreatinin oranına kıyasla daha hassas çıkmıştı (65). Avinash S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda albuminüri, kan üre düzeyleri ve serum sistatin c düzeylerinin korele olduğu sonucuna ulaşılmış (67). Wang F. 'nin yaptığı araştırmaya göre 24 saatlik idrar proteini düzeyi, serum sistatin c ve fibrinojen seviyeleri arasında korelasyon olduğu sonucuna ulaşılmış (68). Domingueti C.P. ve arkadaşlarının diyabetik nefropati erken teşhis olasılığı açısından yaptığı çalışmaya göre kreatinin ve sistatin c düzeyleri esas alınarak normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalar kıyaslandı. Diyabetik nefropatide sistatin c düzeylerinin makroalbuminürik hastaları saptamada kreatinin düzeylerine göre daha iyi korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşıldı (69). Soorampally V. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre serum sistatin c düzeyleri, mikroalbuminürik hastalarda,

normoalbuminürik hastalara ve kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Serum sistatin c düzeyleri de tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminüri (idrar albumin-kreatinin oranı) ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmış(77). Zylka A. ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre serum sistatin c, idrar IgG, transferrin düzeylerinin diyabet hastalarında böbrek hastalığının erken değerlendirmesinde yardımcı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (72).

Çalışmamızda makroalbuminürik ve mikroalbuminürik grupta serum sistatin c düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna ulaştık. Uslu S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama sistatin c düzeyleri normoalbuminürik grupta mikroalbuminürik gruba göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (KK: 0,478, P<0,01) (90).

Ayrıca diyabetik retinopatisi olan hastalarda proteinüri ortalama düzeylerini anlamlı derecede yüksek saptadık. Junlin Zhang ve arkadaşlarının yaptığı diyabetik retinopati, diyabetik nefropatili hastaların böbrek sonuçlarını tahmin edebileceği ile ilgili yapılan çalışmada DM'li hastalarda retinopati varlığı ile proteinüri ve nefropati arasında güçlü ilişkiler olduğunu sonucuna ulaşıldı. Bu bulgular, retinopati bulgularının, hem progresif böbrek fonksiyon bozukluğuna hem de diyabetes mellitusa sekonder sistemik mikrovasküler hasarı temsil edebileceğini göstererek retinopati ve böbrek fonksiyon bozukluğu arasında ortak yol olabileceğini düşündürdü (91).

Bu çalışmada, DM hastalarında nefropati durumunun değerlendirilmesinde serum sistatin c düzeyinin en az kreatinin ve GFR düzeyi kadar kullanılabilir olduğunu ve hatta bazı noktalarda daha uygun bir parametre olduğu sonucuna vardık.

6. SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen verilerde diyabetik hastalarda nefropati sürecinin tanı ve takibinde sistatin c düzeyinin GFR ve kreatinine oranla daha duyarlı olduğu sonucuna ulaştık.

Aynı zamanda sistatin c düzeyleri ile proteinüri arasında istatistiksel olarak kreatinin klirensine göre daha yüksek korelasyon olduğu sonucuna ulaştık. Bu sonuç diyabetik nefropatili hastalarda sistatin c düzeyi bakılmasının hafif düzeyde böbrek yetersizliğini belirlemede erken bir prognostik marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sistatin c'nin, altın standart olan GFR ölçüleriyle kıyaslandığında serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensine göre daha duyarlı ve hassas (kreatinin tübüler sekresyonu ve ekstra renal faktörlerden etkilenebilmesi nedeniyle) olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalara paralel olarak uyumlu sonuçlara ulaştık.

Bu bilgiler doğrultusunda ve yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre hareket ederek DM'li hastalarda nefropati tanı ve takibinde proteinüri, kreatinin ve GFR düzeyine ek olarak serum sistatin c düzeylerini saptamanın, hastanın renal durumu hakkında bilgiler verebileceği ve kullanışlı bir marker olabileceği düşünülmüştür.

7. KAYNAKÇA

- 1) World health organization 2016 global report on diabetes
- 2) Temel diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2019
- 3) Diabetes: a dynamic disease The Lancet, , 3–9 June 2017
- 4) Francesco Zaccardi, David R Webb, Thomas Yates; Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective BMJ 2016
- 5) Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, Giovanni Pacini ; Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus Endocrine Reviews, Volume 37, Issue 3, 1 June 2016, Pages 278–316
- 6) Nilgün Başaran, Osman Evliyaoğlu, Sembol Yıldırım, Fatma Asuman Orçun; Cystatin C Levels in Predicting of Nephropathy in Diabetes Mellitus PBN 2016
- 7) Yan Zheng, Sylvia H. Ley ; Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications Nature Reviews Endocrinology volume 14, pages88–98(2018)
- 8) Nita GandhiForouhi ,Nicholas J.Wareham ; Epidemiology of diabetes ; Medicine January 2019
- 9) Öcal, Ece Elif; Önsüz, Muhammed Fatih; Diyabet hastalığının ekonomik yükü Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi 2018
- 10) Türkiadiab Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019
- 11) Şevki Çetinkalpa Type 1 Diabetes and Autoimmunity Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2010
- 12) H. David McIntyre , Patrick Catalano , Cuilin Zhang, Gestational diabetes mellitus ,Nature Reviews Disease Primers volume 5, Article number: 47 (2019)
- 13) Leah Gilbert, Justine Gross, How diet, physical activity and psychosocial well-being interact in women with gestational diabetes mellitus: an integrative review BMC Pregnancy and Childbirth volume 19, Article number: 60 (2019)
- 14) E. Schober ,B Rami, M. Grabert; Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database Diabetic medicine 2009

- 15) Ayfer alikaşıfoğlu; cystic fibrosis related diabetes turkiye klinikleri j int med sci. 2007
- 16) Carolina Solis-Herrer, MD, Curtis Triplitt, PharmD, Charles Reasner; 2018
- 17) Robert Wagner, Harald Staiger; Genetik des Typ-2-Diabetes Der Diabetologe 2019
- 18) Eugenio Cersosimo, MD, Curtis Triplitt, PharmD, Carolina Solis-Herrera Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus
- 19) Attila Önmez; Diabetes Mellitus'ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi, Düzce Üniversitesi sağlık bilimleri üniversitesi dergisi 2017
- 20) Emin Murat Akbaş, Levent Demirtaş; The Overview of Diabetes Mellitus and Complications Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2015
- 21) Robert. S. Zimmerman ; Diabetes Mellitus: Management of Microvascular and Macrovascular Complications
- 22) Julie R. Ingelfinger, M.D, Clifford J. Rosen Cardiac and Renovascular Complications in Type2 Diabetes New England Journey Med 2016
- 23) Hye Seung Jung; Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes 2015 Korean Endocrine Society
- 24) Konstantinos Papatheodorou,1 Maciej Banach, ; Complications of Diabetes Journal of Diabetes Research 2015
- 25) Lotfy, Mohamed; Adeghate, Jennifer; Kalasz, Huba; Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review Current Diabetes Reviews, Volume 13, Number 1, 2017
- 26) Martin M Nentwich and Michael W Ulbig Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus World J Diabetes. 2015 Apr
- 27) Alexandra Kautzky-Willer; Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus Endocrine Reviews, Volume 37, Issue 3, 1 June 2016
- 28) Aastha Chawla, Rajeev Chawla, and Shalini Jaggi1 Microvasular and macrovascular complications in diabetes mellitus Indian J Endocrinol Metab. 2016
- 29) Joshua A. Beckman vascular Complications in diyabetes 2016
- 30) Josephine M. Forbes Amelia K. Fotheringham Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts Diabetologia November 2017

- 31) Sharon Yeung PharmD Candidate Jane Soliternik PharmD Candidate; Nutritional supplements for the prevention of diabetes mellitus and its complications *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism* 2018
- 32) Jean-Louis Chiasson, Nahla Aris-Jilwan, Raphaël Bélanger, Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state *CMAJ* 2016
- 33) Brajendra Kumar Tripathi, Arvind Kumar Srivastava Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 2006
- 34) Lawrence r. morris, md; mary beth murphy, Bicarbonate Therapy in Severe Diabetic Ketoacidosis
- 35) Guillermo E. Umpierrez Diabetic Ketoacidosis *The Diabetes Textbook* 2019
- 36) Jean-François, Breay Paty, Peter A; Hypoglycemia *Canada Journal Diabetes* 42 (2018) S104–S108
- 37) Abdulhalim Şenyiğit; Tip 2 Diyabette Koroner Arter Hastalığı Varlığı Serebrovasküler Hastalık İçin Bir Risk Faktörü müdür? *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi* 2018
- 38) Wei Wang and Amy C. Y. Lo Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments *Int. J. Mol. Sci.* 2018
- 39) Eva L. Feldman , Brian C. Callaghan , Diabetic neuropathy, *Nature Reviews Disease Primers* volume 5, Article number: 41 (2019)
- 40) Soroku Yagihashi, Hiroki Mizukami , Diabetic neuropathy, *Diabetes and Aging-related Complications* 2017
- 41) Charles E. Alpers and Kelly L. Hudkins ; Pathology identifies glomerular treatment targets in diabetic nephropathy *Kidney Res Clin Pract.* 2018
- 42) Peter Rossing, Frederik Persson, Marie Frimodt-Møllera; Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives, *Néphrologie & Thérapeutique* April 2018, Pages S31-S37
- 43) Krishna C. Keri ,Naga S. Samji ,Samuel Blumenthal; Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives, *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2018
- 44) Kausik Umanath, Julia B. Lewis Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018 *American Journal of Kidney Diseases* 2018
- 45) Alp Atasoy, Ali Atay, Süleyman Ahabab, Maksude Hanedar, Mustafa Yenigün, Diyabetik Nefropati'ye Genel Bir Bakış, *Haseki Tıp Bülteni* 2014

- 46) Hiddo JL, BirTon Rabelink bHeerspink aDick de Zeeuw aPathophysiology of Proteinuria: Albuminuria as a Target for Treatment Chronic Renal Disease (Second Edition) 2019
- 47) Helen C. Looker, Michael Mauer, Pierre-Jean Saulnier; Changes in Albuminuria But Not GFR are Associated with Early Changes in Kidney Structure in Type 2 Diabetes JASN June 2019
- 48) Türk Hipertansiyon Uzlaşısı Raporu 2019; Turk Kardiyoloji Dern Ars 2019
- 49) Renu Regunathan-Shenk Ehsan Nobakht Scott D. Cohen Approach to the Patient with Non-nephrotic Proteinuria Chronic Renal Disease (Second Edition) 2020,
- 50) Matteo Landolfo Giulia Fiorini; Nephrotic range proteinuria and acute heart failure Internal and Emergency Medicine 2019
- 51) Qamar A, Hayat A, Ahmad TM , Serum Cystatin C as an Early Diagnostic Biomarker of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. J Coll Physicians Surg Pak. 2018
- 52) Kim HJ , Byun DW , Suh K , Yoo MH , Park HK ; Association between Serum Cystatin C and Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus without Nephropathy. Diabetes Metab J. 2018
- 53) Fu J , Deng HY , Hu ML , Liao LY , Li YK ; Relationships between serum cystatin C, chemerin levels and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients] Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2019
- 54) H. H. Abu-Nawwas aD. Shaer aInfluence of age, gender, smoking, diabetes, thyroid and cardiac dysfunctions on cystatin C biomarker Medicina de Familia. Semergen January–February 2019, Pages 44-51
- 55) Jacques Vigan, Séraphin Ahoui, Bruno Léopold Agboton; Assessment of serum cystatin C in the early detection of type 2 diabetic nephropathy in Cotonou, Benin African Association of Nephrology 2019.
- 56) Brijesh Mukherjee: Serum Cystatin C: A Novel Marker of Diabetic Nephropathy and Other Diseases EC diabetes and metabolic research 2018
- 57) Hye Jeong Kim, Dong Won Byun, Kyoil Suh, Myung Hi Yoo; Association between Serum Cystatin C and Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus without Nephropathy Diabetes Metab J. 2018
- 58) Erin F. Barreto, MSc bir B Andrew D. Kural C d. Hasan Murad bKianoush B. Prediction of the Renal Elimination of Drugs With Cystatin C vs Creatinine: A Systematic Review Mayo Clinic Proceedings Volume 94, Issue 3, March 2019, Pages 500-514
- 59) Sangeeta, s.ambekar, jeevan; sudhakar Assessment of GFR, using Cystatin-C and Creatinine Based Equations for the Early Detection of Renal Injury in

Diabetic and Non Diabetic Patients. Journal of Clinical & Diagnostic Research. Sep2018

- 60) PENG Yadan; LONG Yan; Reserch progress in the relationship between serum uric acid, cystatin C and type 2 diabetic foot ulcer Acta Medicinae Sinica 2018
- 61) Ayu Ogawa-Akiyama, Hitoshi Sugiyam Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease Published: March 7, 2018
- 62) Elsayed MS , El Badawy bir , Ahmed A , Ömer R , Mohamed bir Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2019
- 63) El-Şafey EM , El-Nagar GF , Selim MF , El-Sorogy HA , Sabry AA . Is serum cystatin C an accurate endogenous marker of glomerular filtration rate for detection of early renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus? Ren Fail. 2009
- 64) Takir M , Ünal AD , Kostek O , Bayraktar N , Demirağ NG . Cystatin-C and TGF- β levels in patients with diabetic nephropathy. Nefrologia. 2016
- 65) Mussap M , Dalla Vestra M , Fioretto P , Saller bir , Varagnolo M , Nosadini R , Plebani M . Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. Kidney Int. 2002
- 66) Zhou B , Zou, H , Xu G . Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis. Kidney Blood Press Res. 2016;
- 67) Avinash S , Singh VP , Agarwal AK , Chatterjee S , Araya V . Identification and Stratification of Diabetic Kidney Disease Using Serum Cystatin C and Serum Creatinine Based Estimating Equations in Type 2 Diabetes: A Comparative Analysis. J Assoc Physicians India. 2015
- 68) Wang F , Zhang YH . [Relationship of cystatin C, fibrinogen, and 24-hour urinary protein with renal pathological grade Henoch-Schönlein purpura nephritis]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2016
- 69) Domingueti CP Foscolo rb , Simões E Silva AC , Dusse LM , Reis JS , Carvalho KırımıZı , Fernandes AP Gomes KB . Evaluation of creatinine-based and cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rate in diabetic patients
- 70) Siddiqı Z , Karoli R , , Fátima J , Varshney S , Baş MS . Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy. Ann Afr Med. 2017

- 71) Niraula A , Lamsal M , Baral N , Majhi S , Khan SA , Basnet P , Dahal K . Cystatin-C as a Marker for Renal Impairment in Preeclampsia. J Biomark. 2017
- 72) Zylka A , Dumnicka p , Kuśnierz-Cabala B , Gala-Błądzińska bir , Ceranowicz P⁵ Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. Mediators Inflamm. 2018
- 73) Kreepala C₁ , Srila-On A , Kitporntheranunt M , B Anakkamatee , Lawtongkum p , Wattanavaekin K The Association Between GFR Evaluated by Serum Cystatin C and Proteinuria During Pregnancy. Kidney Int Rep. 2019
- 74) Li ZY , Liu B , Zhuang XJ , Shen YD , Tian İK , Ji-Y , Li LX , Liu F . Effects of berberine on the serum cystatin C levels and urine albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2018
- 75) Wijerathna TM , Mohamed F , Dissanayaka D , Gawarammana I , Palangasinghe C₁ , Shihana F , Dili, Z , Shahmy S , Buckley NA . Albuminuria and other renal damage biomarkers detect acute kidney injury soon after acute ingestion of oxalic acid and potassium permanganate. Toxicol Lett. 2018
- 76) Apakkan Aksun S , Ozmen D , Ozmen B , parıldar Z , Mutaf I , Turgan N , Habif S , Kumanlioğluc K , Bayındır O . Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004
- 77) Vijay S , Hamide A , Senthilkumar GP , Mehalingam V Utility of urinary biomarkers as a diagnostic tool for early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2018
- 78) Lesley A. Inker Andrew S. Levey Josef Coresh Estimated Glomerular Filtration Rate From a Panel of Filtration Markers Hope for Increased Accuracy Beyond Measured Glomerular Filtration Rate? Advances in Chronic Kidney Disease January 2018,
- 79) Holly Kramer, Robert E. Boucher, Increasing Mortality in Adults With Diabetes and Low Estimated Glomerular Filtration Rate in the Absence of Albuminuria Diabetes Care 2018
- 80) Melahat Akdeniz, Ethem Kavukcu, Yaşlanmaya Bağlı Fizyolojik Değişiklikler ve Kliniğe Yansımaları, : Türkiye Klinikleri; 2019
- 81) Sandra Merscher : Molecular Mechanisms of Proteinuria Front. Med, 12 November 2018
- 82) Tumlin JA · Campbell KN Proteinuria in Nephrotic Syndrome: Mechanistic and Clinical Considerations in Optimizing Management J Nephrol 2018

- 83) Bhimiseti srinivasa chakravarthy¹, Surath prathima ²; study evaluation of urine protein/urine creatinine ratio for quantification of proteinuria in rapid and reliable diagnosis of nephrotic syndrome 2018
- 84) Philip Barter, Antonio M. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events *N Engl J Med* 2017
- 85) Piero Ruggenenti, MD, Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2004
- 86) Sanjay Kumar Thakur, Sukesh Purush Dhakal, Shreeya Parajuli, Microalbuminuria and Its Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients *NepMed (Nepal Medline)* established in 2019
- 87) Zohaib Iqbal · Rahul Yadav, Maryam Ferdousi, Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy *Clinical Therapeutics* ;2018
- 88) Samhitha Gudla, Divya Tenneti Diabetic Retinopathy: Pathogenesis, Treatment, and Complications ; *Drug Delivery for the Retina and Posterior Segment Disease* 2018
- 89) Perlemoine C, Beauveux MC, et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function metabolism. 2003
- 90) Uslu S, Efe B, Alataş O; Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients. *J Nephrol* 2005
- 91) Junlin Z ,Yiting Wang ,Li Li ,Rui Zhang ,Ruikun Guo , Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy *Journal Renal Failure* 2018
- 92) Perkins BA, Nelson RG; Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: Results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005