



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**SERUM PREPTİN DÜZEYLERİNİN TİP 2 DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR VE
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Harun ŞENTÜRK

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Çağatay TAŞKAPAN

MALATYA 2024



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SERUM PREPTİN DÜZEYLERİNİN TİP 2 DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR VE
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Harun ŞENTÜRK

ORCID ID: 0000-0001-7718-9575

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Çağatay TAŞKAPAN

MALATYA 2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Diabetes Mellitus (DM)	3
2.1.1.Diabetes Mellitus Tanımı	3
2.1.2.Diabetes Mellitus Sınıflaması	5
Tip 1 Diabetes Mellitus:	5
Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi:	6
2.1.3.Diabet Semptomları.....	8
2.1.4.Prediabet.....	8
2.1.5.Diabetes Mellitus Komplikasyonları.....	9
Mikrovasküler Komplikasyonları:	9
Diabetik Nöropati:	9
Diabetik Nefropati:.....	10
Diabetik Retinopati (DR):	12
2.2.Preptin	16
2.2.1.Preptinin Sentez Yerleri ve Etkileri.....	17
2.2.2.Preptinin Metabolik Etkileri.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1.Hasta Gruplarının Seçimi	19
3.2.Markerların Hazırlanması	19
3.3.Biyokimyasal Ölçümler.....	20
3.3.1.Serum Glukoz Ölçümü.....	20
3.3.2.Serum Kolesterol Ölçümü.....	20
3.3.3.Serum HDL Ölçümü	21
3.3.4.Serum LDL Düzeylerinin Ölçümü	21
3.3.5.Serum Trigliserid Ölçümü.....	22
3.3.6.Serum AST Düzeylerinin Ölçümü	23
3.3.7.Serum ALT Düzeylerinin Ölçümü	23
3.3.8.Serum HbA1c Ölçümü	24
3.3.9.Serum İnsülin Düzeyleri Ölçümü.....	24

3.3.10.Serum Albümin Düzeyleri Ölçümü.....	25
3.3.11.Serum Kreatinin Düzeyleri Ölçümü.....	26
3.3.12.Serum Ürik Asit Düzeylerinin Ölçümü.....	26
3.3.13.Serum ALP Düzeylerinin Ölçümü	27
3.3.14.Serum BUN Düzeyi Ölçümü.....	27
3.3.15.Serum Preptin Düzeyi Ölçümü	28
3.4.İstatistiksel Analiz	30
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR.....	56
EKLER	65
EK-1. Etik Kurul Onayı	65

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezim boyunca bana destek olan ve katkıda bulunan herkese en içten teşekkürlerimi sunmak isterim.

Öncelikle, tez çalışmam süresince bana rehberlik eden ve değerli bilgilerinden faydalandığım danışmanım Prof. Dr. Çağatay Taşkaplan'a teşekkürlerimi sunarım. Kendisinin yönlendirmeleri ve desteği olmadan bu çalışmayı tamamlamam mümkün olmazdı.

Ayrıca, bu süreçte bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Elif Gürel, Doç. Dr. Cuma Mertoğlu'na, Prof. Dr. Tayfun Güldür, Prof. Dr. Yusuf Türköz ve Prof. Dr. Erman Erdemli'ye teşekkür ederim. Akademik gelişimimde ve bu tezin ortaya çıkmasında verdikleri katkılar benim için çok değerliydi.

Desteklerini ve teşviklerini her zaman hissettiğim ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çalışma arkadaşım Sezin Demirtaş'a ve Dr Cengizhan Katırcı'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tez sürecimde bana destek olan Dr. Betül Gündüz, Dr Halime Dağgez Dr Deste Ceylan, Dr Esra Tunç, Dr Merve Korkmaz, Dr Medine Güneş'e teşekkür etmek isterim. Verdikleri moral ve motivasyon, bu süreci daha katlanılabilir kıldı.

Son olarak, her zaman yanımda olan ve bana sonsuz destek veren aileme minnettarım. Onların sevgi ve desteği olmadan bu noktaya ulaşmam mümkün olmazdı.

Harun Şentürk

Temmuz 2024

ÖZET

Serum Preptin Düzeylerinin Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Mikrovasküler Komplikasyonlar Ve Biyokimyasal Belirteçler İle İlişkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarında serum preptin düzeylerinin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmada, preptin düzeylerinin T2DM hastalarında diabetik nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla olan olası bağlantısını ve bu biyomolekülün rutinde çalışılan biyokimyasal belirteçler ile olası bir ilişkisini araştırmaktır.

Materyal Metod: Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 222 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Katılımcılardan 47'si sağlıklı kontrol grubundan, 175'i ise T2DM hastalarından oluşuyordu. T2DM hastaları, komplikasyonlarına göre dört gruba ayrıldı; Komplikasyon gelişmemiş grup, nefropati gelişmiş grup, retinopati gelişmiş grup ve nöropati gelişmiş grup. Katılımcılardan açlık sonrası kan örnekleri toplanarak biyokimyasal analizler yapıldı. Serum preptin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü ve diğer biyokimyasal parametreler standart laboratuvar yöntemleri ile belirlendi.

Bulgular: Komplikasyon gelişmemiş diabet grubunda serum preptin düzeyleri 687 [607; 850] ng/L (medyan [çeyrekler arası aralık]), retinopati 888 [780; 1261] ng/L ve nefropati 957 [688; 2346] ng/L gelişmiş diabet grubuna göre daha düşük bulundu. Kontrol grubunda serum preptin düzeyleri 1470 [700; 2906] ng/L tip 2 diabetlilerden 785 [671; 1092] ng/L yüksek bulundu. Kontrol grubunda serum preptin düzeyleri nöropati 752 [671; 814] ng/L gelişen hastalardan yüksek bulundu. Kontrol grubunda serum preptin seviyeleri komplikasyon gelişmemiş diabet grubundan yüksek bulundu. Kontrol grubunda serum preptin düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri arasında orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi $p = 0,372 (p = 0,012)$.

Sonuç: Bu çalışmada, T2DM hastalarında serum preptin düzeylerinin mikrovasküler komplikasyonlar ve biyokimyasal belirteçlerle olan ilişkisi incelenmiştir. Bulgularımız, T2DM hastalarında preptin düzeylerinin diabetik nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Bu durum, preptin düzeylerinin diabetik komplikasyonlar gelişiminde ve farklı komplikasyonlarda farklı serum konsantrasyon düzeyleri ile T2DM hastalarının izlenmesi için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçları, preptin hormonunun T2DM hastalarında klinik değerlendirmede önemli bir role sahip olabileceğini ve ileride yapılacak

Çalışmalarda preptin düzeylerinin daha detaylı araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Diabetik nefropati, diabetik nöropati, diabetik retinopati, preptin



ABSTRACT

The Relationship Among Serum Preptin Levels, Microvascular Complications, and Biochemical Markers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between serum preptin levels and microvascular complications in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). The study focuses on exploring the potential association between preptin levels and microvascular complications such as diabetic nephropathy, retinopathy, and neuropathy in T2DM patients, as well as the possible relationship of this biomolecule with routinely studied biochemical markers.

Materials and Methods: This study was conducted on 222 patients who presented to the Endocrinology Outpatient Clinic of the Department of Internal Medicine at Inonu University Faculty of Medicine. Of the participants, 47 were from the healthy control group, and 175 were T2DM patients. T2DM patients were divided into four groups based on their complications: the group without complications, the group with nephropathy, the group with retinopathy, and the group with neuropathy. Fasting blood samples were collected from the participants for biochemical analyses. Serum preptin levels were measured using the ELISA method, and other biochemical parameters were determined using standard laboratory methods.

Results: Serum preptin levels in the diabetic group without complications were found to be lower at 687 [607; 850] ng/L (median [interquartile range]) compared to the diabetic groups with retinopathy at 888 [780; 1261] ng/L and nephropathy at 957 [688; 2346] ng/L. Serum preptin levels in the control group were found to be higher at 1470 [700; 2906] ng/L compared to 785 [671; 1092] ng/L in the Type 2 diabetic patients. Serum preptin levels in the control group were also found to be higher than in patients with neuropathy at 752 [671; 814] ng/L. Serum preptin levels in the control group were higher than those in the diabetic group without complications. A moderate correlation was detected between serum preptin levels and serum creatinine levels in the control group, with $\rho = 0.372$ ($p = 0.012$).

Conclusion: This study examined the relationship between serum preptin levels, microvascular complications, and biochemical markers in T2DM patients. Our findings suggest that preptin levels may be associated with microvascular complications such as diabetic nephropathy, retinopathy, and neuropathy in T2DM patients. This suggests that preptin levels could potentially be used as a biomarker for monitoring T2DM patients with diabetic complications, with different serum concentration levels in various complications. The results of our study highlight the potential clinical significance of the preptin hormone in T2DM patients and emphasize the need for further research on preptin levels in future studies.

Keywords: Diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, preptin

KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diabet Derneği)
AGEs	: Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Son Ürünleri)
ALP	: Alkalın Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BCG	: Bromkresol Yeşili
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BUN	: Kan Üre Azotu
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptit
CHO	: Kolesterol Oksidaz
CKD	: Kronik Böbrek Hastalığı
DM	: Diabetes Mellitus (Diabet Mellitus)
DAG	: Diaçilgliserol
DR	: Diabetik Retinopati
eGFR	: Tahmini Glomerül Filtrasyon Hızı
GDM	: Gestasyonel Diabet Mellitus
GPO	: Gliserol-3-Fosfat Oksidaz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostaz Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci
IFCC	: Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDH	: Malat Dehidrojenaz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NPDR	: Non-Proliferatif Diabetik Retinopati
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAP	: Fenilaminofenazon
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PKC	: Protein Kinaz C
POD	: Peroksidaz

PDR	: Proliferatif Diabetik Retinopati
TG	: Trigliserid
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. 2021 ve 2045 yılındaki 20-79 yaş grubu diabetli hastaların tahmini sayısı.....	4
Şekil 2.2. eGFR ve albuminuri kategorilerine göre KBH prognozu.....	12
Şekil 2.3. Preptin aminoasit dizilimi	16
Şekil 3.1. Preptinin standart eğrisi	30
Şekil 4.1. Grupların preptinin düzeyinin kutu grafikleri.....	42



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Diabetes mellitus tanısı için kullanılan güncel kriterler	3
Tablo 2.2. Diabetes Mellitus sınıflaması	5
Tablo 2.3. Uluslararası Klinik Diabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası.....	15
Tablo 3.1. Advia centaur xp cihazı kullanıcı yönergesi	25
Tablo 4.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Laboratuvar Bulguları	32
Tablo 4.2. Sağlıklı Kontrol Grubu ile Tip 2 DM Grubunun Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 4.3.a. Tüm Grupların Demografik ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.3.b. Gruplar Arası Preptin Değerlerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.4. Preptin ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	44
Tablo 4.5. Hasta Gruplarında Preptin ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, endokrin sisteme ait bir hastalıktır ve bu durum ya pankreasın yetersiz insülin hormonu üretmesinden ya da vücudun mevcut insülini verimli kullanamamasından kaynaklanır. İnsülin, kan şekerini dengeleme işlevi gören bir hormondur. Eğer diabet etkin bir şekilde yönetilmezse, kronik yüksek kan şeker seviyeleri vücutta, özellikle nöral ve vasküler sistemlerde, önemli zararlara yol açabilir (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklerine göre, diabetin yaygınlığı ve vaka sayıları son zamanlarda kademeli bir artış göstermektedir. Yıllık olarak yaklaşık 1.6 milyon ölüm, bu endokrin hastalık ile ilişkilendirilmektedir (2). Diabet mellitus, global ölüm sebepleri listesinde dokuzuncu sırayı almaktadır (3).

Kronik yüksek kan şekerinin sürekliliği ve yoğunluğu, diabetle ilişkili mikrovasküler komplikasyonların oluşumunu etkilemektedir. Örneğin, diabetik retinopati (DRP), retina içerisindeki kılcal kan damarlarına zarar veren uzun dönemli bir etkidir. Global ölçekte, diabet körlüğün yaklaşık %2.6'sına yol açmaktadır (4).

İlk defa 2001 yılında tanımlanan preptin, 34 amino asit içeren bir hormondur (5). Preptin, 34 amino asitten oluşan ve proinsülin benzeri büyüme faktörü II'den (pro-IGF-II) türetilen bir peptittir. Pankreatik β -hücreleri tarafından sentezlenir ve insülin ile birlikte salgılanır (6, 7).

Bu tezin ana amacı, T2DM hastalarında dolaşımda bulunan preptin hormonu düzeylerinin, mikrovasküler komplikasyonlar ve belirli biyokimyasal göstergelerle olan ilişkisinin detaylı bir şekilde araştırılmasıdır. Bu multidisipliner yaklaşım, mikrovasküler komplikasyonların etiyolojisi, risk faktörleri, seyri ve yönetimi üzerine daha özel bir anlayış kazandırarak, preptin'in bu komplikasyonların patojenezinde, prognozunda ve hatta tedavi stratejilerinde nasıl bir rol oynayabileceği konusunda önemli bilgiler sunmayı hedeflemektedir.

Bu amaç doğrultusunda, preptinin, diabetik retinopati, nefropati ve nöropati gibi tipik T2DM mikrovasküler komplikasyonlarının gelişim ve ilerlemesinde nasıl bir modülatör veya tetikleyici rol oynayabileceğini incelemek kritik önem taşımaktadır. Aynı şekilde, preptin düzeylerinin biyokimyasal parametrelerle, örneğin glisemik kontrolü gösteren HbA1c, lipid profili, inflamasyon belirteçleri ve diğer klinik göstergelerle nasıl bir ilişkide olduğu da bu çalışmanın bir diğer odak noktasıdır.

Eğer serum preptin düzeyleri, mikrovasküler komplikasyonların şiddeti veya biyokimyasal belirteçlerle istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterirse, preptin

patolojik süreçlerde merkezi bir rol oynayabileceği ve gelecekte tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde potansiyel bir hedef olabileceği sonucuna varabiliriz.

Bu tür bir anlayış, T2DM'nin tedavisinde mevcut olan farmakolojik ve yaşam tarzı müdahalelerinin yanı sıra, yeni tedavi yollarının ve yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilecek, dolayısıyla hastaların yaşam kalitesini artırabilir ve sağlık sistemine getirdiği yükü azaltabilir düşüncesindeyiz.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus (DM)

2.1.1.Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes Mellitus ya insülin hormonunun vücutta yeterince üretilmemesi ya da üretilen insülinin dokular tarafından etkin bir şekilde kullanılamaması sonucunda ortaya çıkan ciddi ve uzun süreli yüksek kan şekeri durumudur (8). Bu durum, insülinin yetersizliği veya etkisizliği nedeniyle kalp damar hastalıkları, sinir sistemi hasarı, böbrek hasarı ve göz hastalıkları gibi çok çeşitli organlarda ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilir ve yaşamı tehdit eder (9).

DM'nin tanınması için güncellenmiş kriterler Tablo 1'de belirtilmiştir. Mevcut bilgilere göre, belirtilen dört kriterden herhangi birinin varlığı durumunda açık bir DM tanısı konulabilir (10). Bu kriterler; açlık durumunda plazma glukoz seviyesinin 126 mg/dL veya üstü olması, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında 2. saatte plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dL veya daha fazla olması, hiperglisemi belirtileri gösteren bir hastada rastgele ölçülen kan şekerinin 200 mg/dL veya üstü olması, veya HbA1c seviyesinin %6,5 (≥ 48 mmol/mol) veya daha yüksek olmasıdır. Ağır diabet belirtileri olmaksızın tanı koymak için, genellikle tarama testlerinin iki defa anormal çıkması ve bu testlerin aynı ya da farklı metodlarla tekrarlanması tavsiye edilir (10).

Tablo 2.1. Diabetes mellitus tanısı için kullanılan güncel kriterler (10)

Diyabetes mellitus tanı kriterleri
1. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL
2. Oral glukoz tolerans testi (75 gr glukoz) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
3. Diyabet semptomları varlığında rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
4. Standardize metotla (HPLC) ölçülen HbA1c $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol)

Amerikan Diabet Derneği'nin tanı kriterlerine göre (11);

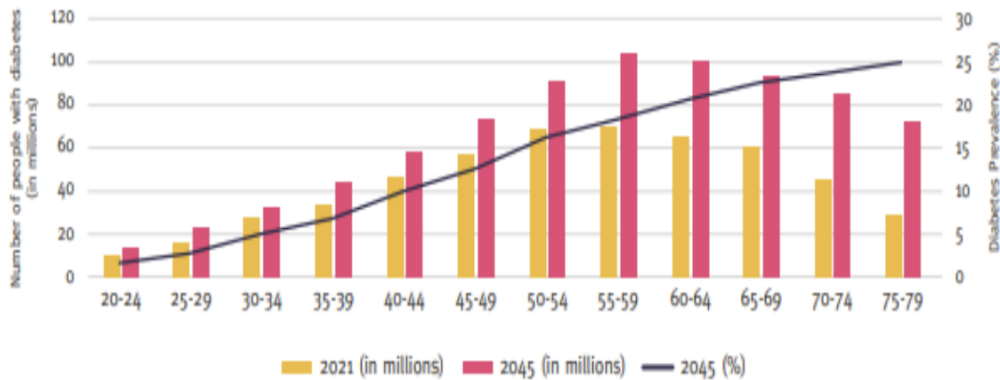
- Rastgele Plazma Glikoz Seviyesi:** Hastanın herhangi bir zamanda alınan kan örneğinde plazma glikoz seviyesinin 200 mg/dL (11.1 mmol/L) veya üzeri olması ve bu durumun poliüri (aşırı idrar), polidipsi (aşırı susuzluk) ve/veya kilo kaybı gibi klasik diabet semptomları ile birlikte görülmesi.
- Açlık Plazma Glikozu:** En az 8 saatlik bir açlık sonrası alınan kan örneğinde plazma glikoz seviyesinin 126 mg/dL (7.0 mmol/L) veya üzeri olması. Bu testin

farklı günlerde iki kez tekrarlanması ve benzer sonuçlar alınması önerilir.

3. **Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT):** 75 gram glikoz içeren bir içeceğin alınmasından sonra 2 saatlik bir süreçte ölçülen plazma glikoz seviyesinin 200 mg/dL (11.1 mmol/L) veya üzeri olması.
4. **Glikozile Hemoglobin (HbA1c):** HbA1c seviyesinin %6.5 veya üzeri olması. Bu test, son üç ay içindeki ortalama kan şekeri seviyesini yansıtarak, diabetes tanısında kullanılır.

Uzun vadeli diabetes komplikasyonları arasında, görme bozukluklarından körlüğe kadar ilerleyebilecek retinopati, böbrek disfonksiyonuna yol açabilecek nefropati, yara oluşumu ve ekstremitte kaybına neden olabilen periferik sinir sistemi bozuklukları ve kardiyovasküler, gastrointestinal ile genitouriner sistem disfonksiyonlarına sebep olabilen otonom sinir sistemi bozuklukları yer almaktadır (12). Diabetes bireylerde, aterosklerotik kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıkların insidansı yüksektir. Ayrıca bu hastalarda sıklıkla kan basıncı yüksekliği ve lipoprotein metabolizmasında anormallikler gözlenir (13). Yüksek tedavi giderleri ve iş gücü kayıpları nedeniyle, DM’lu bireyler toplum için önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır (14).

Uluslararası Diabetes Federasyonu (IDF) Diabetes Atlası 2021’e göre, 20-79 yaş aralığındaki yetişkin diabetes hastası sayısının tahminen 537 milyon olduğu ve bu sayının dünya nüfusunun yaklaşık %10,5’ini oluşturduğu belirtilmiştir. 2045 yılına kadar bu rakamın 783 milyona ulaşması beklenmektedir (15). Şekil 1’de, 2021 ve 2045 yıllarında, 20-79 yaş arası diabetes hastalarının tahmini prevalansını ve sayısını göstermektedir.



Şekil 2.1. 2021 ve 2045 yılındaki 20-79 yaş grubu diabetesli hastaların tahmini sayısı (15)

Türkiye'de gerçekleştirilen TURDEP-I(Türkiye diabet e epidemiyoloji çalışması), 1997-1998 yılları arasında 24.788 yetişkin hastayı incelemiş ve diabet prevalansını %7,2 olarak belirlemiştir. Bu çalışmanın üzerinden 12 yıl geçtikten sonra, 2010 yılında yapılan ve 26.499 hastanın katıldığı TURDEP-II çalışmasında diabet prevalansının %16,5'e yükseldiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, Türkiye'de 12 yıllık bir dönemde diabet prevalansında %7,5'luk bir artış olduğunu göstermektedir (16). Diabet tüm dünyada giderek artan bir sorundur ve önemli sosyoekonomik boyutları vardır. Hızlı beslenme değişiklikleri ve azalan fiziksel aktivite, kırsal ve kentsel bölgelerde yaşayan insanlarda obezite ve diabetin artmasına neden olmuştur (17).

2.1.2.Diabetes Mellitus Sınıflaması

Diabetes mellitus, dört temel kategoriye ayrılmıştır (Tablo 2). Bunlar arasında T1DM, T2DM ve gestasyonel diabet ana diabet formlarını oluştururken; özgül diabet türleri sekonder diabet kategorisinde sınıflandırılmaktadır (18,19).

Tablo 2.2. Diabetes Mellitus sınıflaması

Diabetes mellitus tipleri
Primer diyabet • Tip 1 DM • Tip 2 DM • Gestasyonel DM
Sekonder diyabet (spesifik diyabet tipleri) • β-hücre fonksiyonlarında genetik defekt (monogenik DM) • İnsülin etkisinde genetik defekt • Ekzokrin pankreas hastalıkları • Endokrinopatiler • İlaçlar / kimyasal ajanlar • İmmün aracılıklı nadir DM tipleri • Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Enfeksiyonlar

Tip 1 Diabetes Mellitus:

Daha önce juvenil başlangıçlı diabet veya insülin bağımlı diabet olarak adlandırılan T1DM, tüm DM vakalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur (20). Hastalığın patofizyolojisinin merkezinde, pankreasın β hücrelerinin yok olması yer alır. Hastaların çoğunda (%90) otoimmün nedenlerle; geri kalanında (%10) ise non-immün (idiyopatik) nedenlerle β hücre yıkımı görülür

(21). Otoimmün hasara katılan otoantikörler arasında, adacık hücre antikoru, glutamik asit dekarboksilaz antikoru, insülin otoantikoru, anti-tirozin fosfataz antikoru, anti-fogrin antikoru ve çinko transport protein 8'e karşı antikörler bulunur (22). Aynı zamanda, T1DM hastalarının Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Çölyak hastalığı ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklara karşı da bir yatkınlığı vardır (23-25).

T1DM dünya genelinde oranları artmaya devam etmektedir ve yeni tanılarının %18'i 9 yaş ve altındaki çocuklarda görülmektedir (26). Çocuk ve genç yetişkinlerde, hastalığın ilk belirtileri arasında yer alan diabetik ketoasidoz (DKA) ile doktora ilk başvuru yapılır (27). Patojenik mikrobiyal türlerinin kolonizasyon oranı hiperglisemi varlığında artmaktadır. Ayrıca son zamanlarda yapılan toplum temelli çalışmalar, diabetli kişilerde enfeksiyon riskinin arttığına dair kanıtlar sunmaktadır (28). Yetişkin hastalar, yıllar boyunca yeterli β hücre fonksiyonunu koruyarak DKA'dan kaçınabilir ve aylarca remisyonda kalabilirler; ancak sonunda DKA riski ve insülin bağımlılığı ile karşı karşıya kalabilirler (29, 30).

Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi:

Daha önce "insülin bağımlı olmayan diabet" olarak adlandırılan T2DM, tüm DM türlerinin en yaygın şekli olup, diabet vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturur. Bu form, genetik, çevresel ve davranışsal faktörlerin bir araya geldiği multifaktöriyel bir durum olarak tanımlanır ve hastalarda göreceli insülin eksikliği, periferik dokularda insülin direnci ve hiperglisemi görülür (31).

T2DM'nin gelişiminde genetik yatkınlık önemli bir rol oynar; özellikle birinci dereceden aile bireylerinde bu durumun varlığı, riski büyük ölçüde artırır (32). T2DM'nin doğal seyri, genellikle yaşın ilerlemesiyle ilişkili artan insülin direnci, azalan β hücre fonksiyonu ve yetersiz insülin salgısı olarak tanımlanır. Ayrıca, T2DM'nin yatkınlığı olan bireylerde, β hücre fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunan primer genetik faktörlerin de hastalığın seyrine etki ettiği düşünülmektedir (33, 34).

T2DM hastaları, hipergliseminin yavaşça gelişmesi ve başlangıç dönemlerinde semptomların genellikle ciddi olmaması nedeniyle, tanı almaksızın yıllarca yaşayabilirler. Bu durum, başlangıçtaki semptomların doktora başvuru yapmayı gerektirecek kadar sık ve şiddetli olmamasından kaynaklanabilir. Tanı alınmamış olsa dahi, hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından risk altındadır (22).

Obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları, T2DM'nin dünya çapında artan prevalansının başlıca nedenleri arasında yer alır (35, 36). T2DM

hastalarının büyük bir kısmı aşırı kilolu, obez veya özellikle abdominal bölgede artmış vücut yağ oranına sahip olup, bu durum serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan salınımı, adipokin düzenlemesindeki bozukluklar gibi çeşitli inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla insülin direncine katkıda bulunur (37).

T2DM'nin patofizyolojisinde, insülin etkisinin ve sekresyonunun düzgün çalışmaması nedeniyle yüksek kan glukoz düzeyleri görülür (38). İnsülin direnci, insülin duyarlı hücrelerin insüline olan metabolik yanıtlarının azalması ve genel olarak vücudun dolaşımdaki insüline karşı plazma glukoz seviyelerinde bozulmuş veya azalmış bir tepki göstermesi anlamına gelir (39). İnsülin direnci ile ilişkili temel ekstra-pankreatik organlar arasında iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer bulunur.

T2DM'nin gelişiminde, ekstra-pankreatik hedef organlar içinde en önemlilerinden birisi de iskelet kasıdır (40). Normal koşullar altında, insülinin etkisiyle plazmadan miyositlere glukoz alımı artar ve miyositlerde glukojen sentezi uyarılır. Bu süreçte, insülin reseptörü, reseptör sonrası sinyal molekülleri ve GLUT4 moleküllerinin mutasyonları gibi faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de insülin direncine katkı sağlayabileceği bilinmektedir (41). Obezite, kronik inflamasyona ile ilişkili olarak bilinir ve miyositlerde inflamasyon, metabolizmanın bozulması ve insülin direncine neden olan intermüsküler ve perimüsküler yağ dokusundaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımı ile ilişkilidir (42).

Adipoz dokuda insülinin iki ana etkisi vardır: Birincisi, adipositlerin içine glukoz alımını ve trigliserid sentezini teşvik etmek; ikincisi ise, adipositlerden dolaşıma salınan FFA ve gliserolü baskılamaktır (43). Yüksek plazma insülin seviyelerine rağmen, adipoz dokudaki insülin cevabının bozulması sonucunda lipoliz inhibisyonunun azalması, adipositlere glukoz alımının düşmesi ve plazmaya serbest yağ asitlerinin artan salınımı meydana gelir (44).

Karaciğerde insülin, sadece glukoz üretimini ve kullanımını değil, aynı zamanda lipid metabolizmasını da etkiler. İnsülin, hepatositler üzerindeki etkisini, insülin reseptörleri ve bunu takip eden ikinci haberciler aracılığıyla gösterir; bu haberciler arasında insülin reseptör substratları, fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfat ve protein kinaz B bulunur ve glukojen sentezi, glukoneogenez, glikoliz ve lipid sentezi gibi çeşitli metabolik süreçleri düzenler (45).

Karaciğerde insülin direnci, glukojen sentezini bozabilir, glukagonun etkisiyle artan glukoz üretimini engelleyemez, lipogenez ve proinflamatuvar protein üretiminde artışa neden olur. Adipositokinler ve sitokinler gibi proinflamatuvar proteinlerin aşırı üretimi, oksidatif stresle birlikte, karaciğerde insülin direncini daha da kötüleştirecek bir inflamatuvar duruma katkıda bulunabilir (46).

Diabetes mellitus ortak özellik olarak hiperglisemi ile belirli özellikleri kliniğe yansıtan

heterojen bir grup durumu temsil eder. Hiperglisemi, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinin eksikliğinden kaynaklanır (47). β hücre disfonksiyonu, insülin üretiminin azalmasıyla sonuçlanır ve bu durum, kan glukoz seviyelerinin fizyolojik düzeylerde tutulmasını engeller. Tanı anında mevcut olan insülin etkisi ve insülin salgılanması arasındaki feedback döngüleri düzgün çalışmadığında karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokulardaki insülin direnci ve pankreas adacık β hücreleri tarafından insülin fonksiyonu etkilenir ve bu da anormal kan glikoz seviyelerine neden olur. Bu iki sürecin kombinasyonu, hipergliseminin gelişimine katkıda bulunur ve T2DM'nin ortaya çıkmasına neden olur (9, 48).

Obezite ve yüksek yağlı diyetlerin hiperglisemi ve hiperlipidemi ile olan sıkı ilişkisi, aynı zamanda kronik inflamasyon ve insülin direncine de katkı sağlar. Genetik olarak yatkın olan beta hücreleri üzerinde, bu koşullar altında inflamasyon, endoplazmik retikulum stresi ve metabolik/oksidatif stres gibi çeşitli toksik etkenler daha fazla etkili olur (49).

2.1.3.Diabet Semptomları

T2DM'nin ilk aşamalarında, belirgin semptomlar görülmeyebilir ve hastalık yavaşça ilerleyebilir (50). İlk tıbbi yardım arayışında, hastalar tipik olarak aşırı susama, sık idrara çıkma ve aşırı açlık gibi belirtilerle birlikte, görüş problemleri, ekstremitelerde his kaybı, ayakta rahatsızlık, kronik mantar enfeksiyonları, yara iyileşmesinde gecikme veya yüz siniri felci gibi durumları da yaşayabilirler (51). Hastalığın erken dönemlerinde diabetik ketoasidoz (DKA) riski genellikle düşüktür. Ancak süregelen yüksek kan şekeri seviyeleri veya β hücre rezervlerinin tükendiği ileri aşamalarda DKA riski artabilir (52).

Hastalar, diabetin klasik belirtileri olan sık idrara çıkma (poliüri), aşırı susuzluk hissi (polidipsi), artmış iştah (polifaji) veya iştahsızlık, ağızda kuruluk, yorgunluk ve gece idrara çıkma (noktüri) gibi semptomlarla karşılaşabilirler (53). Klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda, T2DM hastalarının hastalık durumunu ve tedavinin etkinliğini tanımlamak için sıklıkla kan şekeri ve HbA1c seviyeleri gibi metabolik parametreler kullanılır. Diğer sık kullanılan objektif sonuç ölçütleri arasında diabetin uzun vadeli komplikasyonları; örneğin kardiyovasküler hastalıklar, nöropati ve retinopati bulunur. Ek olarak, algılanan hastalık şiddetini tanımlamak ve zaman içinde hastalık yükündeki değişiklikler açısından tedavi etkilerini değerlendirmek için öznel ölçütler de gereklidir (54).

2.1.4.Prediabet

Prediabet, kan şekerinin normal aralıkların üzerinde ancak T2DM için belirlenen kesin tanı değerlerinin altında olduğu bir durum olarak ifade edilebilir (55). Bir birey, izole bozulmuş

açlık kan glukozu, izole bozulmuş oral glukoz toleransı ya da HbA1c değerlerinin %5,7 ile %6,4 (39-47 mmol/mol) arasında olması halinde prediabet olarak kabul edilir (56). Prediabet, klinik bir tanıdan çok, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve sıklıkla abdominal ya da viseral obezite, yüksek trigliserid düzeyleri ve/veya düşük HDL kolesterol düzeylerinin olduğu dislipidemi ve hipertansiyon ile birlikte görülür (57).

American Diabetes Association (ADA) açısından, izole bozulmuş oral glukoz toleransı, 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sonrası 2. saatte ölçülen plazma glukoz seviyesinin 140-199 mg/dL arasında olduğunu belirtir (58). Benzer şekilde, izole bozulmuş açlık kan glukozu değerinin, açlık durumunda plazma glukoz düzeyinin 100-125 mg/dL aralığında olması gerektiğini vurgular. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve birçok diğer diabet uzman komitesi, izole bozulmuş açlık kan glukozu için alt sınır olarak 110 mg/dL'yi kabul etmektedir.

Glukoz ölçümleri dışında, HbA1c seviyesinin, gestasyonel diabetli gebelerin doğum sonrasında DM gelişimi üzerine etkilerini tahmin etme konusunda önemli bir gösterge olduğu birçok prospektif çalışmada belirtilmiştir (59). Ortalama 5-6 yıl süresince 44.203 katılımcının takip edildiği 16 kohort çalışmasının sistemik incelemesinde, HbA1c değerleri %5,5 ile %6,0 (37-42 mmol/mol) arasında olan bireylerde beş yıllık insidans oranının %9 ile %25 arasında değiştiği; %6,0 ile %6,5 (42-48 mmol/mol) arasındaki bireylerde ise beş yıllık DM gelişme riskinin %25 ile %50 arasında olduğu tespit edilmiştir (60). Ayrıca TURDEP-II çalışmasında, HbA1c değeri %5,7 ile %6,4 (39-47 mmol/mol) arasında olan kişilerin, izole bozulmuş açlık kan glukozu ve izole bozulmuş oral glukoz toleransı değerlerinden daha ciddi ve izole bozulmuş açlık kan glukozu + izole bozulmuş oral glukoz toleransı ile birlikte olan glukoz intoleransına benzer bir ciddiyet sergilediği gözlemlenmiştir (16). Bu bulgular ışığında, HbA1c değeri %5,7 ile %6,4 (39-47 mmol/mol) arasında olan bireylerin prediabet olarak tanımlanması ve artan DM riskleri ile ilgili bilgilendirilerek DM gelişimi ve eşlik edebilecek komorbiditelerin önlenmesi konusunda uyarılması gerektiği vurgulanmaktadır (22).

2.1.5.Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Mikrovasküler Komplikasyonları:

Diabetik Nöropati:

ADA'nın 2007 yılı raporuna göre, diğer nedenler dışlandığında periferik sinir disfonksiyonu semptom ve bulgularının varlığı ile tanımlanan diabetik nöropati, diabetin en sık

karşılaşılan kronik komplikasyonlarından biridir (61). Diabetik periferik nöropati tanısında, nöropatinin etiyolojisinde rol oynayabilecek toksinler (örneğin alkol), nörotoksik tedaviler (kemoterapi gibi), vitamin B12 eksikliği, maligniteler (multiple miyelom, bronkojenik karsinom gibi), enfeksiyonlar (HIV) ve vaskülitler gibi durumların dışlanması gerekmektedir (62). Hipergliseminin şiddeti ve süresi, diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi, diabetik nöropati gelişim riskini de artırmaktadır. Amputasyonların %80'inden fazlası, diabetik nöropati sonucunda meydana gelen ayak yaralanmaları ve ülserasyonları nedeniyle gerçekleşir (63). Bu bağlamda, diabetik nöropatinin önlenmesi, tanısı ve tedavisi, morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından son derece önemlidir (64).

Diabetik nöropatinin semptomları, etkilenen sinir lifine göre farklılık gösterirken, en yaygın rastlanan semptomlar disestezi (yanma, karıncalanma, elektriklenme hissi gibi), uyuşma ve ağrıdır (65). Ancak, hastaların yaklaşık %50'si herhangi bir semptom göstermeyebilir. Semptomsuz hastalarda bile, ağrısız ayak ülserlerinin oluşma riski nedeniyle düzenli kontroller büyük önem taşımaktadır (66). T2DM hastaları ile 5 yıl veya daha uzun süredir T1DM tanısı almış hastalar, her yıl diabetik periferik nöropati yönünden değerlendirilmelidir (67). Diabetik nöropati, hipoglisemi farkındalığının azalması, dinlenirken taşikardi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, diyare ve konstipasyon, erektil disfonksiyon ve sessiz miyokard infarktüsüne kadar uzanan geniş bir spektrumda belirtiler gösterebilir (68). Bu çeşitlilik, diabetik nöropatinin tanı ve tedavisini karmaşıktırırken, hastalığın yönetiminde bireyselleştirilmiş bir yaklaşımı zorunlu kılar.

Altta yatan sinir hasarının tedavisinde, glisemik kontrol dışında özgül bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Glisemik kontrol, diabetik periferik nöropati ve kardiyak otonom nöropati üzerinde etkili olabilmekte ve nöropatinin ilerlemesini yavaşlatabilmektedir; ancak mevcut nöronal hasarı geri döndüremez (69).

Diabetik Nefropati:

Geçmiş epidemiyolojik çalışmalar, T1DM'lu bireylerin %25 ila %40'ında ve T2DM'lu bireylerin %5 ila %40'ında nihai olarak diabetik nefropati geliştiğini göstermiştir (70). Diabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının en yaygın sebeplerinden biri olup, tüm vakaların yaklaşık %50'sini teşkil etmektedir (71). Hem T1DM hem de T2DM hastalarında diabetik böbrek hastalığının varlığı, kardiyovasküler riskleri artırmaktadır (72).

Nefropatinin erken dönemde tespiti için albuminüri ölçümü ve tahmini glomerül filtrasyon hızı hesaplaması gereklidir (73). 24 saatlik idrar toplama yöntemi ile yapılan albumin tayini, albuminüri tespitinde altın standart olarak kabul edilir (74); ancak bu yöntemin

uygulanmasındaki uyum zorlukları nedeniyle, pratiklik açısından en sık rastgele spot idrar albumin/kreatinin oranı (İAKO) kullanılmaktadır (71). Albüminüri testi ile kronik böbrek hastalığının (KBH) taraması yapılacak kişileri belirlemek için KBH risk skorlarının kullanılması, sadece diabet veya hipertansiyonu olanlardan daha geniş bir popülasyonu tanımlamak için uygun maliyetli bir yöntem olabilir (75).

Güncel albuminüri kategorizasyonu, eski terminolojide yer alan mikroalbuminüri ve makroalbuminüri kavramlarının yerini alarak, idrar albumin/kreatinin oranı (İAKO) değerlerine göre yeniden yapılandırılmıştır (76). Buna göre, İAKO <30 mg/g Cr olan durumlar normal olarak; İAKO >300 mg/g Cr olan durumlar ise yüksek idrar albumin atılımı olarak değerlendirilmektedir. İdrar albumin atılımında gün içinde yaklaşık %20'ye varan yüksek biyolojik varyasyon göz önüne alındığında, doğru bir değerlendirme için 3-6 aylık periyotlarla alınan üç ölçümün en az ikisinin normalden yüksek olması gerekliliği vurgulanmaktadır (72). Öte yandan, son 24 saat içinde gerçekleştirilen yoğun egzersiz, yüksek ateş, enfeksiyon, konjestif kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon gibi durumlar, böbrek hasarının bir göstergesi olmaksızın idrar albumin atılımını geçici olarak yükseltebilir (75).

Günümüzde serum kreatinin ölçümü ile tahmini glomerül filtrasyon hızı hesaplamada tercih edilen yöntem CKD-EPI formülüdür (76). "Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO)" çalışma grubunun 2012 yılında yayımladığı kılavuzda tanıtılan bu formülde, hastanın ırkına göre yapılan düzeltme faktörü, Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation-NKF) ve Amerikan Nefroloji Derneği (American Society of Nephrology-ASN) tarafından kaldırılması önerilmiştir (77).

T1DM'nin erişkinlerin, tanıdan 5 yıl sonra ve T2DM hastalarının ise tanı anında diabetik nefropati açısından değerlendirilmesi tavsiye edilir. Diabetik nefropati tespit edilemediği takdirde, taramaların her yıl tekrarlanması gerekmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı ve albuminüri ölçümleri kullanılarak KBH prognozu (Şekil 2) değerlendirilir (78).

				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g Cr	30-300 mg/g Cr	>300 mg/g Cr
eGFR kategorileri (ml/dk/1,73 m2) Tanım ve aralık	E1	Normal veya yüksek	≥90	1 (KBH bulgusu varsa)	1	2
	E2	Hafif azalmış	60-89	1 (KBH bulgusu varsa)	1	2
	E3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59	1	2	3
	E3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44	2	3	3
	E4	Ciddi derecede azalmış	15-29	3	4+	4+
	E5	Böbrek yetersizliği	<15	4+	4+	4+
- KBH: Kronik böbrek hastalığı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı - KBH progresyonu, morbidite ve mortalite riski en iyiden en kötüye doğru (yeşil, sarı, turuncu, kırmızı, koyu kırmızı) sıralanmıştır. - Yeşil: böbrek hasarının diğer göstergelerinin (görüntüleme ve biyopsi) varlığı yanı sıra albuminuri ve eGFR normal olsa da KBH tanısı önerilir. - Renkli kutucuklardaki sayılar hasta takibinin yıl içindeki sayısını göstermektedir.						

Şekil 2.2. eGFR ve albuminuri kategorilerine göre KBH prognozu (77)

Diabetik Retinopati (DR):

Diabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arası yetişkinlerde yeni tanı körlük vakalarının en sık nedenidir (78). Dünya genelinde yaş ortalamasının artması, diabet hastalarının yaşam sürelerinin uzaması ve diabet riskini artırabilecek yaşam tarzı değişikliklerinin yaygınlaşması, DR'nin önlenmesi, erken tanı ve tedavisini daha da önemli hale getirmektedir. 2020 yılı itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 103 milyon olan DR hasta sayısının, 2045 yılına kadar %55 artarak yaklaşık 160 milyona ulaşması beklenmektedir (79). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, T1DM hastalarında DR prevalansı %20,2, T2DM hastalarında ise %21,3 olarak rapor edilmiştir (80). Diabet süresi, kronik hiperglisemi, nefropati, hipertansiyon ve dislipidemi gibi faktörler DR ile ilişkilendirilmiş ve DR riskini artıran önemli faktörler olarak belirlenmiştir (81-84). Sıkı glisemik kontrolün hedeflendiği tedavi yaklaşımlarının DR'nin ilerlemesini durdurduğu ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Özellikle, HbA1c değerinde %10'luk bir düşüşün retinopati progresyon riskini %43 oranında azalttığı belirtilmiştir (85).

Artan hücre içi glukoz seviyelerinin metabolize edilmesi süreçlerinden biri olan poliol yolağı, aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla fazla glukozun sorbitole dönüşümünü sağlar (86). Bu süreçte, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kofaktör olarak kullanılır. Elde edilen

sorbitol, daha sonra sorbitol dehidrojenaz enzimi tarafından, nikotinamid adenin dinükleotid (87) kofaktörü kullanılarak fruktoza dönüştürülür. Hücre zarından geçemeyen ve hücre içinde biriken sorbitol, ozmotik hasara yol açabilir ve aynı zamanda oluşan fruktoz, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) oluşumuna katkıda bulunabilecek fruktoz 3-fosfat ve 3-deoksiglukozona dönüşümünde rol oynar (88, 89).

NADPH aynı zamanda, antioksidan savunma mekanizmasında kritik bir role sahip olan redükte glutatyonun oluşumunda kullanılan glutatyon redüktaz enziminin kofaktörüdür (90). Poliöl yolunun artan aktivitesi sonucunda NADPH tüketimi artar ve bu durum, redükte glutatyon oluşumunu azaltarak retina hücrelerini oksidatif stres karşısında daha savunmasız hale getirir (91).

Hiperglisemi durumunda, diaçilgliserol (DAG) sentezi artar, bu da protein kinaz C (PKC) aktivasyonunda bir artışa yol açar. PKC, çeşitli metabolik yolları etkileyen önemli bir molekül olduğundan, endotelial permeabilite artışı, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunun artması, lökosit aktivasyonu ve adezyonu (lökostaz) gibi çeşitli etkilere neden olur (92, 93).

Sağlıklı bireylerde bile embriyonik dönemden itibaren yavaş ve sabit bir şekilde oluşan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), DM hastalarında hipergliseminin neden olduğu belirgin bir artış gösterir (94). AGEs, proteinlerin serbest amino grupları ile indirgen şekerlerin non-enzimatik reaksiyonu sonucunda oluşur. AGEs, hücrel matriks, bazal membran ve vasküler alanda proteinlerle kovalent bağlar oluşturarak yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, AGEs'in karakteristik etkileridir. Ayrıca, hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla proinflamatuar olaylarda da rol alırlar (95).

Hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve oksidatif stres, inflamasyonu tetikleyerek DR patogeneğinde önemli bir role sahiptir (96). İnflamatuvar yanıtın artması, sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, VEGF ekspresyonunun, AGEs reseptörlerinin ekspresyonunun ve nitrik oksidin artışıyla kendini gösterir. Bu faktörler, DR'nin gelişiminde kritik öneme sahip mekanizmaları tetikler.

Diabetli kişilerde sistemik inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde artış tespit edilmiştir (97). Bununla birlikte, T1DM'li kişilerde diabetik retinopatinin ilerlemesinde sistemik inflamasyonun rolüne ilişkin çok az veri bulunmaktadır (98, 99). İki vaka kontrol çalışmasında, makula ödemi (99) veya proliferatif retinopatisi (100) olan diabetik bireylerin vitreuslarında, makula ödemi veya proliferatif retinopatisi olmayanlara göre daha yüksek VEGF ve sitokin seviyeleri bulunmuştur (101).

Oksidatif stres, antioksidan savunma sistemleri ile reaktif oksijen türleri (ROS)

arasındaki dengesizlik sonucu olarak tanımlanabilir ve bu durum, çeşitli hücrel ve dokusal hasarlara yol açabilir (102). Brownlee ve çalışma arkadaşları, oksidatif stresi, DR patofizyolojisinde hasara neden olan biyokimyasal yolları etkileyen ortak bir mekanizma olarak belirtmişlerdir. Bu bağlamda, reaktif oksijen türlerinin DNA'da zincir kırıklarına yol açtığı ve bu durumun poli-(ADP-riboz)-polimeraz (PARP) enziminin aktivasyonuna sebep olduğu belirtilmiştir. Aktive olan PARP enzimi, glikolizde önemli bir rol oynayan gliseraldehit fosfat dehidrojenaz enzimini inhibe eder. Bu inhibisyon sonucunda glikolitik metabolitlerin birikimi, ileri AGEs oluşumu, poliol yolunun aktivite artışı ve protein kinaz C (PKC) aktivitesinde artış gibi olaylara yol açar (103).

Patogeneizde önemli roller oynadığı düşünülen mekanizmalar, VEGF, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörleri ile ilişkilendirilmektedir. Embriyonik dönemde, vasküler gelişim için kritik öneme sahip olan VEGF, doğum sonrası dönemde azalma eğilimindedir. Bununla birlikte, DR sürecinde, retinal iskemi ve buna bağlı hipoksi koşullarında VEGF seviyelerinde bir artış gözlemlenir (104). İskemik retinada, VEGF anjiyogenezi teşvik eder ve bu da kan-retina bariyerinin bozulmasına, endotelial hücre proliferasyonuna ve vasküler permeabilitede artışa yol açar. VEGF, bu etkilerini, hücre zarında bulunan VEGF reseptörlerine bağlanarak ve sonrasında kalsiyum kanallarının ve mitojen aktivatör protein (MAP) kinaz yollarının aktivasyonu aracılığıyla sergiler (105).

Uluslararası klinik diabetik retinopati hastalık şiddeti skalası kriterlerine göre, DR, esas olarak nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diabetik retinopati (PDR) olmak üzere iki ana kategoride (Tablo 3) sınıflandırılır (106, 107, 108).

Tablo 2.3. Uluslararası Klinik Diabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası

Hastalık Şiddeti Seviyesi	Dilate Fundus Muayene Bulguları
Retinopati yok	Patolojik bulgu yok
Hafif NPDR	Sadece mikroanevrizmalar
Orta NPDR	Sadece mikroanevrizmalardan fazla ancak şiddetli NPDR'den az patolojik bulgu
Şiddetli NPDR	
Amerika Birleşik Devletleri Kriterleri	PDR bulgusu bulunmaması ve aşağıdakilerden herhangi birinin olması (4-2-1 Kuralı) • Dört kadranda ciddi intraretinal hemoraji ve mikroanevrizmalar • İki veya daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma • Bir veya daha fazla kadranda orta derecede IRMA
Uluslararası Kriterler	PDR bulgusu bulunmaması ve aşağıdakilerden herhangi birinin olması • Dört kadranda 20'den fazla mikroanevrizma • İki veya daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma • Bir veya daha fazla kadranda belirgin IRMA
Çok Şiddetli NPDR	Şiddetli NPDR bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması
PDR	Aşağıdakilerden bir veya her ikisinin varlığı • Neovaskülarizasyon • Vitroz/Preretinal hemoraji
IRMA: İntraretinal mikrovasküler anomali; NPDR: Nonproliferatif diabetik retinopati; PDR: proliferatif diabetik retinopati	

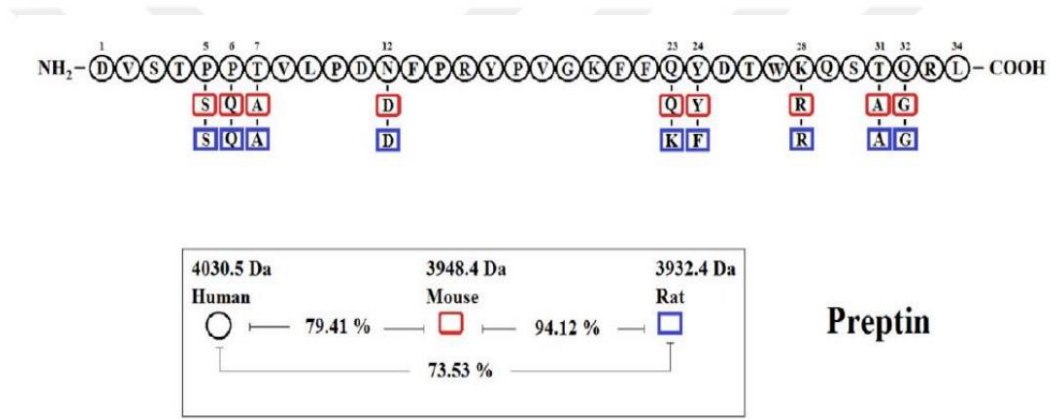
NPDR, retinal damar anormallikleriyle karakterize edilir ve bu evre mikro anevrizmalar, venöz intraretinal hemorajiler ve yumuşak eksüdatlar olarak tanımlanan atılmış pamuk görünümünde eksüdatlar gibi bulguları içerir. Bu bulgular, diabetin retinaya olan etkisinin daha erken işaretleridir ve genellikle görme kaybına neden olmadan tespit edilebilirler.

PDR ise, ilerleyen retinal iskeminin tetiklediği neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Bu yeni damarlar, kanamaya eğilimlidir ve hem vitroz hemorajilere hem de fibröz doku proliferasyonuna yol açabilirler. Neovaskülarizasyonun optik disk üzerinde ve retinanın diğer bölgelerinde gelişmesi, bu yeni damarların ve çevrelerindeki fibroblastlar tarafından tetiklenen

kontraksiyonun sonucunda vitreoretinal traksiyon ve retina dekolmanına neden olabilir (107).

2.2.Preptin

Preptin, ilk kez 2001 yılında sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda keşfedilen bir hormondur. Pankreasın beta hücreleri tarafından üretilen ve insülinle birlikte salgılanan bu hormon, 34 amino asit uzunluğunda bir peptittir (5). Preptinin amino asit dizilimi, bu peptidin biyolojik aktivitesi ve işlevi üzerine önemli bilgiler sağlar, ayrıca insülin salgılanması ve metabolizma üzerindeki etkileri açısından araştırma konusudur. Preptinin keşfi, metabolizma ve diabetes araştırmalarında yeni yollar açmış ve bu peptidin potansiyel terapötik etkileri üzerine ileri çalışmaları teşvik etmiştir. Şekil 3’de preptinin aminoasit dizilimi gösterilmiştir (109).



A: Alanin, D: Aspartat, F: Fenilalanin, G: Glisin, K: Lizin, L: Lösin, P: Prolin, Q: Glutamin, R: Arjinin, S: Serin, T: Treonin, V: Valin, W: Triptofan, Y: Tirozin

Şekil 2.3. Preptin aminoasit dizilimi

Proinsülin benzeri büyüme faktörü 2 (proIGF-2), preptinin bir öncüsü olarak işlev görür ve bu molekül, bir protein kompleksi formunda insülin sekresyonunu artırarak preptini oluşturur. Bu süreçte, proIGF-2’den ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2) de üretilir. IGF-2, insülin ailesinin bir üyesi olup hücre büyümesi, farklılaşması ve metabolizmanın düzenlenmesinde kritik roller oynar.

Bu bilgiler, proIGF-2 ve IGF-2’nin vücuttaki enerji dengesi ve hücresel işlevler üzerinde önemli etkileri olduğunu gösterir. Aynı zamanda, preptin de bu büyüme faktörlerinin bir parçası olarak insülin sekresyonu ve metabolik işlevler üzerinde önemli etkilere sahip olduğunu belirtir. Bu etkileşimler, metabolik hastalıkların anlaşılması ve tedavi edilmesinde önemli noktalar sunar ve bu moleküllerin işlevleri hakkındaki detaylı bilgi, diabetes gibi metabolik durumların yönetiminde yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir (110).

2.2.1.Preptinin Sentez Yerleri ve Etkileri

Preptin hormonu, çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. Pankreasta β hücrelerinde, salgılandığı belirlenmiştir (110). Preptin, hücre farklılaşması, karaciğerden glukoz üretiminin kısıtlanması, insülin duyarlılığının ayarlanması, enerji dengesinin düzenlenmesi gibi metabolik işlevlerde etkilidir. Aynı zamanda, osteoblast hücre aktivitesinde ve kemik yoğunluğunun düzenlenmesinde de rol oynar (111).

2.2.2.Preptinin Metabolik Etkileri

Buchanan ve ekibinin 2001 yılında yaptığı araştırma, glukozun pankreasın adacık hücrelerini tetiklemesiyle birlikte, sentetik preptinin insülin salınımını güçlendirdiğini ortaya koymuştur. Rattaki pankreas hücrelerine preptin enjekte edildiğinde, glukoz-bağımlı insülin serbestleşmesinin ikinci aşamasında %30'luk bir artış gözlemlenmiştir. Anti-preptin antikorlarının enjekte edilmesi ise insülin salınımının ilk ve ikinci fazlarında sırasıyla %29 ve %26 oranında bir azalmaya sebep olmuştur. Bu bulgular, preptinin glukozla tetiklenen insülin salınımını fizyolojik olarak desteklediğini ve kan şekeri yükseldiğinde pankreasın beta hücreleri tarafından insülin ile eş zamanlı olarak salındığını göstermektedir. Dolayısıyla, mevcut araştırmalar, bu peptidin insülin üretimini doğrudan tetiklemekten ziyade, onun potansiyelini güçlendirdiğini belirtmektedir (112).

Yang ve ekibinin yürüttüğü araştırmada, sağlıklı bireylerde dolaşım halindeki preptin miktarının ortalama 398 ± 13 ng/L olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma aynı zamanda T2DM hastalarında preptin seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Araştırma sonuçları, preptin konsantrasyonunun diastolik tansiyon, trigliserid (TG), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, HbA1c ve insülin direncini değerlendiren Homeostaz Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci (HOMA-IR) indeksi ile pozitif bir ilişki gösterdiğini de açığa çıkarmıştır (7).

Preptin ile vücut kitle indeksi (BKİ) arasındaki ilişki gibi, obezite ile ilgili birçok faktör araştırılmaktadır. Preptinin, iştah merkezini aktive edebilen ve obeziteye yol açabilecek bir oreksijenik hormon olabileceği öne sürülmektedir. BKİ değerleri yükseldikçe preptin seviyelerinin de arttığı, BKİ'ye göre gruplandırılmış bireyler üzerinde yapılan incelemelerle gözlemlenmiştir (113). Araştırmacılar, preptin seviyelerindeki artışın insülin direncini tetikleyebileceğini ileri sürerek bu bulguyu açıklamışlardır.

Preptin ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantı, çeşitli araştırmalarda ele alınmıştır. T1DM'li bireylerde yüksek preptin seviyelerinin hipertansiyon ile ilişkili olduğu

bulunmuştur. Ayrıca, T2DM'li kişilerde, sistolik kan basıncı ile preptin arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (114). Ayrıca, düşük preptin düzeyleri ve karotis arter intima media kalınlığı arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Bozulmuş glikoz toleransı ve T2DM tanısı almış katılımcılarda preptin ile diastolik kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (7). Liu ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir diğer çalışmada, koroner arter kalsifikasyonu olan ve olmayan iki grup karşılaştırılmış ve tanısı olan grupta preptin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Yüksek preptin seviyeleri, vasküler kalsifikasyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (115, 116).

İnsanlarda yapılan preptin çalışmaları sınırlıdır. T2DM hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada, bu grubun plazma preptin düzeylerinin sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, plazma preptin seviyeleri ile trigliserid, diastolik kan basıncı, total kolesterol, HbA1c düzeyleri ve HOMA-IR indeksi gibi parametreler arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, kadınların plazma preptin seviyelerinin erkeklere göre daha düşük olduğu da belirlenmiştir (7).

Son evre böbrek hastalığı olan hastalar, kemik ve mineral metabolizmasında benzersiz anormalliklere sahiptir. KBH olan bireylerde artmış morbidite ve mortalite, mineral ve kemik sorunlarına bağlanabilir. Şimdiye kadar, son evre böbrek hastalığı hastalarında görülen karmaşık kemik değişikliklerini öngörebilecek güvenilir biyokimyasal göstergeler bulunmamaktadır. Kemik metabolizması ve yeniden yapılanması, son evre böbrek hastalığının önde gelen nedeni olan DM tarafından etkilenmektedir (117, 118).

Diabet hastalarına yönelik hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, preptinin bir kemik anabolik hormonu olarak hareket ettiğini önermektedir. İnsülin seviyeleri yükseldikçe, preptin kemik anabolizmasında rol oynar. Osteoblastlarda, preptin doza bağlı olarak apoptozisi azaltma ve p42/p44 mitojen-aktif protein kinazının fosforilasyonunu indüklemeye yönelik etki gösterir. Preptin, farelerde kemik boyutunu ve mineralizasyon yüzeyini artırmıştır (111). Bosetti ve arkadaşları, preptinin insan osteoblast aktivitesi ve farklılaşması üzerinde orta derecede bir etki yaptığını bulmuşlardır. Yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol edildiğinde, serum preptin konsantrasyonlarının insanlarda kemik yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, osteoporoz ve osteopeni olan erkeklerde preptin seviyeleri daha düşüktür (119). Genel olarak, preptin, osteoblastların proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalmasını kontrol ederek uyarıcı bir etki göstermektedir (120).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Gruplarının Seçimi

Prospektif olarak planlanan çalışmaya 11.01.2023 ve 11.01 2024 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji polikliniğine başvuran 222 kişi çalışmaya dahil edildi. Bu kişilerin 47 tanesi sağlıklı kontrol grubu olarak seçildi. Kalan 175 T2DM'li hasta yeni tanı alan ve tedavi görenlerden oluşturuldu. Sağlıklı gönüllüler ve 175 hasta 5 gruba ayrıldı.

Birinci grupta sağlıklı gönüllülerden oluşan 47 kişi vardı.

İkinci grupta T2DM'ü olan ancak herhangi bir diabetik komplikasyon gelişmemiş 44 hasta vardı.

Üçüncü grup ise T2DM'ü olan ve nefropati gelişmiş grup olup burada toplam 45 hasta bulunmaktaydı.

Dördüncü grup T2DM'ü olup retinopati komplikasyonu gelişmiş ve 42 kişiden oluşan grup olarak belirlendi.

Beşinci grup ise 44 hastadan oluşan T2DM'un nöropati gelişmiş grubuydu.

T2DM tanısı 2010 ADA kriterlerine göre yapıldı.

Aterosklerotik kalp hastalığı, karaciğer yetmezliği, ve malignite gibi durumları bulunan bireyler ile T1DM'ü teşhisi konmuş olanlar, bu çalışmanın kapsamı dışında tutulmuştur.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 31.08.2022 tarihli 2022/83 numarası ile belirtilen bu çalışma için gerekli etik onay verilmiştir.

3.2.Markerların Hazırlanması

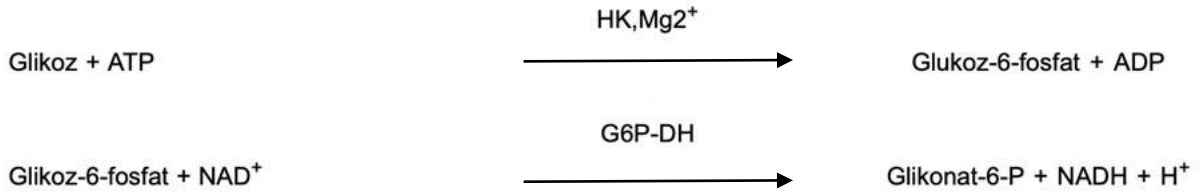
Kontrol ve hasta gruplarındaki bireylerden sekiz ila on iki saatlik açlıktan sonra sabah kan örnekleri toplandı. Örnekler, biri jel içeren vakumlu biyokimya tüpüne, diğeri ise K3-EDTA katkılı tüpe konuldu. Jel içeren vakumlu biyokimya tüpünden alınan kan, 3500 rpm hızında on dakika süreyle santrifüj işlemine tabi tutuldu ve böylece elde edilen serum, polipropilen tüplere aktararak çalışma gününe kadar -80°C de muhafaza edildi. Çalışma günü numuneler oda sıcaklığında bekletildikten sonra; açlık kan glukozu, insülin, kan lipidleri, AST, ALT, ALP, üre, kreatinin İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı'nda, preptin ise İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı Araştırma Laboratuvarı'nda çalışıldı. K3-EDTA içeren tam kanda HbA1c aynı gün içinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez

Laboratuvarı'nda çalışıldı.

3.3.Biyokimyasal Ölçümler

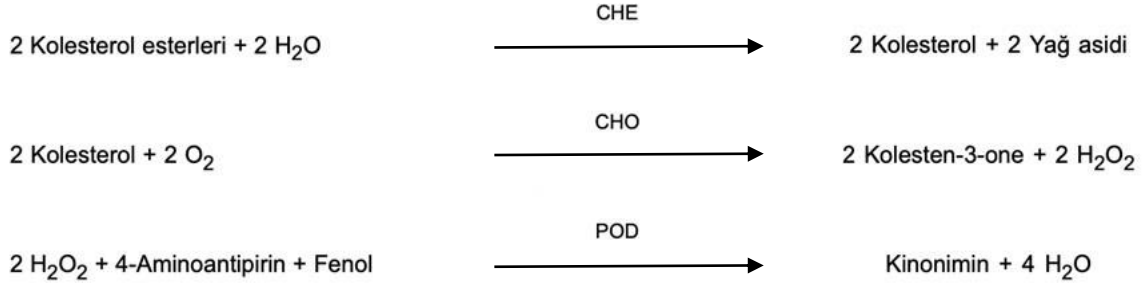
3.3.1.Serum Glukoz Ölçümü

Serum glikozu Beckman Coulter marka AU5800 model cihazda çalışıldı. İlgili prosedüre göre, glikoz ölçüm yönteminde, glikoz adenozin trifosfat (ATP) ve magnezyum iyonlarının varlığında heksokinaz (HK) enzimi tarafından, glikoz-6-fosfat ve adenozin difosfat (ADP) üretmek üzere fosforilatlaştırılır. Bu reaksiyonun bir sonraki aşamasında, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH) enzimi, glikoz-6-fosfatı özgül olarak glikonat-6-fosfata okside eder ve bu süreçte NAD^+ molekülü, $NADH$ 'ye indirgenir. Bu reaksiyon sırasında 340 nm dalga boyunda meydana gelen absorbans artışı, numunedeki glikoz konsantrasyonuyla orantılıdır ve bu ölçüm, glikoz seviyelerinin hassas ve güvenilir bir şekilde belirlenmesini sağlar.



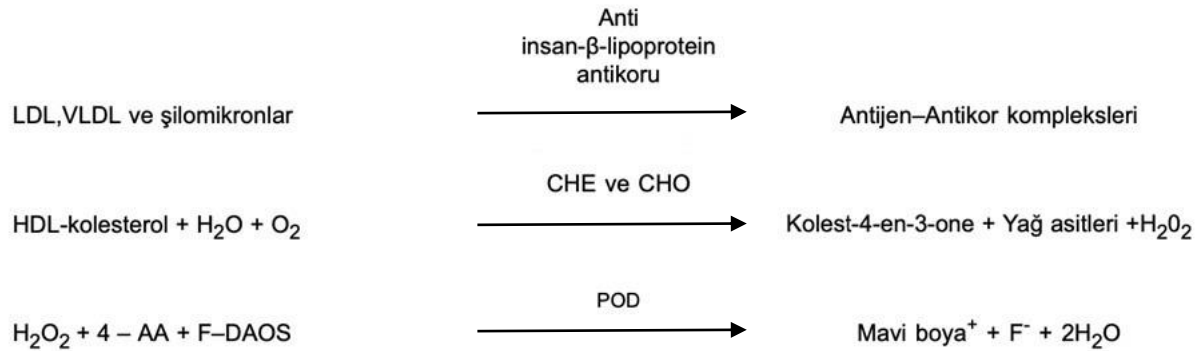
3.3.2.Serum Kolesterol Ölçümü

Serum kolesterolü Beckman Coulter marka AU5800 model cihazda çalışıldı. Kolesterol seviyelerinin belirlenmesi için enzimatik renk testi kullanıldı. Bu test, kolesterol miktarının belirlenmesi için özel bir enzimatik prosedüre dayanır ve kolesterolün miktarını, belirli bir enzim reaksiyonu sonucunda oluşan renk değişikliği üzerinden ölçer. Bu yöntem, insan serumu ve plazmasındaki kolesterolün ölçümü için kullanılan kolesterol reaktifi, enzimatik bir yöntemle dayanır. Bu prosedürde, örnek içerisindeki kolesterol esterleri öncelikle kolesterol esteraz (CHE) tarafından hidrolize edilerek serbest kolesterol açığa çıkarılır. Daha sonra bu serbest kolesterol, kolesterol oksidaz (CHO) tarafından kolesten-3-one'e okside edilir. Bu reaksiyon sırasında, hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur ve peroksidaz (POD) varlığında, 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif bir şekilde bağlanarak bir kromofor üretir. Bu kromoforun oluşumu, kolesterol miktarının tespit edilmesini sağlar ve renk değişimi, kolesterol seviyesi ile orantılıdır. Oluşan kırmızı kinonimin boyası, absorbanstaki bir artışla birlikte 540/600 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülebilir.



3.3.3.Serum HDL Ölçümü

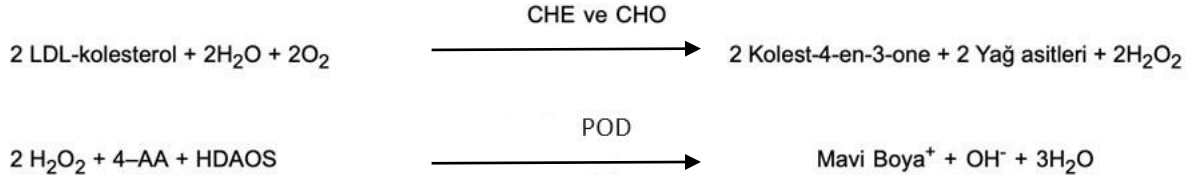
Analizler insan serumunda, Beckman Coulter AU5800 analiz cihazlarında enzimatik renk testi ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde, R1 reaktifindeki anti insan- β -lipoprotein antikorları, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) dışında kalan lipoproteinlere, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlar bağlanır. Oluşan antijen-antikor kompleksleri, R2 reaktifinin eklenmesi ile enzim reaksiyonlarını inhibe eder. HDL ile ilişkili kolesterol miktarı, bir enzim-kromojen sisteminin varlığında, belirli bir enzim reaksiyonu sonucu oluşan renk değişimi ölçülerek belirlenir. Bu yöntem, HDL-kolesterol seviyelerinin ölçülmesi için kullanılır ve genellikle kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesinde önemli bir parametre olarak kabul edilir.



3.3.4.Serum LDL Düzeylerinin Ölçümü

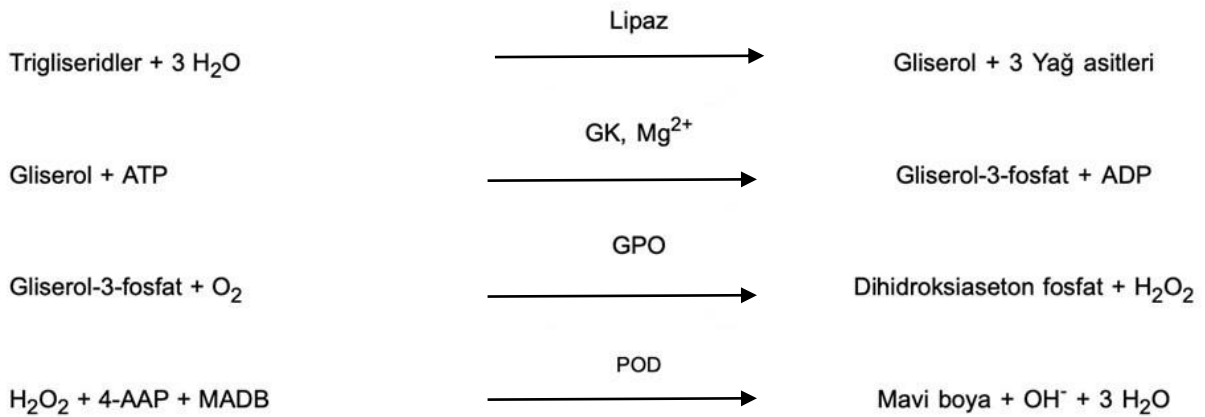
Serum LDL-Kolesterol düzeylerinin ölçümü, Beckman Coulter marka AU5800 model cihazı ile gerçekleştirilmiştir. R1 reaktifinde bulunan bir koruyucu ajan, LDL'yi enzimatik reaksiyonlardan korur. LDL dışındaki diğer lipoproteinler HDL, VLDL ve şilomikronlar; kolesterol esterase (CHE) ve kolesterol oksidaz (CHO) tarafından parçalanır. Bu reaksiyon sonucu açığa çıkan H₂O₂, R1 reaktifindeki katalaz tarafından ayrıştırılır.

R2 reaktifinin eklenmesiyle, koruyucu ajan olan sodyum azid tarafından inaktive edilen LDL ve katalaz ayrıştırılır. Bu aşamadan sonra, CHO ve fenilaminofenazon (PAP) sistemi aracılığıyla LDL miktarı belirlenebilir. Bu yöntem, LDL kolesterol düzeylerinin ölçülmesinde kullanılan bir biyokimyasal test prosedürüdür.



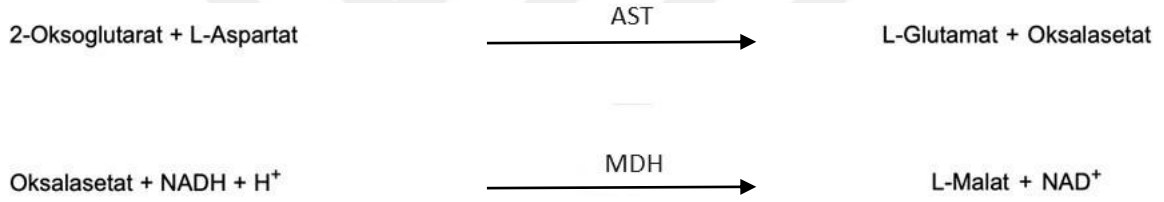
3.3.5.Serum Triglicerid Ölçümü

Serum trigliserid düzeylerinin tespiti, Beckman Coulter marka AU5800 model cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Triglicerid ölçüm prosedürü, çeşitli enzimatik reaksiyonlar dizisine dayanır. Öncelikle, örnekte bulunan trigliseridler, mikrobiyal lipaz kullanılarak gliserol ve serbest yağ asitlerine hidrolize edilir. Sonra, gliserol kinaz (GK) varlığında ve adenosin trifosfat (ATP) ile etkileşerek, gliserol gliserol-3-fosfata fosforile edilir. Bu gliserol-3-fosfat daha sonra, gliserol fosfat oksidaz (GPO) varlığında ve moleküler oksijen ile reaksiyona girerek H_2O_2 ve dihidroksi aseton fosfat üretir. Oluşan H_2O_2 , peroksidaz (POD) etkisi altında ve 4-aminofenazon N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin, disodyum tuzu (MADB) ile tepkimeye girer ve bu da 660/800 nm dalga boyunda ölçülebilen bir kromofor oluşturur. Absorbans artışı, örneğin trigliserid içeriğiyle doğru orantılıdır.



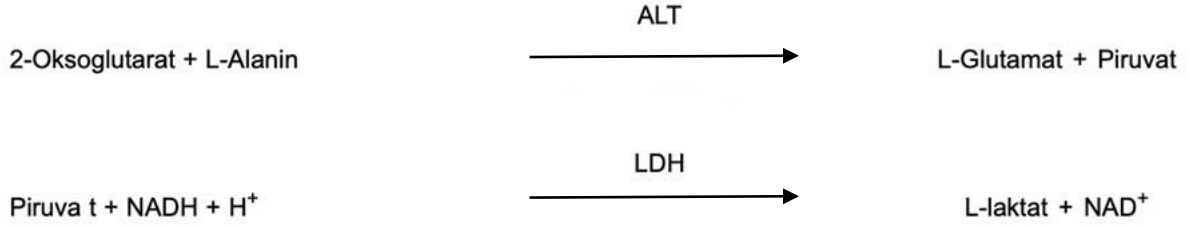
3.3.6.Serum AST Düzeylerinin Ölçümü

Serum AST düzeylerinin tespiti, Beckman Coulter marka AU5800 model cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, AST enziminin aktivitesini ölçmek için Uluslararası Klinik Kimya Derneği'nin (IFCC) önerilerine dayalıdır. AST enzimi, aspartat ve 2-oksoglutaratın transaminasyon reaksiyonunu katalizler ve bu süreç sonucunda L-glutamat ile oksalasetat üretilir. Reaksiyona katılan piridoksal fosfat, AST'nin en yüksek katalitik verimliliğe ulaşmasını destekler. Reaksiyon sürecinde meydana gelen oksalasetat, malat dehidrojenaz (MDH) tarafından L-malata dönüştürülür ve bu esnada NADH'nin NAD⁺'a oksidasyonu gerçekleşir. NADH'nin tüketilmesi sonucu absorbands düşüşü 340 nm dalga boyunda ölçülür ve bu düşüş, örnek içerisindeki AST aktivitesi ile orantılıdır. Endojen piruvat, inkübasyon süresi boyunca laktat dehidrojenaz (LDH) reaksiyonu ile temizlenir, böylece AST aktivitesinin doğru bir şekilde ölçülmesine olanak tanınır.



3.3.7.Serum ALT Düzeylerinin Ölçümü

Serum ALT düzeylerinin tespiti, Beckman Coulter marka AU5800 model cihazı ile kinetik UV testi kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntem, enzim aktivitesinin ölçülmesinde ultraviyole (UV) ışığın absorbandsındaki değişiklikleri izleyerek çalışır ve ALT aktivitesinin serum veya plazma örneklerindeki konsantrasyonunu belirlemek için kullanılır. Yöntem, alanin aminotransferaz (ALT) enziminin aktivitesini ölçmek için IFCC önerilerine uygun olarak tasarlanmıştır. ALT, alanin amino grubunu 2-oksoglutarata transfer ederek piruvat ve glutamat oluşturur. Reaksiyon karışımına piridoksal fosfat (vitamin B6'nın aktif formu) eklendiğinde, ALT'nin maksimum katalitik aktivitesi sağlanır. Oluşan piruvat, NADH ve LDH varlığında laktat ve NAD⁺ üreten bir reaksiyona girer. NADH'nin tüketimi, 340 nm dalga boyunda ölçülen absorbands azalması ile gözlemlenir ve bu azalış, örnekteki ALT aktivitesi ile orantılıdır. Reaksiyon süreci boyunca endojen piruvat, inkübasyon sırasında temizlenir. Bu işlem, ALT aktivitesinin doğru bir şekilde ölçülmesine olanak tanır.



3.3.8.Serum HbA1c Ölçümü

Adams HA-8160 model tam otomatik HbA1c cihazında, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) metodu ile analiz gerçekleştirildi. Adams HA-8160 (Arkay KDK, Kyoto, Japonya) HbA1c analizörü, ters faz katyon değişim kromatografisi kullanan ve deteksiyon için kolorimetrik bir metod (415 nm dalga boyunda ölçüm ve 500 nm dalga boyunda blanking) kullanarak tam otomatik bir HbA1c analizörüdür. Kullanılan örnek hacmi, analizör tarafından otomatik olarak hemolize edilen 4µl EDTA tam kanıdır. Sonuçlar, % HbA1c olarak sunulur ve bu değerler, farklı hemoglobin fraksiyonlarının zirve alanlarından toplam hemoglobin yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

3.3.9.Serum İnsülin Düzeyleri Ölçümü

Serum insülin düzeylerinin analizleri, Siemens ADVIA Centaur® XP Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Flanders NJ. 62 Flanders-Bartley Rd, Flanders, NJ 07836, USA) cihazında kemilüminesans yöntem ile ADVIA Centaur® XPT (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. Llanberis, UK) marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. ADVIA Centaur İnsülin testi, sabit miktarlarda iki antikor kullanarak doğrudan kemilüminesans yöntemi kullanan iki yönlü sandviç immünoassaydır. İlk antikor, Lite Reaktif'te, akridinyum ester ile işaretlenmiş monoklonal fare anti-insülin antikorudur. İkinci antikor, Solid Phase'de, paramanyetik partiküllere kovalent olarak bağlanmış monoklonal fare anti-insülin antikorudur.

Tablo 3.1. Advia centaur xp cihazı kullanıcı yönergesi

Reaktif	Açıklama	Saklama	Reaktif Stabilitesi
ADVIA Centaur IRI ReadyPack® Primer Reaktif paketi; Lite Reaktif	5.0 mL/reaktif paketi, acridinium ester ile işaretlenmiş yaklaşık 0.24 µg/mL monoklonal fare anti-insülin antikoru, bovin serum albumini, sodyum azid (< 0.1%) ve koruyucular içeren tamponlanmış salin	2-8°C	Açılmamış: Karton üzerindeki son kullanma tarihine kadar stabil, Sistem üzerinde: 21 gün
ADVIA Centaur IRI ReadyPack® Primer Reaktif paketi; Solid Phase Reaktif	25.0 mL/reaktif paketi, covalently bağlı yaklaşık 6.0 µg/mL monoklonal fare anti-insülin antikoru, bovin serum albumini, sodyum azid (< 0.1%) ve koruyucular içeren tamponlanmış salin ile paramanyetik partiküller	2-8°C	Açılmamış: Karton üzerindeki son kullanma tarihine kadar stabil, Sistem üzerinde: 21 gün
ADVIA Centaur ReadyPack yardımcı reaktif paketi; İnsülin Dilüenti	10.0 mL/reaktif paketi, kazein, potasyum tiyosiyanat (3.89%), sodyum azid (< 0.1%), ve koruyucular içeren tamponlanmış salin	2-8°C	Açılmamış: Paket üzerindeki son kullanma tarihine kadar stabil, Sistem üzerinde: İlk erişimden sonra 21 ardışık gün
ADVIA Centaur İnsülin Dilüenti	20.0 mL/flakon, kazein, potasyum tiyosiyanat (3.89%), sodyum azid (< 0.1%), ve koruyucular içeren tamponlanmış salin	2-8°C	Açılmamış: Flakon üzerindeki son kullanma tarihine kadar stabil

Sistem otomatik olarak aşağıdaki adımları gerçekleştirir:

- Örnekten 25 µL'yi bir küvete verir.
- Lite Reaktif'ten 50 µL alır ve 37°C'de 5.0 dakika inkübe eder.
- Solid Phase'den 250 µL alır ve 37°C'de 2.5 dakika inkübe eder.
- Küvetleri reaktif su ile ayırır, aspiratörle çeker ve yıkar.
- Kimyasal ışımaya tepkimesini başlatmak için Asit Reaktif ve Baz Reaktif'ten her birinden 300 µL verir.
- Hasta örneğinde bulunan insülin miktarı ile sistem tarafından algılanan göreceli ışık birimleri (RLUs) miktarı arasında doğrudan bir ilişki vardır, sonuçlar bu ilişkiye göre verilir.

3.3.10.Serum Albümin Düzeyleri Ölçümü

İnsan serumundaki albümin Beckman Coulter marka AU5800 model cihazı ile renk testi kullanılarak ölçüldü. Bromkresol yeşili (BCG), albümin ile reaksiyona girdiğinde renk değişimi gösteren bir kompleks oluşturur. Bu albümin-BCG kompleksinin absorbansı, biyokromatik

yöntemler kullanılarak 600/800 nm dalga boyunda ölçülür ve ölçülen absorbans değeri, numunedeki albümin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu prensip, laboratuvarlarda albümin düzeylerinin tespiti için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.



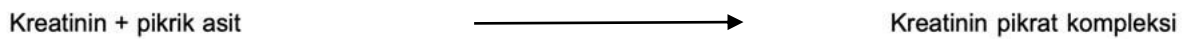
3.3.11.Serum Kreatinin Düzeyleri Ölçümü

Beckman Coulter marka AU5800 model analiz cihazlarında, serum kreatinin düzeyleri renk testi kullanılarak ölçüldü. Bu test, Jaffé yöntemi olarak bilinen, kreatininin pikrat ile reaksiyonuna dayanır ve tipik olarak in vitro tanısal amaçlar için kullanılır. OSR6x78 reaktifleri, serum örneklerinin analizi için iki farklı yöntemle kullanılabilir:

Yöntem A: IDMS (izotop seyreltme kütle spektrometrisi) referans yöntemine uyumlu olan Kinetic Jaffe yöntemi (kompanse edilmiş yöntem).

Yöntem B: Kompense edilmemiş Kinetic Jaffe yöntemi.

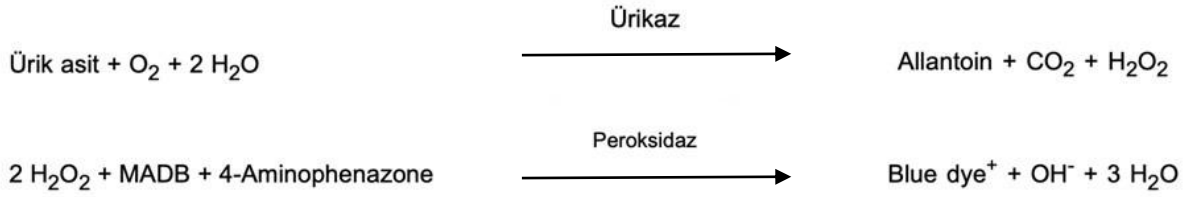
Her iki yöntem de, kreatinin ölçümlerinde kullanılır ve laboratuvarlarda kreatinin seviyelerinin doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülmesi için tercih edilen yöntemlerdir. Yöntem A, daha hassas ve genellikle referans yöntem olarak kullanılırken, Yöntem B, daha hızlı sonuçlar sağlama avantajına sahip olabilir. Kreatinin alkalın ortamda pikrik asitle sarı-turuncu renkli bir bileşik oluşturur. 520/800 nm’de değişim hızı numunedeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır.



3.3.12.Serum Ürik Asit Düzeylerinin Ölçümü

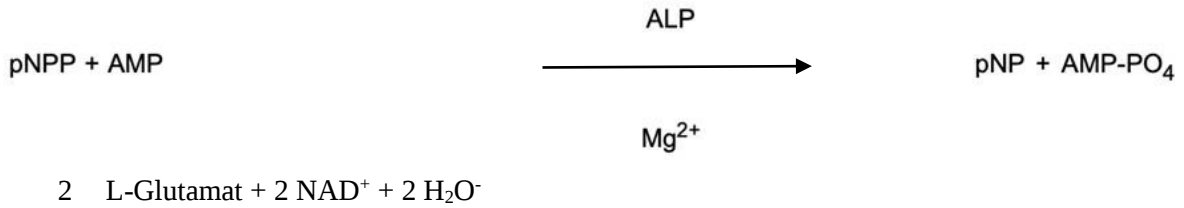
Serum ürik asit düzeyleri Beckman Coulter marka AU5800 model analiz cihazlarında, enzimatik renk testini kullanılarak ölçüldü. Ürik asit ölçüm yönteminde, ürik asit, ürikaz enzimi tarafından allantoin ve H₂O₂ ye dönüştürülür. H₂O₂ miktarının ölçülmesi için Trinder reaksiyonu kullanılır. Bu reaksiyonda, oluşan H₂O₂, peroksidaz varlığında N,N-bis(4-sülfobütil)-3,5-dimetilanilin, disodyum tuzu (MADB) ve 4-aminofenazon ile reaksiyona girer ve sonucunda 660/800 nm dalga boyunda biyokromatik olarak okunabilen bir kromofor ortaya çıkar. Bu kromoforun miktarı, örnek içindeki ürik asit konsantrasyonu ile orantılıdır, böylece ürik asit seviyesi doğru bir şekilde belirlenebilir. Bu yöntem, ürik asit düzeylerinin hassas ve

güvenilir bir şekilde ölçülmesinde kullanılır.



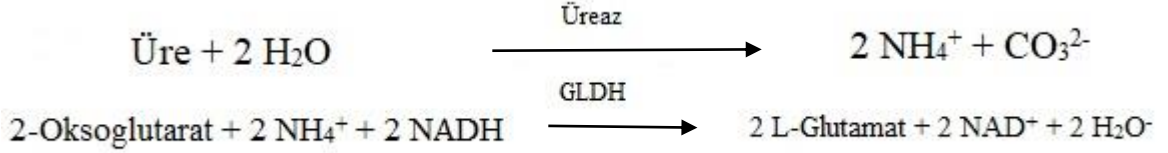
3.3.13.Serum ALP Düzeylerinin Ölçümü

Beckman Coulter marka AU5800 model analiz cihazlarında, serum alkalın fosfataz (ALP) seviyeleri kinetik renk testi kullanılarak ölçüldü. Bu test, ALP enziminin aktivitesini, belirli bir substratın enzimatik olarak parçalanmasını takiben oluşan renk değişikliği üzerinden ölçer. Alkalın fosfataz (ALP) aktivitesinin ölçüm yöntemi, IFCC tavsiyelerine uygun olarak gerçekleştirilir. Bu yöntemde, ALP aktivitesi, pH 10.4 koşullarında magnezyum ve çinko iyonlarının varlığında ve 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP) kullanılarak p-nitro-fenilfosfatın (pNPP) p-nitrofenole (pNP) dönüşüm hızının ölçülmesiyle belirlenir. pNP'nin oluşumuyla ilişkili absorbans değişim oranı, 410/480 nm dalga boylarında bikromatik olarak ölçülür ve bu değişim, numunedeki ALP aktivitesi ile doğru orantılıdır. Bu test, ALP seviyelerinin hassas ve güvenilir bir şekilde ölçülmesi için kullanılır ve özellikle karaciğer ve kemik hastalıklarının tanı ve izleminde önem taşır.



3.3.14.Serum BUN Düzeyi Ölçümü

Beckman Coulter marka AU5800 model analiz cihazlarında, serum üre seviyeleri kinetik renk testi kullanılarak ölçüldü. Üre, su ve üreaz mevcudiyetinde hidrolize olur ve amonyak ile karbon dioksit açığa çıkar. İlk reaksiyonda açığa çıkan amonyak, glutamat-dehidrojenaz (GLDH) mevcudiyetinde 2-oksoglutarat ve NADH ile birleşir ve glutamat ile NAD⁺ oluşur. Birim zaman başına NADH absorbansındaki düşüş üre konsantrasyonu ile orantılıdır. Bulunan üre değeri 2.1428 e bölünerek BUN düzeyi hesaplandı.



3.3.15.Serum Preptin Düzeyi Ölçümü

Serum preptin düzeyleri, Human Preptin ELISA kiti (BT LAB, katalog no: E1448Hu, Zhejiang, China) kullanılarak ve kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak BioTek (Diagnostic Santa Clara, CA 95051, USA) cihazında çalışıldı. Tüm reaktifler kullanımdan önce oda sıcaklığına getirildi. Standart çözelti, 120 µl standart (4800 ng/L) ile 120 µl standart dilüent karıştırılarak 2400 ng/L 'lik standart stok çözeltisi hazırlandı. Standart çözeltinin, dilüsyon yapmadan önce 15 dakika boyunca hafifçe çalkalanarak bekletildi. Standart stok çözeltisini (2400 ng/L) 1:2 oranında standart dilüenti ile seri halinde seyrelterek 1200 ng/L, 600 ng/L, 300 ng/L ve 150 ng/L çözeltileri hazırlandı. Kalan çözelti -20°C'de donduruldu ve gerekli olursa bir ay içinde kullanıldı. Önerilen standart çözelti ile dilüsyonlar şu şekilde uygulandı:

- Standart No. 5: 4800 ng/L orijinal standart çözelti, 120 µl alınarak 120 µl standart dilüsyon çözeltisi ile karıştırılır ve 2400 ng/L standart stok çözeltisi elde edilir.
- Standart No. 4: Standart No. 5'ten 120 µl alınarak 120 µl standart dilüsyon çözeltisi ile karıştırılır ve 1200 ng/L çözelti hazırlanır.
- Standart No. 3: Standart No. 4'ten 120 µl alınarak 120 µl standart dilüsyon çözeltisi ile karıştırılır ve 600 ng/L çözelti oluşturulur.
- Standart No. 2: Standart No. 3'ten 120 µl alınarak 120 µl standart s dilüsyon çözeltisi ile karıştırılır ve 300 ng/L çözelti hazırlanır.
- Standart No. 1: Standart No. 2'den 120 µl alınarak 120 µl standart dilüsyon çözeltisi ile karıştırılır ve 150 ng/L çözelti elde edilir.

Her bir dilüsyon adımından sonra, standart çözeltinin yeterli karışımı ve homojenizasyonu için 15 dakika bekletildi ve hafifçe çalkalandı. Hazırlanan çözeltiler, kullanılmadıkları takdirde -20°C'de saklandı ve gerekli olduğunda maksimum bir ay içinde kullanıldı. Budilüsyon prosedürü, ölçüm için gerekli olan farklı konsantrasyonlardaki standart çözeltilerin hazırlanmasını sağlar. Bu standartlar, numunelerdeki konsantrasyonların doğru bir şekilde belirlenmesi için kullanılır.

1- Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler, verilen talimatlara uygun şekilde hazırlandı.

2- Reaktiflerin hepsi kullanımdan önce oda sıcaklığına getirildi.

3- Deneyin tamamı oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

4- Gereken şerit sayısı tespit edilerek çerçevelere yerleştirildi ve kullanılmayan şeritler 2-8°C'de saklandı.

5- Standart kuyucuklarına 50 µl standart çözelti eklendi.

6- Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek ve 10 µl İnsan SLC26A5 antikoru ilave edildi.

7- Örnek ve standart kuyucuklarına (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve karıştırıldı.

8- Plaka 37°C'de 60 dakika süreyle kapatılarak inkübe edildi.

9- Plaka kapak çıkarıldıktan sonra 3 kez yıkama tamponu ile yıkandı ve her yıkama arasında 30 saniye ile 1 dakika arası bekletildi.

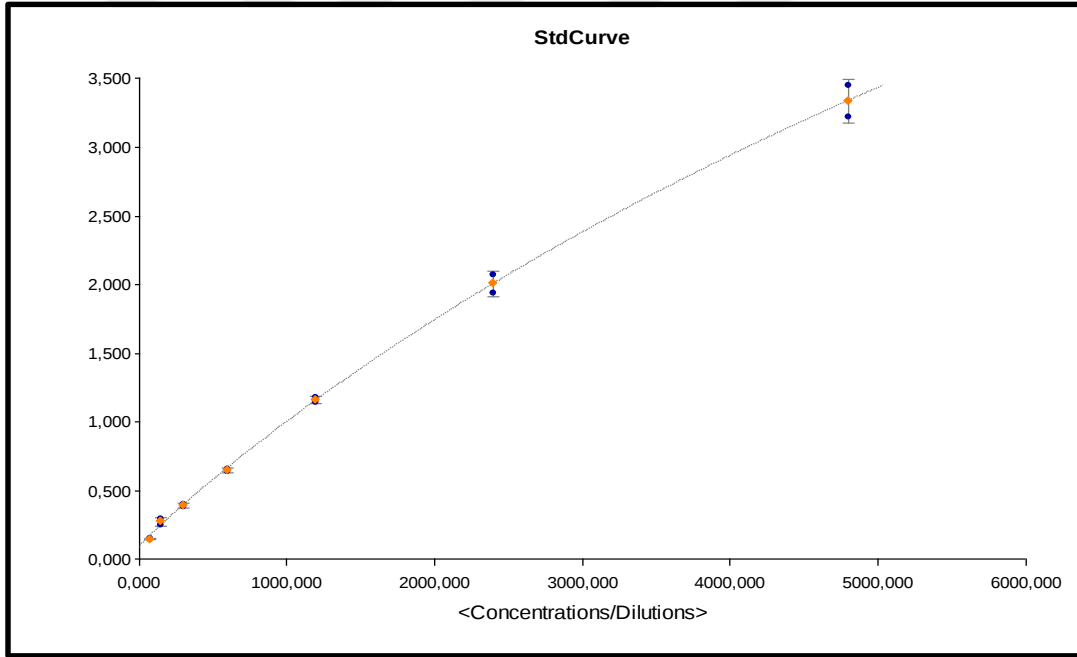
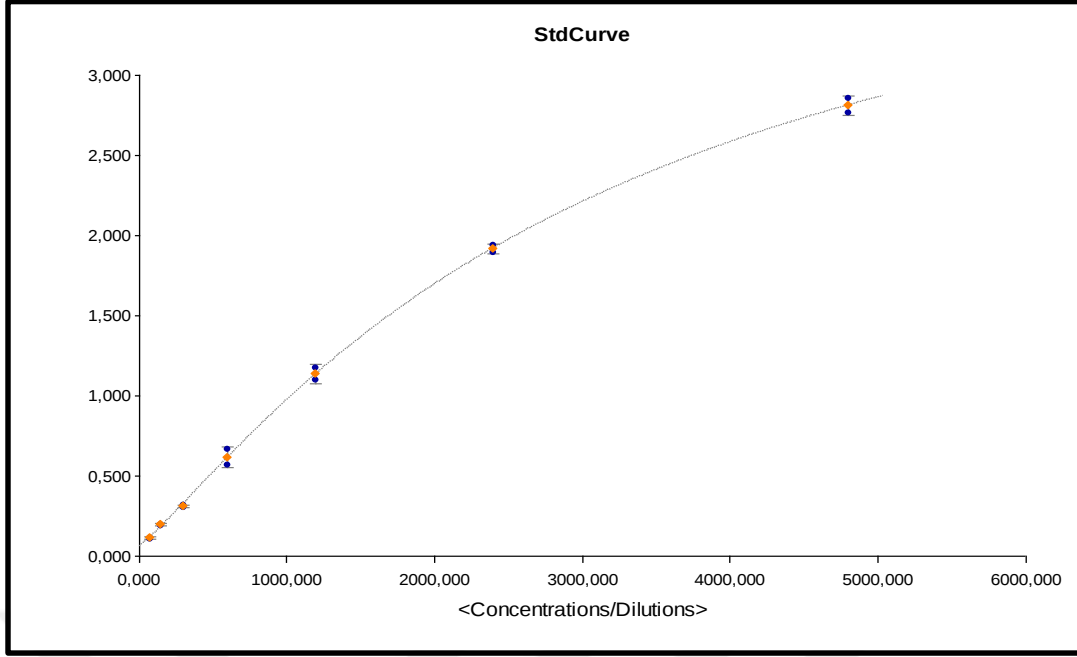
10- Yıkama işlemi sonrası plaka, kağıt havlu üzerine vurularak kurulandı.

11- Her kuyucuğa 50 µl substrat çözeltisi A ve ardından 50 µl substrat çözeltisi B ilave edildi.

12- Plaka, yeni bir kapatıcı ile karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

13- İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi eklendi ve renk değişimi gözlendi.

14- Mikroplaka okuyucu kullanarak 450 nm dalga boyunda her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) ölçüldü. Bu ölçüm durdurma çözeltisi eklendikten sonraki 10 dakika içerisinde yapıldı.



Şekil 3.1. Preptinin standart eğrisi

3.4.İstatistiksel Analiz

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 25 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin sonuçları grupların demografik verilerinde ortalama $\pm$ standart sapma, metabolik ve biyokimyasal parametrelerde ise ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi. Normal dağılımın incelenmesi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan parametreleri karşılaştırmak için Student's t ve ANOVA testleri,

normal dağılıma uymayan verilerin istatistiğinde ise Mann-Whitney U ve üçlü gruplar için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4.BULGULAR

Tablo 4.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Laboratuvar Bulguları

	Çalışma Grubu (n=222)	
Albümin (g/dL)	3.8±0.7 4.0 [3.4; 4.3]	
ALP (U/L)	77.3±39.8 69.0 [55.0; 95.0]	
ALT (U/L)	20.4±17.4 16.0 [12.0; 23.0]	
AST (U/L)	18.5±10.9 17.0 [13.0; 20.0]	
BUN (mg/dL)	20.1±17.2 14.0 [10.7; 20.1]	
Kreatinin (mg/dL)	1.2±1.7 0.7 [0.6; 0.9]	
Glukoz (mg/dL)	134.8±70.9 114.0 [89.0; 163.0]	
HDL (mg/dL)	38.9±10.9 38.0 [31.0; 45.0]	
LDL (mg/dL)	91.2±35.8 88.8 [67.2; 109.4]	
VLDL (mg/dL)	33.6±20.7 29.3 [18.8; 41.6]	
Trigliserid (mg/dL)	166.0±104.7 145.0 [90.0; 206.0]	
T.Kolesterol (mg/dL)	162.3±47.9 165.0 [129.0; 192.0]	
İnsülin (uIU/mL)	26.8±34.2 13.0 [6.5; 32.1]	
Preptin (ng/L)	1314±1292 813 [676; 14157]	
HbA1c (%)	7.8±1.8 7.6 [6.2; 9.0]	
Yaş (yıl)	56.1±7.6 58.5 [50.0; 63.0]	

Kısaltmalar: ALP: Alkalen fosfataz, AST:Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz, BUN:Kan üre azotu, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, T.kolesterol: Total kolesterol. Değerler ortalama ± SD, medyan [çeyrekler arası aralık], n olarak sunulmuştur.

Çalışma grubunun albümin düzeyi ortalama 3.8 ± 0.7 ve medyanı 4.0 [3.4; 4.3] g/dL ALP seviyesi ortalama 77.3 ± 39.8 ve medyanı 69.0 [55.0; 95.0] IU/L, ALT seviyesi ortalama 20.4 ± 17.4 ve medyanı 16.0 [12.0; 23.0] IU/L, AST seviyesi ortalama 18.5 ± 10.9 ve medyanı 17.0 [13.0; 20.0] IU/L olarak ölçülmüştür. BUN düzeyi ortalama 20.1 ± 17.2 ve medyanı 14.0 [10.7; 20.1] mg/dL, kreatinin düzeyi ortalama 1.2 ± 1.7 ve medyanı 0.7 [0.6; 0.9] mg/dL, glukoz düzeyi ortalama 134.8 ± 70.9 ve medyanı 114.0 [89.0; 163.0] mg/dL olarak bulunmuştur. HDL düzeyi ortalama 38.9 ± 10.9 ve ortalama 38.0 [31.0; 45.0] mg/dL, LDL düzeyi ortalama 91.2 ± 35.8 ve medyanı 88.8 [67.2; 109.4] mg/dL, VLDL düzeyi ortalama 33.6 ± 20.7 ve medyanı 29.3 [18.8; 41.6] mg/dL olarak saptanmıştır. Trigliserid düzeyi ortalama 166.0 ± 104.7 ve medyanı 145.0 [90.0; 206.0] mg/dL, total kolesterol düzeyi ortalama 162.3 ± 47.9 ve medyanı 165.0 [129.0; 192.0] mg/dL olarak belirlenmiştir. İnsülin düzeyi ortalama 26.8 ± 34.2 ve medyanı 13.0 [6.5; 32.1] μ IU/mL, preptin düzeyi ortalama 1314 ± 1292 ve medyanı 813 [676; 14157] pg/mL olarak ölçülmüştür. HbA1c düzeyi ortalama $7.8 \pm 1.8\%$ ve medyanı 7.6 [6.2; 9.0], yaş ortalaması ise 56.1 ± 7.6 ve medyanı 58.5 [50.0; 63.0] yıl olarak kaydedilmiştir.

Tablo 4.2. Sağlıklı Kontrol Grubu ile Tip 2 DM Grubunun Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=47)	Tip 2 DM (n=175)	p değeri
Albümin (g/dL)	3.7 ± 0.7 4,0 [3,3; 4,2]	3.8 ± 0.7 4,0 [3,4; 4,4]	0.411 ^b
AST (U/L)	$17.7 \pm 7,5$ 17,0 [15,0; 20,0]	18.7 ± 11.7 17,0 [13,0; 21,0]	0.788 ^b
ALT (U/L)	$20,1 \pm 21,8$ 15,0 [12,0; 22,0]	$20.5 \pm 16,2$ 16,0 [12,0; 23,0]	0.416 ^b
ALP (U/L)	$63,2 \pm 23,5$ 58,0 [47,0; 78,0]	$81,0 \pm 42,4$ 72,0 [58,0; 98,0]	0.002^b
BUN (mg/dL)	$11,8 \pm 3,9$ 10,3 [8,4; 12,6]	$22.5 \pm 18,4$ 15,4 [12,15; 24,3]	<0.001^b
Kreatinin (mg/dL)	$0.6 \pm 0,2$ 0.7 [0.6; 0.9]	$1,4 \pm 2,0$ 0.7 [0.6; 1,1]	0.047^b
Glukoz (mg/dL)	$82,0 \pm 19,0$ 85,0 [71,0; 95,0]	$149,0 \pm 73,0$ 131,0 [99,0; 181,0]	<0.001^b

T. Kolesterol (mg/dL)	166,0±45,0 172,0 [133,0; 200,0]	161,0±49,0 159,0 [129,0; 190,0]	0.270 ^a
HDL (mg/dL)	41,0±13,0 40,0 [31,0; 49,0]	38,0±10,0 38,0 [31,0; 45,0]	0.289 ^b
LDL (mg/dL)	98,7±34,7 96,4 [73,4; 130,4]	88,1±35,4 83,0 [64,8; 107,6]	0.038^a
VLDL (mg/dL)	26,7±16,5 22,8 [14,2; 34,8]	34,9±21,7 29,8 [20,0; 42,6]	0.005^b
İnsülin (uIU/mL)	16,5±18,2 8,9 [6,1; 16,9]	31,4±37,3 16,4 [7,4; 38,6]	0.008^b
HbA1c (%)	5,8±0,3 5,8 [5,5; 5,9]	8,4±1,6 8,2 [7,2; 9,4]	<0.001^b
Yaş (yıl)	59,2±7,1 48,4 [43,8; 54,1]	58,1±7,4 60,2 [53,8; 63,4]	0.347 ^b
Preptin (ng/L)	2166±2081 1470 [700; 2906]	1089±863 785 [671; 1092]	<0.001^b

Kısaltmalar: ALP: Alkalen fosfataz, AST:Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz, BUN:Kan üre azotu, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, T.kolesterol: Total kolesterol. Değerler ortalama ± SD, medyan [çeyrekler arası aralık], n olarak sunulmuştur. p-değerleri Independent sample T Test^a veya Mann Whitney U^b testi ile hesaplanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubu ile T2DM grubunun demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında, albümin seviyeleri iki grup arasında benzerlik göstermiştir. Kontrol grubunda ortalama 3.7±0.7 ve medyanı 4,0 [3,3; 4,2] g/dL, T2DM grubunda ise ortalama 3.8±0.7 ve medyanı 4,0 [3,4; 4,4] g/dL olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.411). AST değerleri de her iki grupta yakın; kontrol grubunda ortalama 17.7±7.5 ve medyanı 17,0 [15,0; 20,0] IU/L, T2DM grubunda ise ortalama 18.7±11.7 ve medyanı 17,0 [13,0; 21,0] IU/L olarak ölçülmüştür (p=0.788). ALT seviyeleri açısından bakıldığında, kontrol grubu ortalama 20.1±21.8 ve medyanı 15,0 [12,0; 22,0] IU/L, T2DM grubu ise ortalama 20.5±16.2 ve medyanı 16,0 [12,0; 23,0] IU/L olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0.416). ALP seviyeleri T2DM hastalarında belirgin bir artış göstermiş ve ortalama 81.0±42.4 ve medyanı 72,0 [58,0; 98,0] IU/L ile kontrol grubunun 63.2±23.5 IU/L ortalamasına ve medyanına 58,0 [47,0; 78,0] kıyasla istatistiksel olarak önemli bir fark görülmüştür (p=0.002). BUN değerleri için de benzer bir durum söz konusudur; T2DM hastalarında ortalama 22.5±18.4 ve medyanı 15,4 [12,15; 24,3] mg/dL ile kontrol grubunun

11.8±3.9 ve medyanı 10,3 [8,4; 12.6] mg/dL ortalamasından daha yüksek ve bu da anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.001$). Kreatinin seviyeleri de T2DM grubunda, ortalama 1.4±2.0 ve medyanı 0.7 [0.6; 1,1] mg/dL ile kontrol grubundaki 0.6±0.2 ve medyanı 0.7 [0.6; 0.9] mg/dL ortalamasından önemli ölçüde yüksek bulunmuştur, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.047$). Glukoz seviyeleri T2DM hastalarında daha yüksek bir ortalama göstermektedir; T2DM grubunda ortalama 149.0±73.0 ve medyanı 131,0 [99,0; 181,0] mg/dL iken, kontrol grubunda bu değer 82.0±19.0 ve medyanı 85,0 [71,0; 95,0] mg/dL olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.001$). LDL ve VLDL seviyelerindeki farklar da göze çarpmaktadır. T2DM hastaları düşük LDL (ortalama 88.1±35.4 ve medyanı 83,0 [64.8; 107.6] mg/dL) ve yüksek VLDL (ortalama 34.9±21.7 ve medyanı 29.8 [20,0; 42.6] mg/dL) seviyesinde bulunmuştur, bu farklar da sırasıyla $p=0.038$ ve $p=0.005$ ile istatistiksel olarak anlamlıdır. İnsülin ve HbA1c değerlerinde ise T2DM hastalarında beklenen yükseklikler görülmektedir; insülin seviyeleri ortalama 31.4±37.3 ve medyanı 16.4 [7.4; 38.6] μ IU/mL, HbA1c ise ortalama 8.4±1.6% ve medyanı 8.2 [7.2; 9.4]% olarak bulunmuş, ve her iki değer de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılıklar göstermiştir (sırasıyla $p=0.008$ ve $p<0.001$). Yaşa bakıldığında da T2DM grubu, ortalama 58.1±7.4 ve medyan 60.2 [53.8; 63.4] yıl ile kontrol grubunun ortalama 59.2±7.1 ve medyan 48.4 [43.8; 54.1] yıl yaş. Son olarak preptin seviyeleri; T2DM grubunda kontrol grubunun neredeyse yarısı kadar, ortalama 1089±863 ve medyan 785 [671; 1092] pg/mL olarak ölçülmüş ve farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3.a Tüm Grupların Demografik ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=47)	DM Komp (-) (n=44)	Nefropati (n=45)	Retinopati (n=42)	Nöropati (n=44)	p değeri
Yaş (yıl)	59±7 48 [43; 54]	57±6 57 [53; 62]	59±7 62 [57; 64]	59±6 60 [57; 64]	57±8 59 [50; 62]	0.452 ^b
Albümin (g/dL)	3.7±0.7 4.0 [3.3; 4.2]	4.1±0.5 4.2 [4.0; 4.4]	3.6±0.7 3.9 [3.3; 4.1]	3.6±0.9 3.9 [3.0; 4.2]	4.0±0.7 4.3 [3.5; 4.6]	0.002^b
AST (U/L)	18±7 17 [15; 20]	19±6 19 [15; 23]	15±13 14 [10; 17]	20±15 17 [13; 19]	20±11 18 [14; 21]	0.002^b
ALT (U/L)	20±22 15 [12; 22]	21±10 20 [13; 25]	14±8 12 [9; 16]	23±24 14 [11; 22]	24±17 19 [15; 29]	<0.001^b
ALP (U/L)	63±24 58 [47; 78]	78±24 76 [61; 91]	99±67 90 [62; 115]	73±34 67 [49; 87]	73±23 71 [56; 92]	0.003^b
BUN (mg/dL)	10.8±3.9 10.3 [8.4; 12.6]	14.1±4.4 13.8 [11.5; 15.9]	43.4±23.1 39.7 [26.6; 54.7]	17.7±12.5 14.9 [11.2; 20.1]	14.0±5.5 12.9 [10.9; 16.1]	<0.001^b
Cr (mg/dL)	0.6±0.2 0.7 [0.6; 0.8]	0.6±0.3 0.7 [0.6; 0.8]	3.5±3.2 2.2 [0.9; 5.9]	0.7±0.4 0.6 [0.5; 1.0]	0.6±0.3 0.7 [0.6; 0.8]	<0.001^b
Glukoz (mg/dL)	82±19 85 [71; 95]	148±49 130 [112; 181]	150±87 127 [94; 213]	162±85 148 [93; 204]	136±65 125 [95; 152]	<0.001^b
T. Kol. (mg/dL)	166±45 172 [133; 200]	167±39 172 [142; 198]	147±57 137 [116; 170]	157±48 162 [127; 188]	175±46 172 [145; 205]	0.10 ^a
HDL (mg/dL)	41±13 40 [31; 49]	41±10 43 [36; 48]	36±13 35 [29; 41]	36±8 36 [33; 41]	41±10 39 [34; 47]	0.008^b
LDL	98.7±34.7	92.9±29.7	80.3±44.0	87.3±32.5	92.1±33.2	0.014^a

(mg/dL)	96.4 [73.4; 130.4]	95.8 [70.2; 113.0]	69.0 [58.8; 91.2]	81.9 [67.0; 110.8]	94.2 [67.5; 115.2]
VLDL	26.7±16.5	33.2±16.9	31.3±14.8	33.5±20.3	41.9±30.5
(mg/dL)	22.8 [14.2; 34.8]	30.0 [19.7; 43.2]	29.2 [19.6; 40.6]	30.0 [18.0; 40.0]	32.6 [22.0; 50.4]
TG	134±82	166±84	157±74	167±102	209±153
(mg/dL)	114 [71; 174]	150 [99; 216]	146 [98; 203]	150 [90; 200]	163 [110; 252]
HbA1c	5.8±0.3	8.5±1.5	8.0±1.5	8.9±1.7	8.1±1.5
(%)	5.8 [5.5; 5.9]	8.5 [7.3; 9.5]	7.7 [7.0; 8.8]	8.7 [7.7; 9.7]	7.9 [7.0; 8.8]
İnsülin	16.5±18.2	20.5±26.4	43.8±42.7	28.7±33.8	31.9±41.1
(uIU/mL)	8.9 [6.1; 16.9]	11.00 [5.1; 23.9]	30.7 [12.8; 58.1]	12.9 [7.1; 39.5]	18.9 [9.4; 38.0]
Preptin	2165±2081	873±743	1588±1254	1058±582	817±357
(ng/L)	1470 [700; 2906]	687 [607; 850]	957 [688; 2346]	888 [780; 1261]	752 [671; 814]

Tablo 4.3.b. Gruplar Arası Preptin Değerlerinin Karşılaştırılması

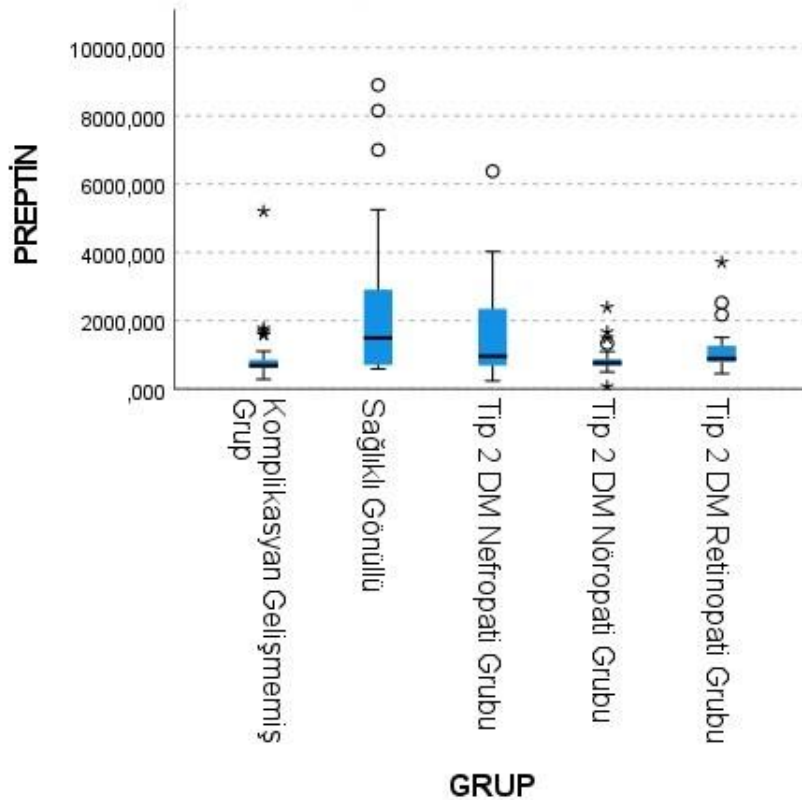
Gruplar	Düzeltilmiş p değeri(Bonferroni)
DM Komp (-) ve Nöropati	1,000
DM Komp (-) ve Retinopati	0,022
DM Komp (-) ve Nefropati	0,001
DM Komp (-) ve Kontrol	<0,001
Nöropati ve Retinopati	0,555
Nöropati ve Nefropati	0,050
Nöropati ve Kontrol	0,006
Retinopati ve Nefropati	1,000
Retinopati ve Kontrol	1,000
Nefropati ve Kontrol	1,000

Kısaltmalar:ALP: Alkalen fosfataz, AST:Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz, BUN:Kan üre azotu, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, T.kolesterol: Total kolesterol. Değerler ortalama $\pm$ SD, medyan [çeyrekler arası aralık] olarak sunulmuştur. Preptin değeri/1000 olarak yazılmıştır. p-değerleri One Way ANOVA^a veya Kruskal Wallis Testi^b testi ile hesaplanmıştır.

Çalışmada kontrol grubunun yaş ortalaması 59 ± 7 ve medyan 48 [43; 54] iken, diğer gruplarda; T2DM komplikasyonu olmayanlar için ortalama 57 ± 6 ve medyan 57 [53; 62], nefropatisi olanlar için ortalama 59 ± 7 ve medyan 62 [57; 64], retinopatisi olanlar için ortalama 59 ± 6 ve medyan 60 [57; 64], nöropati için ortalama 57 ± 8 ve medyan 59 [50; 62] olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.452$). Albümin düzeyleri kontrol grubunda ortalama 3.7 ± 0.7 g/dL ve medyan 4.0 [3.3; 4.2] iken, T2DM komplikasyonu olmayanların grubunda ortalama 4.1 ± 0.5 ve medyan 4.2 [4.0; 4.4] g/dL, nefropati grubunda ortalama 3.6 ± 0.7 ve medyan 3.9 [3.3; 4.1] g/dL, retinopati grubunda ortalama 3.6 ± 0.9 g/dL ve medyan 3.9 [3.0; 4.2], nöropati grubunda ortalama 4.0 ± 0.7 ve medyan 4.3 [3.5; 4.6] g/dL olarak ölçülmüş, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$). AST seviyeleri kontrol grubunda ortalama 18 ± 7 ve medyan 17 [15; 20] U/L iken, diğer gruplar için T2DM komplikasyonu olmayanlar grubunda ortalama 19 ± 6 ve medyan 19 [15; 23] U/L, nefropati grubunda ortalama 15 ± 13 ve medyan 14 [10; 17] U/L, retinopati grubunda ortalama 20 ± 15 U/L ve medyan 17 [13; 19], nöropati grubunda ortalama 20 ± 11 ve medyan 18 [14; 21] U/L olarak belirlenmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$). ALT düzeyleri kontrol grubunda ortalama 20 ± 22 ve medyan 15 [12; 22] U/L iken, diğer gruplarda T2DM komplikasyonu olmayanlar için ortalama 21 ± 10 ve medyan 20 [13; 25] U/L, nefropati için ortalama 14 ± 8 ve medyan 12 [9; 16] U/L, retinopati için ortalama 23 ± 24 ve 14 [11; 22] medyan U/L, nöropati için ortalama 24 ± 17 ve medyan 19 [15; 29] U/L olarak tespit edilmiş, bu farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.001$). ALP seviyeleri kontrol grubunda ortalama 63 ± 24 ve medyan 58 [47; 78] U/L iken, T2DM komplikasyonu olmayanlar grubunda ortalama 78 ± 24 ve medyan 76 [61; 91] U/L, nefropati grubunda ortalama 99 ± 67 ve medyan 90 [62; 115] U/L, retinopati grubunda ortalama 73 ± 34 ve medyan 67 [49; 87] U/L ve nöropati grubunda ortalama 73 ± 23 ve medyan 71 [56; 92] U/L olarak bulunmuş, bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p=0.003$). BUN düzeyleri kontrol grubunda ortalama 10.8 ± 3.9 ve medyan 10.3 [8.4; 12.6] mg/dL iken, T2DM komplikasyonu olmayanlar grubunda ortalama 14.1 ± 4.4 ve medyan 13.8 [11.5; 15.9] mg/dL, nefropati grubunda ortalama 43.4 ± 23.1 ve medyan 39.7 [26.6; 54.7] mg/dL, retinopati grubunda ortalama 17.7 ± 12.5 ve medyan 14.9 [11.2; 20.1] mg/dL ve nöropati grubunda ortalama 14.0 ± 5.5 ve medyan 12.9 [10.9; 16.1] mg/dL olarak saptanmış, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Kreatinin düzeyleri kontrol grubunda ortalama 0.6 ± 0.2 ve medyan 0.7 [0.6; 0.8] mg/dL iken, diğer gruplarda T2DM komplikasyonu olmayanlar için ortalama 0.6 ± 0.3 ve medyanı 0.7 [0.6; 0.8] mg/dL, nefropati için ortalama 3.5 ± 3.2 ve medyan 2.2 [0.9; 5.9] mg/dL, retinopati için ortalama 0.7 ± 0.4 ve medyan 0.6 [0.5; 1.0] mg/dL, nöropati için ortalama 0.6 ± 0.3 ve medyan 0.7 [0.6; 0.8] mg/dL olarak ölçülmüş,

bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Glukoz seviyeleri kontrol grubunda ortalama 82 ± 19 ve medyan 85 [71; 95] mg/dL iken, T2DM komplikasyonu olmayanlar grubunda ortalama 148 ± 49 ve medyan 130 [112; 181], nefropati grubunda ortalama 150 ± 87 ve medyan 127 [94; 213] mg/dL, retinopati grubunda ortalama 162 ± 85 ve medyan 148 [93; 204] mg/dL, nöropati grubunda ortalama 136 ± 65 ve medyan 125 [95; 152] mg/dL olarak belirlenmiştir ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Total kolesterol düzeyleri kontrol grubunda ortalama 166 ± 45 ve medyan 172 [133; 200] mg/dL iken, T2DM komplikasyonu olmayanlar grubunda ortalama 167 ± 39 ve medyan 172 [142; 198] mg/dL, nefropati grubunda ortalama 147 ± 57 ve medyan 137 [116; 170] mg/dL, retinopati grubunda ortalama 157 ± 48 ve medyan 162 [127; 188] mg/dL, nöropati grubunda ortalama 175 ± 46 mg/dL ve medyan 172 [145; 205] olarak ölçülmüş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.10$). HDL seviyeleri kontrol grubunda ortalama 41 ± 13 ve medyan 40 [31; 49] mg/dL iken, diğer gruplar için T2DM komplikasyonu olmayanlar grubunda ortalama 41 ± 10 ve medyan 43 [36; 48] mg/dL, nefropati grubunda ortalama 36 ± 13 ve medyan 35 [29; 41] mg/dL, retinopati grubunda ortalama 36 ± 8 ve medyan 36 [33; 41] mg/dL, nöropati grubunda ortalama 41 ± 10 ve medyan 39 [34; 47] mg/dL olarak bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.008$). LDL düzeyleri kontrol grubunda ortalama 98.7 ± 34.7 ve medyan 96.4 [73.4; 130.4] mg/dL iken, diğer gruplarda T2DM komplikasyonu olmayanlar için ortalama 92.9 ± 29.7 ve 95.8 [70.2; 113.0] medyan mg/dL, nefropati için ortalama 80.3 ± 44.0 ve medyan 69.0 [58.8; 91.2] mg/dL, retinopati için ortalama 87.3 ± 32.5 ve medyan 69.0 [58.8; 91.2] mg/dL, nöropati için ortalama 92.1 ± 33.2 ve medyan 94.2 [67.5; 115.2] mg/dL olarak tespit edilmiş, bu farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir ($p=0.014$). VLDL düzeyleri kontrol grubunda ortalama 26.7 ± 16.5 ve medyan 22.8 [14.2; 34.8] mg/dL iken, T2DM komplikasyonu olmayanlar grubunda ortalama 33.2 ± 16.9 ve medyan 30.0 [19.7; 43.2] mg/dL, nefropati grubunda ortalama 31.3 ± 14.8 ve 29.2 [19.6; 40.6] medyan mg/dL, retinopati grubunda ortalama 33.5 ± 20.3 ve medyan 30.0 [18.0; 40.0] mg/dL, nöropati grubunda ortalama 41.9 ± 30.5 ve medyan 32.6 [22.0; 50.4] mg/dL olarak bulunmuş, bu farklar istatistiksel olarak sınırda anlamlıdır ($p=0.06$). Trigliserid seviyeleri kontrol grubunda 134 ± 82 ve medyan 114 [71; 174] mg/dL iken, T2DM komplikasyonu olmayanlar grubunda ortalama 166 ± 84 ve medyan 150 [99; 216] mg/dL, nefropati grubunda ortalama 157 ± 74 ve medyan 146 [98; 203] mg/dL, retinopati grubunda ortalama 167 ± 102 ve medyan 150 [90; 200] mg/dL, nöropati grubunda ortalama 209 ± 153 ve medyan 163 [110; 252] mg/dL olarak ölçülmüş, bu farklar istatistiksel olarak sınırda anlamlıdır ($p=0.05$). HbA1c düzeyleri kontrol grubunda ortalama $5.8\pm0.3\%$ ve medyan 5.8 [5.5; 5.9]% iken, diğer gruplarda T2DM komplikasyonu olmayanlar için ortalama $8.5\pm1.5\%$ ve medyan 8.5 [7.3; 9.5]%,

nefropati için ortalama $8.0 \pm 1.5\%$ ve medyan 7.7 [7.0; 8.8]%, retinopati için ortalama $8.9 \pm 1.7\%$ ve medyan 8.7 [7.7; 9.7]%, nöropati için ortalama $8.1 \pm 1.5\%$ ve medyan 7.9 [7.0; 8.8]% olarak saptanmış, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). İnsülin seviyeleri kontrol grubunda ortalama 16.5 ± 18.2 ve medyan 8.9 [6.1; 16.9] uIU/mL iken, diğer gruplar için T2DM komplikasyonu olmayanlar grubunda ortalama 20.5 ± 26.4 ve medyan 11.00 [5.1; 23.9] uIU/mL, nefropati grubunda ortalama 43.8 ± 42.7 ve medyan 30.7 [12.8; 58.1] uIU/mL, retinopati grubunda ortalama 28.7 ± 33.8 ve medyan 12.9 [7.1; 39.5] uIU/mL, nöropati grubunda ortalama 31.9 ± 41.1 ve medyan 18.9 [9.4; 38.0] uIU/mL olarak ölçülmüş, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Preptin düzeyleri kontrol grubunda ortalama 2165 ± 2081 ve medyan 1470 [700; 2906] ng/L iken, diğer gruplarda T2DM komplikasyonu olmayanlar için ortalama 873 ± 743 ve medyan 687 [607; 850] ng/L, nefropati için ortalama 1588 ± 1254 ve medyan 957 [688; 2346] ng/L, retinopati için ortalama 1058 ± 582 ve medyan 888 [780; 1261] ng/L, nöropati için ortalama 817 ± 357 ve medyan 752 [671; 814] ng/L olarak bulunmuş, bu farklar istatistiksel olarak (Şekil 4.1.) anlamlıdır ($p < 0.001$).



Şekil 4.1. Grupların preptinin düzeyinin kutu grafikleri

Kutu grafiğinde gösterilen verilere dayanarak, preptin seviyelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0.001$). Kontrol grubundaki bireylerin preptin düzeyleri, ortalama 2165 ± 2081 ng/L ve medyan [700; 2906] aralığındayken, diabetik komplikasyonu olmayan grupta bu değerler 873 ± 743 ng/L ortalaması ve medyan [607; 850] aralığına düşmüştür. Bu, preptin seviyelerinin diabetik durumun varlığında azaldığını göstermektedir. Nefropati ve retinopati gelişen hastalarda preptin düzeyleri, komplikasyon geliştirmemiş diabetli hastaların olduğu gruba oranla daha yüksek bulunmuş iken nöropatide böyle bir ilişki söz konusu değildir. Bu veriler, preptin düzeylerinin diabetik komplikasyonların varlığı ve tipi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle, nefropati grubunda preptin düzeylerinin komplikasyon gelişmemiş gruba göre daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Normal dağılım sağlanamadığından preptin ve diğer parametrelerin arasındaki korelasyon analizi için Spearman korelasyonu kullanıldı. Kontrol grubunda kreatinin ve preptin arasında orta düzeyde ($\rho = 0,372$) anlamlı pozitif bir korelasyon görüldü. Tip2 DM grubunda ise preptin ile ALT, glukoz, total kolesterol, VLDL arasında düşük düzeyde (sırasıyla $\rho = -0,207, -0,185, -0,217, -0,206$) negatif korelasyon görüldü. Kontrol grubu ve Tip2 DM birlikte bakıldığında ise preptin ile ALT ve total kolestrol arasında düşük düzeyde ($\rho = -0,190, -0,144$) negatif korelasyon görüldü (Tablo 4.4). Her bir hasta grubuna ayrı ayrı bakıldığında ise preptin ve diğer parametreler ile anlamlı bir korelasyon görülmedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Preptin ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

	Kontrol (n=47)	Tip2 DM (n=175)	Kontrol + Tip2 DM (n=222)
Albümin(g/dL)	-0,081(p=0,598)	-0,121(p=0,116)	-0,123(p=0,069)
AST (U/L)	0,043(p=0,782)	-0,145(p=0,059)	-0,100(p=0,139)
ALT (U/L)	-0,121(p=0,427)	-0,207(p=0,007)	-0,190(p=0,005)
ALP (U/L)	-0,150(p=0,325)	-0,043(p=0,576)	-0,105(p=0,121)
BUN (mg/dL)	0,071(p=0,644)	0,122(p=0,113)	0,014(p=0,839)
Kreatinin (mg/dL)	0,372(p=0,012)	0,051(p=0,506)	0,076(p=0,259)
Glukoz (mg/dL)	-0,110(p=0,471)	-0,185(p=0,015)	-0,255(p<0,001)
T. Kolesterol (mg/dL)	-0,022(p=0,884)	-0,217(p=0,004)	-0,144(p=0,033)
HDL (mg/dL)	-0,004(p=0,981)	-0,143(p=0,062)	-0,091(p=0,177)
LDL (mg/dL)	0,056(p=0,716)	-0,140(p=0,068)	-0,056(p=0,410)
VLDL (mg/dL)	-0,229(p=0,130)	-0,206(p=0,007)	-0,222(p=0,001)
İnsülin (uIU/mL)	-0,142(p=0,352)	0,077(p=0,317)	-,021(p=0,754)

Kısaltmalar: ALP: Alkalen fosfataz, AST:Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz, BUN:Kan üre azotu, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, T.kolesterol: Total kolesterol. Korelasyonda Spearman korelasyonu kullanılmıştır. Sonuçlar korelasyon katsayısı(ρ)(p=) şeklinde verilmiştir.

Tablo 4.5. Hasta Gruplarında Preptin ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

	Komplikasyon Gelişmemiş (n=44)	Nefropati (n=45)	Nöropati (n=44)	Retinopati (n=42)
Albümin(g/dL)	-0,059(p=0,703)	-0,046(p=0,765)	0,033(p=0,839)	0,120(p=0,451)
AST (U/L)	0,062(p=0,689)	0,058(p=0,707)	-0,258(p=0,109)	-0,080(p=0,615)
ALT (U/L)	-0,105(p=0,499)	-0,148(p=0,331)	-0,243(p=0,131)	0,010(p=0,948)
ALP (U/L)	0,182(p=0,236)	0,096(p=0,529)	-0,271(p=0,090)	-0,244(p=0,119)
BUN (mg/dL)	-0,182(p=0,238)	0,028(p=0,853)	0,164(p=0,311)	-0,276(p=0,077)
Kreatinin (mg/dL)	-0,263(p=0,085)	-0,017(p=0,914)	-0,019(p=0,908)	-0,028(p=0,858)
Glukoz (mg/dL)	-0,134(p=0,385)	-0,204(p=0,179)	-0,284(p=0,076)	-0,108(p=0,495)
T. Kolesterol (mg/dL)	-0,048(p=0,755)	-0,282(p=0,061)	-0,174(p=0,284)	0,036(p=0,819)
HDL (mg/dL)	0,088(p=0,569)	0,086(p=0,572)	-0,241(p=0,134)	-0,012(p=0,940)
LDL (mg/dL)	0,062(p=0,687)	-0,222(p=0,143)	0,042(p=0,799)	0,036(p=0,823)
VLDL (mg/dL)	-0,258(p=0,091)	-0,269(p=0,074)	-0,277(p=0,083)	-0,060(p=0,705)
İnsülin (uIU/mL)	0,126(p=0,415)	0,015(p=0,924)	-0,098(p=0,549)	-0,263(p=0,092)

Kısaltmalar: ALP: Alkalen fosfataz, AST:Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz, BUN:Kan üre azotu, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, T.kolesterol: Total kolesterol. Korelasyonda Spearman korelasyonu kullanılmıştır. Sonuçlar korelasyon katsayısı(ρ)(p=) şeklinde verilmiştir.

5.TARTIŞMA

T2DM, dünya genelinde yaygınlığı sürekli artış gösteren, hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlara yol açarak ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan kronik bir endokrinolojik patolojidir. Yaşam süresinin uzaması, yaşam ve beslenme tarzındaki değişiklikler ve obezite gibi faktörler, diabeti giderek daha önemli bir sağlık meselesi haline getirmiştir (16). Uluslararası Diabet Federasyonu (IDF)'nin raporlarına göre, diabet bu yüzyılda karşılaşılan en hızlı büyüyen sağlık sorunlarından biridir. Küresel olarak 463 milyon olan diabet hastası sayısının, gelecek 25 yıl içerisinde %51 oranında artarak artacağı öngörülmektedir (122).

Preptin, Buchanan ve ark. tarafından 2001'de ilk kez saf halde elde edilmiş, sıçanlarda kültür ortamında izole edilen peptid yapısında bir hormondur. Bu hormonun, pankreasın beta hücreleri tarafından insülin ile birlikte salındığı ve glukoz ile uyarılan insülin salımının fizyolojik olarak artırılmasında rol oynadığı kabul edilmektedir (5). Şimdiye dek insanlarda preptin hormonu üzerine farklı hastalık gruplarına odaklanarak yapılmış sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırma, T2DM hastalarında serumlarındaki preptin seviyelerini ve bu seviyelerin diabetin başlıca komplikasyonlarından retinopati, nefropati ve nöropati ile potansiyel ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Diabetin kronik komplikasyonları arasında, periferik ve otonom sinir sistemlerine verilen zarar sonucu ortaya çıkan klinik sendromlar grubu en yaygın olanıdır. Genellikle farklı nöropati biçimleri olarak adlandırılan bu sendromlar, difüz ve fokal sinir sistemi hasarından kaynaklanır ve diabetli bireylerin yarısında görülür. Bu hastalık grubunun odak noktası olan en yaygın diabetik nöropati formu distal simetrik polinöropatidir. Distal simetrik polinöropati, genellikle elleri ve alt ekstremiteleri etkileyen 'çorap ve eldiven' dağılımı ile kendini gösterir. Diabet sonucu ortaya çıkan diğer difüz nöropatiler arasında, kardiyak otonom nöropati, gastrointestinal dismotilite ve diabetik sistopati ve impotans gibi otonom nöropatilerin oluşturduğu hastalıklar kümesi bulunur. Fokal nöropatiler, daha az yaygın olmakla birlikte, izole mononöropatlere yol açan tekil periferik sinirlerin işlev bozukluğunu veya daha nadiren sinir köklerine bağlı radikülopati veya poliradikülopatiyeye neden olur (123). Bu komplikasyonlar, periferik sinir sisteminin hasar görmesiyle karakterize olup, hastalarda ağrı, duyu kaybı ve çeşitli motor bozukluklar gibi ciddi semptomlara neden olabilmektedir. Diabetik nöropatinin patogenezi, glikozun kronik yüksek seviyeleri, oksidatif stres, inflamasyon ve mikrovasküler bozukluklar dahil olmak üzere bir dizi karmaşık mekanizmayla ilişkilidir (124).

Diabetik nöropati ve preptin düzeyleri arasındaki ilişki, literatürde hiçbir çalışmada incelenmemiştir. Bu ilişkiyi aydınlatarak çalışmaların potansiyel olarak yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda preptin düzeyleri, diabetik nöropati ile ilişkilendirilen bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olarak saptanmıştır. Retinopati ve nefropati komplikasyonu meydana gelen hastalarda kontrol grubuna göre preptin düzeyinde anlamlı bir düşüş olmamıştır. Bu sonuçlar, nöropatik hasarın preptin seviyeleri üzerindeki olası etkisini işaret etmekte ve preptinin nöroprotektif etkilere sahip olabileceği teorisini desteklemektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre düşük preptin seviyelerinin, periferik sinirlerin sağlığını korumadaki rolünün kaybı ile ilişkili olabileceğini düşündürebilir ve nöropatinin patogeneğinde önemli bir faktör olabileceği varsayımını güçlendirir. Bu veriler, preptin seviyelerinin düşürülmesinin, özellikle glukoz metabolizmasının bozulduğu durumlarda nöropati riskini artırabileceğini ve bu peptidin metabolik dengenin korunmasında ve nöropatik hasarın önlenmesinde potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında, preptin düzeylerinin düşüklüğünün, nöropati gelişiminin erken bir belirteci olarak kullanılabileceği ve aynı zamanda tedaviye yönelik müdahaleler için bir belirteç olabileceği önerilmektedir. Ancak, bu ilişkinin altında yatan mekanizmaların ve preptin düzeylerindeki değişimin nöropati üzerindeki klinik etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha kapsamlı çalışmalara, özellikle preptinin nöroprotektif etkilerinin incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde preptin ve periferik nöropati ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmasa da preptinin fizyolojik varyantları ve eşdeğer etki yapan bazı proteinler diabetik periferik nöropati ile ilişkilendirilmiştir. Bu proteinlerden başlıcası “Human Islet Amiloid Polipeptit (hIAPP)”’dir. hIAPP veya amilin, kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) ailesine ait olan, 37 amino asit uzunluğunda bir polipeptid hormondur. Pankreatik adacık β hücreleri tarafından insülin ile birlikte salgılanır. Monomer halinde, hIAPP çözünebilir bir protein olarak görev yapar ve tokluk hissini artırarak, mide boşalmasını azaltarak ve glukagon salınımını baskılayarak glukoz düzenlemesinde rol oynar (125). İslet amiloid oluşumu, insanlarda, maymunlarda ve Tip 2 diabetli kedilerde β hücre yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (126). Albariği ve ark. çalışmasında insan IAPP'nin hiperglisemi ile periferik nöropati belirtilerine neden olduğunu ve hiperglisemik obez (Ob/Ob) farelerde mekanik allodiniyi şiddetlendirdiğini göstermektedir. Bu nedenle, hIAPP salınımının inhibisyonu, T2DM ile ilişkili nöropatinin ilerlemesinde kritik bir rol oynadığı için diabetik nöropatiyi tedavi etmek ve/veya önlemekte etkili olabilir. (127) Çalışmamızda ise buna karşıt olarak preptin seviyelerinin azalmış olması nöropati ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde preptin ve retinopati ilişkisinin incelendiği çalışma sayısı çok azdır. Güngör ve ark. yaptığı bir çalışmada preptin sonuçları incelendiğinde, Diabet gruplarının plazma preptin seviyelerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. (128). Literatürde diabetik retinopatili hastalarda, preptin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına karşın, çalışmamızda preptin seviyelerinin retinopati gelişmiş hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermemiştir. Fakat komplikasyon geliştirmemiş diabetik hasta grubuna kıyasla retinopati grubunda, preptin düzeyi anlamlı derecede yüksektir. Bu, preptin seviyelerinin, retinopati gibi diabetik komplikasyonların gelişimiyle pozitif bir ilişki gösterebileceğine işaret edebilir. Ercan ve ark. yapmış olduğu çalışmada 28 diabetik retinopati, 30 komplikasyonsuz diabet ve 23 kontrol grubu ile toplamda 81 hasta çalışmaya dahil etmişlerdir. Alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 30 dakika bekletildikten sonra, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında 3000 devir/dakika hızında santrifüj edilmiş, sonrasında elde edilen serumlar, 1.5 mL'lik eppendorf tüplere otomatik pipetle nakledilmiş ve preptin seviyeleri, ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Çalışmada diabetik retinopati grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük düzeyde preptin bulunmuştur. Retinopati grubunda ise komplikasyonsuz gruba göre daha düşük preptin seviyeleri bulunmuştur (129).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularda, diabeti olan fakat mikrovasküler komplikasyon gelişmemiş hastalardaki preptin düzeyi, diabetik retinopatili hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Retinal dokuların mikrovasküler hasar görmesi sonucu lokal inflamatuvar yanıtların ve oksidatif stresin artması, preptin gibi trofik faktörlerin düzenlenmesini ve dolaşıma salınımını etkileyebilir. Diğer yandan, retina gibi yüksek metabolik işlevleri olan dokularda glukozun kullanımı ve enerji dengesi, preptin düzeylerindeki bu yükselişle ilişkili olabilir. Retinopatinin progresyonu sırasında meydana gelen sinir dokusu hasarı, preptin üretimi için gerekli olan sinyal yollarını tetikleyebilir, bu da yüksek serum preptin düzeylerine yol açabilir. Bununla birlikte, diabetik retinopatisi olan hastalarda görülen yüksek preptin seviyeleri, potansiyel olarak preptinin retinopatinin ilerlemesinde tetikleyici bir rol oynayabileceğine işaret edebilir. Bu nedenle, preptin ve diabetik retinopati arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaların detaylı bir şekilde anlaşılması, diabetik retinopati tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesi için önemli olacaktır.

Diabetik retinopati ile ilişkili serum preptin düzeylerini inceleyen Kobat ve ark.'nın elde ettiği veriler ile çalışmamızdan elde ettiğimiz verileri karşılaştırdığımızda; Kobat ve arkadaşlarının çalışmasında, plazma preptin düzeyleri C grubunda (kataraktı olup diabeti olmayan hastalar) 157 ± 94 ng/L, T2DM grubu (kataraktı olup diabeti olan hastalar) 226 ± 93

ng/L ve DR grubu (kataraktı, diabeti ve diabetik retinopatisi olan hastalar) grubunda 259 ± 86 ng/L olarak bulunmuştur. Kobat ve arkadaşları aynı zamanda hastalardan ameliyat öncesinde ön kamaralarından aköz sıvı alarak preptin düzeyi ölçmüşlerdir. Aköz preptin düzeyleri ise C grubunda 148.4 ± 97 ng/mL, T2DM grubunda 232 ± 83 ng/L ve DR grubunda 277 ± 91 ng/L olarak saptanmıştır. Hem plazma hem de aköz preptin düzeylerinin T2DM ve DR gruplarında, C grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p = 0.001$, $p = 0.002$, $p < 0.001$, $p = 0.001$). Bununla birlikte, T2DM ve DR grupları arasında preptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.293$, $p = 0.107$) (128). Bizim çalışmamızda ise, kontrol grubunun preptin düzeyleri ortalama 2165 ± 2081 ng/L iken, diabetik komplikasyonu olmayan grupta bu değerler 873 ± 743 ng/L olarak belirlenmiştir. Retinopati grubunda preptin düzeyleri ise 1058 ± 582 ng/L olarak saptanmış ve mikrovasküler komplikasyon geliştirmemiş hastalara 873 ± 743 ng/L göre daha yüksek bulunmuştur. ($p < 0.022$). Çalışmamızda da preptin düzeylerinin, diabetik retinopati varlığında diabetik komplikasyonu olmayan gruba göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, Kobat ve arkadaşlarının bulgularını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, hem bizim çalışmamız hem de Kobat ve arkadaşlarının çalışması, DR ile ilişkili olarak preptin düzeylerinin değişebileceğini göstermektedir. Özellikle, diabetik mikrovasküler komplikasyonların yokluğunda preptin düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı, ancak diabetik mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati ve nefropati geliştiğinde preptin düzeylerinin yeniden yükselme eğiliminde olduğu ortaya konmuştur. Bu veriler, preptin düzeylerinin diabetik retinopati ve nefropati komplikasyonlarının erken tanısı ve izlenmesi için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir.

Diabetik nefropati klinik olarak albüminüri ve ilerleyen kronik böbrek yetmezliği ile tanımlanır. Diabet hastalarında, orta derecede artmış albüminüri seviyelerinin, altında bir artış bile olsa, her türlü albüminüri varlığı böbrek hastalığının ve kardiyovasküler olayların gelişimi açısından ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilir. Bu sebeple, özellikle sürekli bir hal alırsa, bu tür düşük seviyeli albüminüri durumları dikkatle izlenmeli ve ciddiye alınmalıdır. Çalışmamızda preptin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında diabetik mikrovasküler komplikasyonu olmayan gruba göre nefropati grubunda preptin düzeyi daha yüksektir. Bu çalışmada, serum preptin konsantrasyonlarının diabetik nefropati ile ilişkili olduğu hipotezi test edilmiştir.

Wang ve ark. T2DM'si olan 234 hasta ve 78 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada T2DM hastalarını, nefropati seviyelerine göre idrar albümin-kreatinin oranını

kullanarak üç gruba ayırmıştır: Normoalbuminüri grubu (diabetik nefropati yok, n=106), mikroalbuminüri grubu (diabetik nefropati minimal, n=90) ve makroalbuminüri grubu (diabetik nefropati ciddi, n=38). Çalışmada serum preptin konsantrasyonlarının, kontrol grubuna kıyasla üç T2DM alt grubunda da önemli derecede arttığı bulunmuştur. Ciddi nefropati grubu, nefropati olmayan ve minimal diabetik nefropati gruplarına göre önemli derecede daha yüksek serum preptin konsantrasyonları göstermiştir. Ayrıca, minimal diabetik nefropati grubunun serum preptin konsantrasyonları nefropati olmayan gruptan daha yüksekti. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde nefropati olan grupta preptin seviyeleri komplikasyon gelişmemiş gruba göre daha yüksek bulunmuştur. (130).

Salih HMM ve ark. 120 T2DM hastası ve 60 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada ise T2DM hastaları, idrar albumin-kreatinin oranına (ACR) göre iki gruba ayrılmıştır: Albuminüri olmayan grup (DN0, n=60) ve albuminüri olan grup (DN1, n = 60). serum preptin konsantrasyonlarının, kontrol grubundakilere ve T2DM alt grubuna göre önemli derecede arttığı gözlenmiştir. Diabetik nefropati grupları, nefropatisiz gruplara göre önemli derecede daha yüksek serum preptin konsantrasyonları göstermiştir. Ayrıca, DN1 grubunun serum preptin konsantrasyonları DNO grubundan daha yüksekti (133). Bu bulgular çalışmamızı destekler nitelikteydi.

K. A-DAJ. ve ark.'nın T2DM'lu nefropati grubunda yaptığı çalışmada preptin ortalaması ($567,6 \pm 121$ ng/L) iken, nefropatisiz T2DM grubunda ortalama ($422,4 \pm 63,7$ ng/L) olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise ortalama ($229,7 \pm 23,8$ ng/L) olarak tespit edilmiştir. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuş ve çalışmamızı destekler niteliktedir (134).

Çalışmamızda elde edilen bulgular, sağlıklı kontrol grubunun preptin düzeylerinin, T2DM'lu bireylerin tümünün olduğu gruptan yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak ilginç bir şekilde, diabetik komplikasyonlara sahip olan retinopati ve nefropati grupları içerisinde, özellikle nefropatisi olan grupta preptin düzeyleri, komplikasyonsuz T2DM grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, preptin seviyelerinin, böbreklerde mikrovasküler hasarın bir göstergesi olabileceğini düşündürebileceği gibi nefropatinin böbrek hücrelerinde meydana getirdiği hasarın, pankreas beta hücrelerinin işlevselliğini kompanse etmek için preptin üretimini artırmış olabileceği öne sürülebilir. Bu artış, glomerüler yapıda gelişen hasarın ve artan protein yükünün bir sonucu olarak renal dokular tarafından salınan çeşitli sinyal molekülleri ve sitokinler aracılığıyla meydana gelmiş olabilir. Ayrıca, bu bulgular, preptinin diabetik nefropati patofizyolojisinde olası tetikleyici bir rol oynayabileceğine işaret edebilir veya preptinin klerensinde böbreklerin etkili olabileceğini düşündürür.

Wang ve ark. serum preptin düzeylerinin diabetik nefropati (DN) ile ilişkisini araştıran önceki bir çalışma ile elde ettiğimiz veriler karşılaştırılmıştır. Çalışmada, preptin düzeylerinin T2DM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve DN (DN0, albuminüri olmayan grup, DN1, mikroalbuminüri olan grup, DN2, makroalbuminüri olan grup) grupları arasında belirgin farklılıklar gösterdiği rapor edilmiştir. Özellikle DN2 grubunda, DN0 ve DN1 gruplarına kıyasla daha yüksek preptin düzeyleri gözlemlenmiştir. Ayrıca, preptin düzeylerinin cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI), kan üre nitrojeni, kreatinin, albümin-kreatinin oranı ile pozitif, glomerüler filtrasyon hızı, metformin ve akarboz tedavisi ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (130). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde preptin düzeylerinin diabetik nefropati ve retinopati ile ilişkili olabileceği görülmüştür. Kontrol grubunda preptin düzeyleri ortalama 2165 ± 2081 ng/L iken, diabetik komplikasyonu olmayan grupta bu değerler 873 ± 743 ng/L olarak bulunmuştur. Nefropati, retinopati ve nöropati gruplarında ise preptin düzeyleri sırasıyla 1588 ± 1254 , 1058 ± 582 ve 817 ± 357 ng/L olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, diabetik komplikasyonların varlığında preptin seviyelerinin arttığını, ancak nöropati grubunda diğer komplikasyon gruplarına göre böyle bir artış görülmediği tespit edilmiştir. Ayrıca, komplikasyon gelişmemiş hasta grubunda preptin düzeylerinin kontrol grubuna göre hala düşük olduğu, dikkat çekmektedir. Bu bulgular, serum preptin düzeylerinin diabetik nefropati ve retinopati ile ilişkili olabileceğini ve bu biyomolekülün DN'nin belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları, preptin düzeylerinin diabetik komplikasyonların varlığı ve tipi ile farklılık gösterdiğini ve özellikle nefropati durumunda diğer komplikasyonlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, preptin düzeylerinin diabetik komplikasyonların erken tanısı ve izlenmesi için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir.

Öte yandan preptinin kemik metabolizmasındaki etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ostopenisi veya osteoporozu olan erkeklerde kontrol grubuna göre daha düşük preptin düzeyleri bulunmuştur. Ek olarak kemik mineral dansitesi ve preptin arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (149). Bir başka çalışmada ise kadınlarda kemik mineral dansitesi ile preptinin ilişkisine bakılmış, Menopozdan sonra preptin düzeylerinin düştüğü ve kemik mineral dansitesi ile preptin arasında yine erkeklerde olduğu pozitif korelasyon izlenmiştir (150). Raşitik çocuklarda bir yapılan bir çalışma ise düşük serum preptin düzeyleri ile raşitik çocuklarının annelerinin sütlerinde de daha düşük preptin düzeyleri bulunmuş, anne sütündeki preptin düzeyleri ile raşitik çocuklardaki 25 OH D vitamini arasında pozitif korelasyon gösterilmiş (151). Kałużna ve arkadaşları

hemodiyaliz hastalarında preptin düzeylerinin kemik metabolizmasındaki etkilerini araştırmışlardır. 73 kronik hemodiyaliz hastası, diabetik veya bozulmuş glukoz toleransı ve normal glikoz toleransı olarak iki gruba ayrılmış, bu iki grup arasında preptin düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmemiş, kemik mineral dansitesi ve preptin arasında negatif korelasyon görülmüştür. Preptin ile parathormon ve osteokalsin arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (152). Özetle preptinin hem kronik böbrek hastalarında hem de diğer metabolik kemik hastalıklarında rolü olabilir. Bizim çalışmamızda preptinin bu rolünü göz önüne aldığımızda preptinin diyabetik nefropati grubunda diğer diyabetik gruplara göre daha yüksek çıkmasının nedeni kronik böbrek hastalığına sekonder hiperparatiroidizm olabilir.

Yang ve ark. yaptıkları bir çalışmada, açlık plazma preptin konsantrasyonlarının, T2DM olan hastalarda bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan hastalara veya diabetik olmayan kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. T2DM hastalarında yükselmiş preptin seviyesi, artmış salgılama ve/veya azalmış preptin metabolizması sonucu olabilir; bu durum daha fazla çalışmayla açıklığa kavuşturulmalıdır. Ayrıca, basit regresyon analizinde, açlık plazma preptin seviyesi DBP (diyastolik kan basıncı), TG (trigliserit), TC (total kolesterol), HDL-C (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü), FFA (serbest yağ asitleri), iki saatlik OGTT glukozu, HbA1c ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterirken, çoklu adımsal regresyon analizinde sadece DBP, TG, HDL-C ve FFA, plazma preptin seviyeleri ile korelasyon gösterilememiştir. Öte yandan, plazma preptin VKİ (vücut kitle indeksi) ve insülin gibi diğer biyobelirteçlerle korelasyon göstermemiştir (7). Bu sonuçlar, preptin ile glukoz-lipid metabolizması ve insülin direnci arasında potansiyel bir bağlantıyı önermektedir. Bu bulgu, preptinin perfüze sıçan pankreasında glukoz aracılı insülin salınımı ile ilişkili olduğu belirtilen yakın tarihli bir çalışmayla uyumludur (5). Bizim çalışmamızda ise Yang ve ark. çalışmasından farklı olarak kontrol grubunda preptin düzeylerinin Tip 2 DM grubundan yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi Yang ve ark çalışmasında mikrovasküler komplikasyonlara göre bir gruplama yapılmaması olabilir. Preptin seviyeleri ile biyobelirteçler arasındaki korelasyona baktığımızda ise kontrol grubunda, kreatinin ile orta düzey bir korelasyon olduğu görülmüştür (Korelasyon Kat Sayısı 0.372).

Aydın S. ve ark. T2DM ve (GDM) patogenezindeki benzerlikleri göz önünde bulundurarak, preptinin GDM gelişiminde de rol oynayabileceği hipotezi üzerinde durulmuştur. Literatürde GDM hastalarının serum, kordon kanı ve kolostrumundaki preptin seviyelerini inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır. Aydın ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 36 hastanın 12'si GDM'li olmak üzere, GDM grubunda plazma ve kolostrum preptin seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (135). Aslan ve ark. tarafından 62 hastada yapılan

başka bir çalışmada ise, 31'i GDM tanısı almış olanlarda, maternal plazma ve fetal kordon kanındaki preptin seviyelerinin GDM grubunda önemli ölçüde yüksek olduğu ortaya konmuştur (136). Öte yandan, Ersahin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, aynı VKİ'ye sahip sağlıklı gebe kadınlarla GDM hastalarının plazma preptin seviyeleri arasında bir fark bulunmamıştır (137). Her ne kadar çalışmamızda gebe hasta bulunmasa da Tip 2 DM si olan hasta grubunda serum preptin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olması bu çalışmalardan farklı olarak, yüksek serum preptin düzeylerinin diabetten koruyucu etkilerinin olabileceğini düşündürmekle birlikte mikrovasküler komplikasyon gelişen hastalarda ise preptin düzeyinin yeniden yükselmesi preptin salınım yollarında, vasküler hasar sonucu oluşan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Aslan M. ve ark. yaptığı çalışmada T2DM (7), T1DM (114) hastalarında ve GDM olan kadınlarda (136), daha yüksek serum preptin seviyeleri göstermiş ve böylece preptin ile glukoz metabolizması arasında bir ilişki olduğunu doğrulamıştır. En önemli soru, preptinin in vivo insülin üzerindeki etkisidir. Preptin üzerine yapılan hayvan çalışmaları, bu peptidin insülin salgısı ile ilişkilendirildiğini göstermiştir (5). Ancak, T2DM hastalar üzerinde yapılan insan çalışmaları, açlık insülini ve preptin seviyeleri arasında anlamlı korelasyonlar göstermemiştir; ancak bu peptidin konsantrasyonu ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur, bu da preptin ile insülin direnci (IR) arasında insülin salgısını etkilemeden potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermektedir (5). Mierzwicka A ve ark. bir çalışmanın sonuçlarında, preptin seviyesi ile HOMA-IR dahil insülin direnci (IR) indeksleri arasında anlamlı bir korelasyon göstermemiştir (140). Ayrıca, açlık ve 2 saatlik glukoz ile insülin seviyeleri arasında da bir korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgular, preptin seviyesinin sadece glukoz ve insülin konsantrasyonlarına bağlı olmadığını, aynı zamanda başka bilinmeyen faktörlere de bağlı olabileceğini düşünmemize neden olmuştur. Bizim çalışmamızda da serum preptin seviyeleri kontrol grubunda yüksek olmasına rağmen, komplikasyon gelişmemiş diabetli hastaların olduğu grupta düşük bulunmuştur.

Bu Z. ve ark. serum preptin seviyelerinin HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiğini ancak açlık insülini ile korelasyon göstermediğini bildirmiştir (142). Öte yandan, Çelik ve ark. serum preptin seviyeleri ile HOMA-IR ve insülin seviyeleri arasında önemli korelasyonlar bulduklarını tespit etmişlerdir (141). Aslan ve ark. gestasyonel diabet mellitusu (GDM) olan annelerin maternal serumunda daha yüksek serum preptin seviyeleri tespit etmişlerdir. Ayrıca, serum preptin ile açlık insülini ve OGTT'nin ilk saatinde kan glukoz seviyesi arasında pozitif korelasyonlar rapor etmişlerdir (136). Diğer yandan, bir başka bulgu, GDM olan ve olmayan gruplar arasında peptid konsantrasyonunda herhangi bir fark göstermemiştir (148). Aydın ve

diğerleri, GDM'li annelerin serum ve sütündeki preptin miktarlarını incelemişlerdir. GDM'li annelerde sağlıklı annelere kıyasla serum ve sütte daha yüksek preptin seviyeleri bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda ise, serum preptin düzeyleri komplikasyon gelişmemiş hastaların olduğu grupta kontrol grubundan düşük olmasına rağmen komplikasyon gelişen hastalarda tekrar yükselme eğilimine girmiştir. Bu bulgu preptin seviyeleri üzerine etkili olabilecek başka faktörlerin araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Literatürde serum preptin seviyeleri ile total kolesterol, LDL kolesterolü, HDL kolesterolü ve trigliseritler arasında bir korelasyon bulunmamıştır (140). Bu Z. ve ark., serum preptin seviyelerinin sadece TG ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (142). Ancak, Çelik ve ark. sadece LDL kolesterolü ile negatif bir korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (141). Yang'ın bulguları, DM hastalarında serum preptin seviyelerinin total kolesterol, TG, HDL kolesterolü, serbest yağ asitleri (143) ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği şeklindedir. Basit regresyon analizinde, yalnızca TG, HDL kolesterolü, FFA ve diyastolik kan basıncı, serum preptin seviyeleri ile bağımsız olarak ilişkili faktörler olarak bulunmuştur (7). Hepatosteatozlu hastalarda yapılan bir çalışmada hepatosteatoz grubunda AST ile preptin arasında orta düzeyde negatif korelasyon görülmüş(korelasyon katsayısı(ρ):-0,34). Kontrol grubunda ise üre ve kreatinin ile preptin arasında orta düzeyde negatif korelasyon görülmüş(sırasıyla ρ :-0,37 ve -0,36). TG ile preptin arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon görülmüş(ρ :0,35). Yine aynı çalışmada tüm örneklerle bakıldığında(Kontrol grubu+Hepatosteatoz grubu) preptin ile TG arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görülmüş(ρ :0,5). HDL ile preptin arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon görülmüş(ρ :-0,37). HbA1c ile preptin arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon görülmüş(ρ :0,27)(153). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda(n=47) kreatinin ile preptin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görüldü (korelasyon katsayısı:0,372). Hiçbir grupta HDL ve LDL ile preptin arasında bir korelasyon görülmedi. Fakat T2DM (n=175) grubunda total kolestrol ve TG ile preptin arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon görüldü(sırasıyla ρ : -0,217 ve -0,206). T2DM grubunda ALT ve glukoz ile preptin arasında zayıf düzeyde negatif bir korelasyon görüldü(sırasıyla ρ :-0,207 ve -0,185). Tüm örneklerle bakıldığında ise (T2DM+Kontrol, n=222) ALT ve total kolestrol ile preptin arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon benzer şekilde görüldü (sırasıyla ρ :-0,190 ve -0,144).

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız, T2DM hastalarında serum preptin düzeylerinin, mikrovasküler komplikasyonlar ve çeşitli biyokimyasal belirteçlerle olan ilişkisini incelemiştir. Bulgularımız, T2DM hastalarında ALP, BUN, kreatinin, glukoz, LDL, VLDL, insülin ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Özellikle, nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar açısından farklılaşan gruplar arasında, ALP, BUN, kreatinin ve glukoz gibi renal ve metabolik parametrelerde belirgin artışlar saptanmıştır.

Bu çalışma, T2DM hastalarında serum preptin düzeylerinin mikrovasküler komplikasyonlar ve çeşitli biyokimyasal belirteçlerle ilişkisini ele almıştır. Araştırma sonuçlarına göre, T2DM hastalarında preptin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşük bulunmuştur (ortalama 1089 ± 863 pg/mL). Bu düşüş, özellikle mikrovasküler komplikasyonlara sahip olmayan grupta daha belirgin olmuş, preptin seviyelerinin mikrovasküler hasar ile nefropati ve retinopatide artmış olduğu gözlemlenmiştir. Nefropati grubunda diğer gruplara göre gözlenen yüksekliğin preptinin metabolizması ve eliminasyonunda böbreklerin bir rolü olabileceğini düşündürdüğü gibi preptin yüksekliğinin bir sonucu olarak böbrek hasarı meydana gelmiş olabileceğini de düşündürmektedir. Ayrıca, HbA1c ve insülin seviyelerindeki yükseklikler de T2DM'nin kontrol altına alınmasındaki zorlukları ve mikrovasküler risk faktörlerini yansıtmaktadır. Preptin düzeylerinin yüksek olması, bu hastalarda mikrovasküler hasarın varlığı ve şiddeti ile ilişkilendirilerek, bu biyomarker'ın klinik pratikte daha geniş bir kullanımı için ileri araştırmalara, araştırmacıları yönlendirmekle birlikte vasküler hasar geliştirmiş diabet hastalarında, preptin seviyesinde bir artış dikkat çekmektedir.

Çalışmanın tek merkezli olması, elde edilen sonuçların diabetik hasta popülasyonunun geniş bir kesimini temsil etmekten ziyade, sınırlı bir alt grubun durumunu yansıttığını göstermektedir. Araştırmada preptinin birey bazında biyolojik varyasyonu hakkında bilgi sahibi olunmamıştır, bu da sonuçların genel geçerliliği üzerinde belirsizlikler yaratmaktadır. Çalışmada, olası standart sapmaları minimize etmek amacıyla, örneklerin sabah saatlerinde açlık durumunda alınması söz konusudur. Ancak, preptinin açlık ve tokluk durumlarındaki salınım düzenleri arasında farklılıklar olup olmadığını tek bir örnek üzerinden belirlemek mümkün olmamıştır. Ayrıca preptinin normal dağılım göstermemesi, medyan değerlerin gruplarda birbirine yakın olması gruplar arasında anlamlı farklılıklar olmasını sınırlandırmıştır. Mevcut literatürde preptin ile ilgili çalışmalar, bu konuda aydınlatıcı bilgiler sunmaktan uzak

kalmıştır; bu da çalışmanın bulgularını destekleyecek verilerin eksikliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, çalışmamızda incelenen çeşitli parametreler arasında gruplar arası önemli farklılıkların veya korelasyonların olmaması, sonuçların yorumlanmasını güçleştiren bir başka faktördür. Bu çalışma, nöropati komplikasyonları gelişmiş diabetik hastaların preptin düzeylerini inceleyen ilk araştırma olma özelliği taşıması açısından dikkate değerdir. Ancak, bu kısıtlılıklar, çalışmanın genel kabul görmesini ve sonuçlarının daha geniş değerlendirilmesini engelleyen unsurlar arasındadır.

Bu sonuçlar, T2DM hastalarında preptin düzeylerinin, mikrovasküler hasarın belirlenmesi ve takibinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir ve preptin düzeylerinin düzenli izlenmesi, bu hasarların yönetiminde yeni bir yaklaşım sunabilir.



KAYNAKLAR

1. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185-200.
2. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020;10(1):14790.
3. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):337-55.
4. Pidro A, Ahmedbegovic-Pjano M, Grisevic S, Sofic-Drino V, Gabric K, Biscevic A. Epidemiology of Diabetic Retinopathy at Eye Clinic Svjetlost Sarajevo: Two Years Retrospective Single Center Study. *Mater Sociomed.* 2019;31(4):290-3.
5. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion. *Biochem J.* 2001;360(Pt 2):431-9.
6. Cheng KC, Li YX, Asakawa A, Ushikai M, Kato I, Sato Y, et al. Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic β -cells. *J Endocrinol.* 2012;215(1):43-9.
7. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med.* 2009;41(1):52-6.
8. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand.* 2022;37(1):61-6.
9. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98.
10. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2016;93(2):103-9.
11. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17-s38.
12. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit.* 2006;12(7):Ra130-47.
13. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S81-90.
14. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care.* 2009;32(2):287-94.
15. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
16. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-80.
17. Shrivastava U, Misra A, Gupta R, Viswanathan V. Socioeconomic factors relating to diabetes and its management in India. *J Diabetes.* 2016;8(1):12-23.
18. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et

- al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01):S1-s7.
19. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.
20. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006;367(9513):847-58.
21. İ.S. Y. Deneysel Oluşturulmuş Ratlarda Rosa Canina L. Bitki Kök Ekstresinin Biyolojik Aktivitesi ile İnterlökin1 Beta ve Tümör Nekroz Faktörü Alfa (Tnf-A) Gen İfadesine Etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2019.
22. Committee ADAPP, Committee: ADAPP. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes care*. 2022;45(Supplement_1):S17-S38.
23. Kylökäs A, Kaukinen K, Huhtala H, Collin P, Mäki M, Kurppa K. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):76.
24. Lu MC, Chang SC, Huang KY, Koo M, Lai NS. Higher Risk of Thyroid Disorders in Young Patients with Type 1 Diabetes: A 12-Year Nationwide, Population-Based, Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152168.
25. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1210-7.
26. Monaghan M, Bryant BL, Inverso H, Moore HR, Streisand R. Young Children with Type 1 Diabetes: Recent Advances in Behavioral Research. *Curr Diab Rep*. 2022;22(6):247-56.
27. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D'Agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1573-8.
28. Kim EJ, Ha KH, Kim DJ, Choi YH. Diabetes and the Risk of Infection: A National Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):804-14.
29. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, Walkey HC, Godsland IF, Misra S, et al. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: An ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107789.
30. Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, King SM, Fox C, Khunti K, et al. Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *British Journal of General Practice*. 2016;66(646):e315-e22.
31. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(4):228-36.
32. El Mouzan MI, Al Salloum AA, Al Herbish AS, Qurachi MM, Al Omar AA. Consanguinity and major genetic disorders in Saudi children: a community-based cross-sectional study. *Ann Saudi Med*. 2008;28(3):169-73.
33. Gerich JE. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes? *Diabetes*. 2002;51 Suppl 1:S117-21.

34. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(1):3-19.
35. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Benthall J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The lancet*. 2016;387(10027):1513-30.
36. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The lancet*. 2017;389(10085):2239-51.
37. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebbari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17).
38. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365(9467):1333-46.
39. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*. 2017;23(7):804-14.
40. Sangwung P, Petersen KF, Shulman GI, Knowles JW. Mitochondrial Dysfunction, Insulin Resistance, and Potential Genetic Implications. *Endocrinology*. 2020;161(4).
41. Morgan BJ, Chai SY, Albiston AL. GLUT4 associated proteins as therapeutic targets for diabetes. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011;5(1):25-32.
42. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*. 2017;127(1):43-54.
43. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes*. 2017;66(4):815-22.
44. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab*. 2020;34:27-42.
45. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(7):497-505.
46. Leclercq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, Van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J Hepatol*. 2007;47(1):142-56.
47. Maraschin Jde F. Classification of diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:12-9.
48. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:37.
49. Christensen AA, Gannon M. The beta cell in type 2 diabetes. *Current diabetes reports*. 2019;19:1-8.
50. Vijan S. In the clinic. Type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2015;162(5):I1c1-16.
51. Kariya S, Cureoglu S, Morita N, Nomiya S, Nomiya R, Schachern PA, et al. Vascular findings in the facial nerve canal in human temporal bones with diabetes mellitus. *Otology & Neurotology*. 2009;30(3):402-7.
52. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(5):396-8.
53. Fournier A. Diagnosing diabetes. A practitioner's plea: keep it simple. *J Gen Intern Med*. 2000;15(8):603-4.
54. Grootenhuis P, Snoek F, Heine R, Bouter L. Development of a type 2 diabetes symptom checklist: a measure of symptom severity. *Diabetic Medicine*. 1994;11(3):253-61.

55. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *Jama*. 2023;329(14):1206-16.
56. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5·7-6·4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;378(9786):147-55.
57. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S61-s70.
58. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
59. Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(1):46-51.
60. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-73.
61. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 1:S4-s41.
62. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2009;9(6):423-31.
63. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
64. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*. 2008;26(2):77-82.
65. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(4):589-624.
66. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-34.
67. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
68. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(8):473.
69. Committee ADAPP, Committee: ADAPP. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S185-S94.
70. Papadopoulou-Marketou N, Paschou SA, Marketos N, Adamidi S, Adamidis S, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Minerva Med*. 2018;109(3):218-28.
71. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care*. 2014;37(10):2864-83.
72. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in

- individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1662-73.
73. Jerums G, Panagiotopoulos S, Premaratne E, MacIsaac RJ. Integrating albuminuria and GFR in the assessment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(7):397-406.
 74. Olayinka L, Garnett E, Burnett B, Devaraj S. Comparison of random urine protein/creatinine ratio with 24-hour urine protein in suspected pre-eclampsia. *Pract Lab Med*. 2023;36:e00316.
 75. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SK, Leib A, Burrows NR, Shrestha SS, et al. The cost-effectiveness of using chronic kidney disease risk scores to screen for early-stage chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):85.
 76. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):556-63.
 77. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-35.
 78. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-8.
 79. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91.
 80. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, et al. Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMD study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;146:138-47.
 81. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(1):63-70.
 82. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):947-53.
 83. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2005;112(5):799-805.
 84. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2443-51.
 85. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44(8):968-83.
 86. Obrosova IG, Kador PF. Aldose reductase / polyol inhibitors for diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(3):373-85.
 87. Cioana M, Deng J, Nadarajah A, Hou M, Qiu Y, Chen SSJ, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy in Pediatric Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-

- analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e231887.
88. Kinoshita JH. A thirty year journey in the polyol pathway. *Exp Eye Res*. 1990;50(6):567-73.
 89. Szwergold BS, Kappler F, Brown TR. Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats. *Science*. 1990;247(4941):451-4.
 90. Hoffmann C, Dietrich M, Herrmann AK, Schacht T, Albrecht P, Methner A. Dimethyl Fumarate Induces Glutathione Recycling by Upregulation of Glutathione Reductase. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6093903.
 91. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-70.
 92. Wang QJ. PKD at the crossroads of DAG and PKC signaling. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(6):317-23.
 93. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998;47(6):859-66.
 94. Oshitari T. Advanced Glycation End-Products and Diabetic Neuropathy of the Retina. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3).
 95. Peppia M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clinical diabetes*. 2003;21(4):186-7.
 96. ÇETİNER Ö, RAKICIOĞLU N. Hiperglisemi, oksidatif stres ve tip 2 oksidatif stres belirteçlerinin tanımlanması. *Türkiye ve Obezite Dergisi*. 2020;4(1):60-8.
 97. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2165-73.
 98. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Shimizu E, Hori S. Relation of diabetic macular edema to cytokines and posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(3):321-7.
 99. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications*. 2001;15(5):257-9.
 100. Powell ED, Field RA. DIABETIC RETINOPATHY AND RHEUMATOID ARTHRITIS. *Lancet*. 1964;2(7349):17-8.
 101. Klein BE, Knudtson MD, Tsai MY, Klein R. The relation of markers of inflammation and endothelial dysfunction to the prevalence and progression of diabetic retinopathy: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1175-82.
 102. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405-12.
 103. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
 104. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-7.
 105. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al. VEGF164 is

- proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(5):2155-62.
106. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-82.
 107. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2020;127(1):P66-p145.
 108. Fong DS, Aiello LP, Ferris III FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes care.* 2004;27(10):2540-53.
 109. Amso Z, Cornish J, Brimble MA. Short Anabolic Peptides for Bone Growth. *Med Res Rev.* 2016;36(4):579-640.
 110. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 2014;56:94-110.
 111. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM, et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(1):E117-22.
 112. Höög A, Hu W, Abdel-Halim SM, Falkmer S, Qing L, Grimelius L. Ultrastructural localization of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) to the secretory granules of insulin cells: a study in normal and diabetic (GK) rats. *Ultrastruct Pathol.* 1997;21(5):457-66.
 113. Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, Sahin I, Timurkan M, Citil C, et al. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:236085.
 114. Abd El Dayem SM, Battah AA, El Shehaby A, Abd Allah N. Assessment of human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40), preptin, and nitric oxide in adolescent patients with type 1 diabetes and its relation to cardiorenal affection. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(3-4):309-14.
 115. Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, Levy D, Clouse ME, Nathan DM, et al. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the framingham offspring study. *Diabetes Care.* 2002;25(8):1313-9.
 116. Li B, Li Y, Zhang T, Song L, Lei C, Zhao Y, et al. Preptin is a new predictor of coronary artery calcification. *Clin Chim Acta.* 2018;485:133-8.
 117. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J Diabetes.* 2011;2(3):41-8.
 118. Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, Beladi Mousavi SS. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J Renal Inj Prev.* 2015;4(2):28-33.
 119. Li N, Zheng YB, Han J, Liang W, Wang JY, Zhou JR, et al. Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:49.
 120. Goodman WG. Calcium and phosphorus metabolism in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2005;89(3):631-47.
 121. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):117-24.
 122. Üstündağ Ş, Dayapoğlu N. Tip 2 bireylerin hastalık yönetiminde karşılaştıkları engellerin değerlendirilmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.*

- 2021;5(3):514-33.
123. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42.
 124. Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms? *Pain*. 2020;161(Suppl 1):S65-s86.
 125. Höppener JW, Ahrén B, Lips CJ. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(6):411-9.
 126. Soeller WC, Janson J, Hart SE, Parker JC, Carty MD, Stevenson RW, et al. Islet amyloid-associated diabetes in obese A(vy)/a mice expressing human islet amyloid polypeptide. *Diabetes*. 1998;47(5):743-50.
 127. Albariqi MM, Versteeg S, Brakkee EM, Coert JH, Elenbaas BO, Prado J, et al. Human IAPP is a contributor to painful diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Invest*. 2023;133(8).
 128. Güngör Kobat S, Gül FC, Çelik F, Liman Uzun S, Kobat MA, Akkoç RF, et al. Plasma and aqueous levels of subfatin, preptin and betatrophin in patients with diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):312.
 129. G.Y. E. Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Preptin Düzeylerinin Retinopati ve Metabolik Parametreler ile İlişkisi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İzmir: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2021.
 130. Wang R, Xue A, Zheng W, Wang L, Yan F, Hu W, et al. Elevated serum preptin concentrations in patients with diabetic nephropathy. *J Investig Med*. 2019;67(7):1048-52.
 131. El-Eshmawy M, Abdel Aal I. Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(3):218-22.
 132. Mohammad Rahimi GR, Bijeh N, Rashidlamir A. Effects of exercise training on serum preptin, undercarboxylated osteocalcin and high molecular weight adiponectin in adults with metabolic syndrome. *Exp Physiol*. 2020;105(3):449-59.
 133. Salih HMM, Mohammed I.; Malik, Arif Sami. Expression of Preptin in Iraqi Patients With Type 2 Diabetes Nephropathy. *Biochemical & Cellular Archives*. 2020;20(2):5723.
 134. K. A-DAJ. Relationship Between Preptin Serum Level And Other Biochemical Parameters in Iraqi Diabetic Nephropathy Patients [Master Thesis]. Çankırı: Çankırı Karatekin University; 2022.
 135. Aydın S, Celik O, Gurates B, Sahin I, Ulas M, Yilmaz M, et al. Concentrations of preptin, salusins and hepcidins in plasma and milk of lactating women with or without gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013;49:123-30.
 136. Aslan M, Celik O, Karsavuran N, Celik N, Dogan DG, Botan E, et al. Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinatol*. 2011;31(5):350-5.
 137. Ersahin SS, Yurci A. Cord blood and maternal serum preptin and irisin concentrations are regulated independently in GDM. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(4):1954-8.
 138. Carmina E. Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res*. 2013;40:40-50.
 139. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*.

- 2005;90(4):1929-35.
140. Mierzwicka A, Kuliczowska-Plaksej J, Kolačkov K, Bolanowski M. Preptin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(6):470-5.
 141. Celik O, Celik N, Hascalik S, Sahin I, Aydin S, Ozerol E. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertil Steril*. 2011;95(1):314-6.
 142. Bu Z, Kuok K, Meng J, Wang R, Xu B, Zhang H. The relationship between polycystic ovary syndrome, glucose tolerance status and serum preptin level. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:10.
 143. Ng NY, Wu H, Lau ES, Zhang X, Yang A, Tsang AY, et al. Young-onset diabetes in women with Polycystic Ovary Syndrome: A territory-wide retrospective analysis in Hong Kong. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023;199:110640.
 144. Chan JC, Lau ES, Luk AO, Cheung KK, Kong AP, Yu LW, et al. Premature mortality and comorbidities in young-onset diabetes: a 7-year prospective analysis. *Am J Med*. 2014;127(7):616-24.
 145. Wu H, Lau ESH, Yang A, Fan B, Ma RCW, Kong APS, et al. Young age at diabetes diagnosis amplifies the effect of diabetes duration on risk of chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2021;64(9):1990-2000.
 146. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care*. 2003;26(11):2999-3005.
 147. Fan Y, Lau ESH, Wu H, Yang A, Chow E, So WY, et al. Incidence of long-term diabetes complications and mortality in youth-onset type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;191:110030.
 148. Baykus Y, Gurates B, Aydin S, Celik H, Kavak B, Aksoy A, et al. Changes in serum obestatin, preptin and ghrelins in patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Biochem*. 2012;45(3):198-202.
 149. Li N, Zheng YB, Han J, Liang W, Wang JY, Zhou JR, Shen Y, Zhang J. Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Jan 31;14:49.
 150. Nazari Soltan Aahmad S, Nourollahi S, Kazerouni F, Kianmehr N, Hajipour H, Sanajou D, Hosseini V. Investigation of the relation between bone mass density and serum preptin levels in pre- and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2018 Nov;36(6):710-715.
 151. Bebars GM, Sallam SA, Gaber SS, Abdelaziz AH. Assessment of Preptin peptide level in the sera of rachitic children and in breast milk of their mothers. *Ital J Pediatr*. 2019;7;45(1):34
 152. Kałużna M, Pawlaczyk K, Schwermer K, Hoppe K, Yusuf Ibrahim A, Czlapka-Matyasik M, Wrotkowska E, Ziemnicka K, Oko A, Ruchała M. Is Preptin a New Bone Metabolism Parameter in Hemodialysis Patients? *Life (Basel)*. 2021;12;11(4):341.
 153. Arğun D, Basim P, Börkü Uysal B, Argun F. Association of circulating preptin with non-alcoholic fatty liver disease: A case-control study. *J Surg Med*. 2021; 5(6):628-32.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı





