



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
(Klinik Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Numan GÖRGÜLÜ)

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALAR VE
NONDİYABETİK OBEZ BİREYLERDE NEFROPATİ
DEĞERLENDİRMESİNDE MİKROALBUMİNÜRİ VE
HAPTOGLOBİNÜRİNİN ROLLERİNİN
KARŐILAŐTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. MÜNEVVER GÜL AVŐAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Numan GÖRGÜLÜ

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimizde her fırsatta bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan, daha iyi hekimler olarak yetişebilmemiz adına tüm imkanları ile biz asistanlar için pek çok yenilik gerçekleştirmekten çekinmeyen, tez hazırlık dönemimde değerli vaktini büyük bir özveriyle bana ayıran eğitim sorumlum, kıymetli hocam Doç. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Her konuda kendisine danışabildiğimiz, desteğini tüm asistan arkadaşlarım ve benden hiçbir zaman esirgemeyen, bizlere sadece hocalık değil ağabeylik yapan klinik şefim, değerli hocam Doç.Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Asistanlık hayatım boyunca bizlere öncülük eden tüm hocalarım, başasistanlarım ve başta Uzm. Dr. Erdal GÜNDOĞAN, Uzm. Dr. Özcan SÖNMEZ olmak üzere tüm dahiliye uzmanlarına,

Yoğun çalışma temposu içinde, hem mesai hem nöbet şartlarında gece ve gündüz, her türlü zorlukla beraber mücadele ettiğimiz, birlikte acı tatlı pek çok anı biriktirdiğimiz başta Uzm. Dr. Müslüm ERDEM, Uzm. Dr. Emre YÜCE, Uzm. Dr. Umut AYKANAT, Uzm. Dr. Betül YILDIZ, Uzm. Dr. Mehmet Emin GÜNDOĞDU ve Dr. Nihal TOPKAYA olmak üzere, tüm asistan ve şimdi uzman olmuş arkadaşlarıma,

Uzun yıllar birlikte uyum içinde çalıştığımız tüm İç Hastalıkları Kliniği hemşire, sekreter ve personellerine;

Varlığını varlığıma adayan, fedakarlık ve özveride zirve yapmış, bugünlere gelmemde en büyük vesile olan canım annem, rahmetli babam ve sevgili ağabeyime;

Sırtımı yasladığım güvenli dağım, her koşulda yanımda olan, düştüğümde elimden tutup beni kaldıran yol arkadaşım, sevgili eşime; doğumuyla yeni bir Münevver'in doğduğu, gülen yüzüm, hayatın en masum yanı, biricik oğlum Furkan'ıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET	viii
SUMMARY.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİABETES MELLİTUS	2
2.1.1. Tanımı ve tanısı.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Sınıflandırma.....	4
2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	6
2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	7
2.1.3.3. Diğer Özel Tip Diyabetler	9
2.1.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus	9
2.1.4. Diyabetik hasta takibinde rutin izlem	10
2.1.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	11
2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	12
2.1.5.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	13
2.1.5.2.1. Diyabetik Retinopati	13
2.1.5.2.2. Diyabetik Nöropati.....	13
2.1.5.2.3. Diyabetik Nefropati.....	15
2.2. MİKROALBUMİNÜRİ	19
2.2.1. Tanımı	19

2.2.2. Fizyopatogenez	20
2.2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Mikroalbüminüri	20
2.2.4. Mikroalbüminüri taraması	21
2.2.5. Mikroalbüminüri ölçüm yöntemleri.....	22
2.3. OBEZİTE.....	23
2.3.1. Obezitenin tanımı.....	23
2.3.2. Obezite epidemiyolojisi	25
2.3.3. Obezite nedenleri	27
2.3.3.1. Merkezi Sinir Sistemi ile İlgili Nedenler.....	28
2.3.3.2. Genetik Nedenler	28
2.3.3.3. Endokrin Nedenler.....	29
2.3.3.4. Beslenme, Egzersiz ve Çevresel Faktörler	29
2.3.3.5. İlaçlar ve Sigara	30
2.3.4. Obezite ile ilişkili sağlık sorunları	31
2.4. HAPTOGLOBİN	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	43
6. KAYNAKLAR	47

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1: Tip 2 diyabette insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı ilişkisi	8
Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri .	3
Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	5
Tablo 3: Üriner albumin ekskresyonu değerlendirmesi	11
Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre uluslararası obezite sınıflaması (Yetişkinlerde beden kitle indeksine göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması).....	24



KISALTMALAR DİZİNİ

DM	: Diabetes Mellitus
KBY	: Kronik böbrek yetersizliği
ADA	: American Diabetes Association
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
IDF	: Ululslararası Diyabet Federasyonu
APG	: Açlık plazma glukozu
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
UAE	: Üriner albümin ekskresyonu
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
BKİ	: Beden kitle indeksi
Hp	: Haptoglobin
Hb	: Hemoglobin
AST/ALT	: Aspartat aminotransferaz / Alanin aminotransferaz
TK	: Total kolesterol
LDL	: low density lipoprotein

HDL : high densit lipoprotein
CRP : C-reaktif protein
HT : Hipertansiyon
EKG : Elektrokardiyografi
MS : Metabolik sendrom
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
TSH : Tiroid stimulan hormon
MKO : Mikroalbumin kreatinin oranı
HKO : Haptoglobin kreatinin oranı
DN : Diyabetik nefropati
TGF : Transforming growth factor
IL-1 : İnterlokın-1
TNF : Tümör nekrozis faktör

ÖZET

Amaç: Diyabetik nefropati, kronik böbrek yetersizliğinin (KBY) en sık nedenidir. İdrarda mikroalbumin düzeyinin incelenmesi diyabetik nefropatinin saptanmasında pratik bir yöntemdir. Fakat diyabetik nefropatinin saptanmasında mikroalbuminürinin pozitif prediktif değerinin ancak %43, negatif prediktif değerinin de %77 olarak saptanması daha sensitif ve spesifik bir marker bulunması ihtiyacını gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda üriner proteomlar incelenmiş ve özellikle idrarda bakılan haptoglobin düzeylerinin nefropati gelişimini öngörmeye anlamlı olabileceği saptanmıştır. Biz de tip 2 DM hastaları ve nondiyabetik obezlerde haptoglobinüri düzeylerinin mikroalbuminüriye ek ya da alternatif olarak kullanılmasının nefropati tanısı koymada anlamlı olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran toplam 140 diyabetik, nondiyabetik obez, bozulmuş açlık glukozu (BAG) olan obez ve KBY'li hastadan hemogram, biyokimya parametreleri, sistatin C, tam idrar tetkiki ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı (MKO) ve haptoglobin/kreatinin oranı (HKO) çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 140 hastanın 62'si diyabetik, 37'si normoglisemik obez, 19'u BAG olan obez, 22'si de KBY'li hastalardı. KBY grubunun MKO ortalaması DM, obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$), DM grubunun MKO ortalaması obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,05$). DM grubunda HKO değerleri ile MKO değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,319$ $p=0,011$). Obez, BAG ve KBY gruplarında, HKO değerleri ile MKO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda haptoglobinüri ve mikroalbuminüri arasında anlamlı korelasyon sadece diyabetik grupta saptandı. HKO, diyabetik hasta grubunda MKO gibi kullanılabilir yeni bir belirteç olarak düşünülebilir. Fakat HKO'nun klinik kullanıma girebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Aim: Diabetic nephropathy is the most common cause of chronic renal insufficiency. Examination of the level of microalbumin in the urine is a practical method for the detection of diabetic nephropathy. However, in detecting diabetic nephropathy, the positive predictive value of microalbuminuria was only 43%, while the negative predictive value was 77%, suggesting the need for a more sensitive and specific marker. In studies conducted, urinary proteomes were examined and it was determined that haptoglobin levels in the urine may be significant in anticipation of the development of nephropathy. We also aimed to show whether the use of haptoglobinuria as an adjunct or alternative to microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus and have nondiabetic obesity is meaningful in diagnosing nephropathy.

Materials and methods: Hemogram, biochemical parameters, cystatin C, complete urine examination, the ratio of microalbumin/creatinine (MCR) and haptoglobin/creatinine (HCR) in spot urine were studied from a total of 140 diabetic, nondiabetic obese, obese with impaired fasting glucose (IFG) and patients with chronic kidney disease (CKD) admitted to Health Sciences University Bağcılar Training and Research Hospital Department of Internal Medicine Outpatient Clinic.

Results: Of the 140 patients studied, 62 were diabetic, 37 were normoglycemic obese, 19 were obese with IFG, 22 were patients with chronic renal disease. The mean MCR of the CKD group was significantly higher than those diabetic, obese, and IFG groups ($p = 0.0001$). Mean MCR of diabetic group was found significantly higher than those obese group statistically ($p = 0,05$). There was a significantly positive correlation between the HCR values and the MCR values in the DM group ($r = 0,319$ $p = 0,011$). There was no statistically significant correlation between MCR values and HCR values in obese, IFG and CKD groups ($p > 0.05$).

Conclusion: The significant correlation between haptoglobinuria and microalbuminuria was detected only in the diabetic group. HCR can be considered as a new marker to be used as an MCR in a diabetic patient group. However, there is need more extensive studies in order to HCR to be entered in clinical use.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığı, gerek ülkemizde gerekse dünya genelinde son yıllarda giderek artmaktadır. 1998 yılında tamamlanan TURDEP-1 (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması) çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde DM sıklığı %7 civarında iken 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında bu oran %13.7'ye yükselmiştir (1). Diyabetik nefropati dünya çapında kronik böbrek yetersizliğinin (KBY) en sık nedenidir. İdrarda mikroalbumin düzeyinin incelenmesi diyabetik nefropatinin saptanmasında pratik bir markerdir. Fakat diyabetik nefropatinin saptanmasında mikroalbuminürinin pozitif prediktif değeri ancak %43 iken, negatif prediktif değeri de %77 olarak saptanmıştır. Öte yandan hastanın beslenme alışkanlığından, kullanılan bir çok ilaca kadar çeşitli etmenlerin idrarda mikroalbumin düzeyi ile etkileşmesi ve yalancı pozitiflik ve negatiflik oranlarını arttırması daha sensitif ve spesifik bir marker bulunması ihtiyacını gündeme getirmiştir (2). Haptogloblin, plazmada hemogloblin bağlayan major proteindir. Haptogloblin-hemogloblin kompleksinin oluşması, nefronların oksidatif hasarını ve böbreklerden demir kaybını önlemek açısından önemlidir. Haptogloblin tıpkı albumin gibi molekül büyüklüğü ve negatif yükü nedeniyle glomerüllerden filtre edilemez. Haptogloblin polimorfizmi; dislipidemi, tip 2 diyabet, ateroskleroz ve otoimmün bozukluklar gibi pek çok inflamatuvar hastalığın prevalansı ve klinik gidişine katkıda bulunmaktadır. Erken dönem nefropatiyi saptamaya yönelik farklı arayışlar sonucunda, 2013 yılında Bhensdadia ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada üriner proteomlar incelenmiş ve özellikle idrarda bakılan haptogloblin düzeylerinin nefropati gelişimini öngörmede anlamlı olduğu saptanmıştır, mikroalbuminüriye ek olarak haptogloblinüri bakılmasının nefropatinin erken döneminde tanı koyma sıklığını arttıracığı yönünde sonuçlar alınmıştır (2). Ayrıca diyabetik olmayan obez hastalarda da mikroalbuminüri düzeylerinin daha yüksek seyrettiği birçok çalışmayla gösterilmiştir. Çalışmaların bazılarında yüksek beden kitle indeksi ile korelasyon saptanmışken bir kısmında abdominal obezite ve visseral yağlanma miktarı ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda takip eden dönemde nefropati gelişme sıklığı artmıştır (3).

Biz bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran tip 2 DM hastaları ve nondiyabetik obez hastalarda haptogloblinüri düzeylerinin mikroalbuminüriye ek ya da alternatif olarak kullanılmasının nefropati tanısı koymada anlamlı olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı ve tanısı

DM, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (4).

DM Tanı Kriterleri (ADA 2011)

1. HbA1C \geq %6.5 olması. (HbA1C testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) ile sertifikalandırılmış Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasına (Diabetes Control and Complications Trial, DCTT) göre standardize edilmiş bir yöntemle çalışılmalıdır.)
2. En az 8 saatlik açlıktan sonra venöz plazma glukoz seviyesinin, 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması
3. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği standartlara göre yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması
4. Hiperglisemiye özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) varlığına ek olarak, günün herhangi bir zamanında rastgele ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl' ye eşit veya yüksek olması

Yukarıdaki kriterlerden birinin bulunması durumunda diyabet tanısı konur. İlk 3 kriterden biri ile birlikte belirgin hiperglisemi semptomlarının bulunmaması durumunda bu kriterlerden biri farklı bir günde tekrarlanmalıdır (5). DSÖ ve IDF (International Diabetes Federation)'nin 2006 yılı uzlaşısı raporunda, normal APG (açlık plazma glukozu) için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve BAG (bozulmuş açlık glukozu) tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.(4)

ADA(American Diabetes Association), BAG ve BGT(bozulmuş glukoz toleransı)'nı prediyabet olarak tanımlanmaktadır. BAG ve BGT tip 2 diyabet gelişimi (gelecek 5 yıl içinde %25-40) için önemli bir risk oluşturmaktadır ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskinde de belirgin artışa neden olur. (6,7)

Tablo 1'den görüleceği üzere, 'İzole BAG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole BGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. 'Kombine BAG + BGT' olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder (4).

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri^(*)

	Aşık DM	İzole BAG^(**)	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Gli-kozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.1.2. Epidemiyoloji

DSÖ verilerine göre 2000 yılında tüm dünyada diyabetli sayısı 171 milyon olup bu rakam 2030 yılında 366 milyona ulaşacaktır. Yine DSÖ'ne göre 2004 yılında hiperglisemiye bağlı gelişen komplikasyonlar sonucu 3.4 milyon kişi hayatını kaybetmiştir ve sağlık teknolojisindeki tüm gelişmelere ve diyabet konusunda toplumun daha bilinçli olmasına karşın bu sayı 2030 yılında ikiye katlanacaktır (6).

Ülkemizde de 2010 yılında gerçekleştirilen TURDEP-II Çalışması'na göre 1998' de %7 olan erişkin diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı ortaya konmuştur. Bu çok ciddi prevalans artışı, DM'un önümüzdeki yıllarda ülkemizde çok daha öncelikli bir sağlık sorunu olacağını ortaya koymaktadır (1).

2.1.3. Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (4).

Tip 1 diyabet tam veya tama yakın insülin yetmezliği sonucu gelişirken, tip 2 diyabet insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve artmış glukoz yapımı sonucu ortaya çıkar. Ancak tip 2 diyabet hastaları er veya geç hiperglisemi kontrolü için insüline ihtiyaç duyar. Bu nedenle önceki yıllarda kullanılan "İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus" ve "İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus" terimleri terk edilmiştir. Yeni sınıflamadaki diğeri bir fark ise, sınıflandırmada yaşın bir kriter olduğu "Juvenil Tip" ve "Erişkin Tip" tanımlarının da kaldırılmasıdır. Çünkü Tip 1 diyabette otoimmün beta hücre hasarlanması herhangi bir yaşta gelişebilirken aynı şekilde tip 2 diyabet sıklıkla ilerleyen yaşla ilişkili olmasına rağmen artık çocuklarda ve genç erişkinlerde özellikle de obez adolesanlarda görülmeye başlanmıştır (6,7). Bu nedenlerden dolayı günümüzde sınıflandırma, hiperglisemiye neden olan patogenezi temel alınarak yapılır.

Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (4)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan <i>b</i> -hücre yıkımı vardır) A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. <i>b</i>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) ¥ 20. Kromozom, HNF-4 <i>a</i> (MODY1) ¥ 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) ¥ 12. Kromozom, HNF-1 <i>a</i> (MODY3) ¥ 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) ¥ 17. Kromozom, HNF-1 <i>b</i> (MODY5) ¥ 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) ¥ 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) ¥ 9. Kromozom, CEL (MODY8) ¥ 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) ¥ 11. Kromozom, INS (MODY10) ¥ 8. Kromozom, BLK (MODY11) ¥ Mitokondriyal DNA ¥ 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) ¥ Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar ¥ Atipik anti-psikotikler ¥ Anti-viral ilaçlar ¥ <i>b</i> -adrenerjik agonistler ¥ Diazoksid ¥ Fenitoin ¥ Glukokortikoidler ¥ <i>a</i> -İnterferon ¥ Nikotinik asit ¥ Pentamidin ¥ Proteaz inhibitörleri ¥ Tiyazid grubu diüretikler ¥ Tiroid hormonu ¥ Vacor ¥ Statinler ¥ Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler ¥ Leprechaunizm ¥ Lipoatrofik diyabet ¥ Rabson-Mendenhall sendromu ¥ Tip A insülin direnci ¥ Diğerleri	F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları ¥ Anti insülin-reseptör antikolları ¥ “Stiff-man” sendromu ¥ Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları ¥ Fibrokalkülöz pankreatopati ¥ Hemokromatoz ¥ Kistik fibroz ¥ Neoplazi ¥ Pankreatit ¥ Travma/pankreatektomi ¥ Diğerleri	G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar ¥ Alström sendromu ¥ Down sendromu ¥ Friedreich tipi ataksi ¥ Huntington korea ¥ Klinefelter sendromu ¥ Laurence-Moon-Biedl sendromu ¥ Miyotonik distrofi ¥ Porfiriya ¥ Prader-Willi sendromu ¥ Turner sendromu ¥ Wolfram (DIDMOAD) sendromu ¥ Diğerleri
D. Endokrinopatiler ¥ Akromegali ¥ Aldosteronoma ¥ Cushing sendromu ¥ Feokromositoma ¥ Glukagonoma ¥ Hipertiroidi ¥ Somatostatinoma ¥ Diğerleri	H. İnfeksiyonlar ¥ Konjenital rubella ¥ Sitomegalovirus ¥ Koksaki B ¥ Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1*a*: Hepatosit nükleer faktör-1*a*, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4*a*: Hepatosit nükleer faktör-4*a*, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1*b*: Hepatosit nükleer faktör-1*b*, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immun eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, pankreas beta hücrelerinin selektif ve ilerleyici harabiyetine bağlı olarak gelişen ve insülin tedavisinin yaşam sürdürülmesi için zorunlu olduğu, aksi durumlarda ketoasidoz, koma ve ölümün görülebileceği diyabet tipidir (8). Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur (4).

İmmün aracılı tip 1 DM'da adacık hücresi otoantikörleri, glutamik asit dekarboksilaz antikörleri ve insülin antikörlerinin bulunması beta hücre harabiyetine neden olan otoimmün teoriyi destekleyen bulgulardır. Bu otoimmün sürecin koksaki B, kabakulak, konjenital rubella gibi bazı viral enfeksiyonlar veya çevresel bir uyarı tarafından tetiklendiği düşünülmektedir (6). Non-immun tip 1 diyabette ise antikörler de dahil herhangi otoimmün bir neden yoktur. Bilinmeyen nedenlerle β -hücre kaybı ve insülin yetmezliği mevcut olup bu hastalarda ketoasidoza yatkınlık vardır (8).

Hastalığa genetik yatkınlık 6. kromozomdaki HLA ile ilişkili bulunmuştur. Çoğu tip 1 diyabet hastasında HLA-DR3, DQB1*0201 ve HLA-DR4, DQB1*0302 bulunur. Ancak tip 1 diyabet için genetik uyumluluğun tek yumurta ikizlerinde %30 ile %70 arasında değişiklik göstermesi, genetik yatkınlık dışında çeşitli başka faktörlerin de hastalığın gelişimde önemli yeri olduğunu düşündürmektedir (6).

Hastalık genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen '*Latent otoimmün diyabet*' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. LADA'da, hastalar fenotip olarak tip 2 diyabete benzer. Genellikle yavaş seyirlidir ve mutlak insülin yetmezliği bulunmaz fakat otoantikörler pozitifdir (9).

Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve "*Duble diyabet*", "*Hibrid diyabet*", "*Dual diyabet*" veya "*Tip 3 diyabet*" olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır(4).

Tip 1 diyabetlilerde Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison, pernisiyoz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklar için de risk artmıştır (6,8).

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, diyabetin en sık görülen formudur. Bozulmuş insülin sekresyonu, insülin direnci, artmış hepatik glukoz yapımı ve anormal yağ metabolizması ile karakterizedir. Tip 2 diyabet insidansının çok yüksek olduğu toplumlarda erken dönemde ilk saptanan bozukluk insülin direncidir (4).

FİZYOPATOLOJİ / ETYOLOJİ

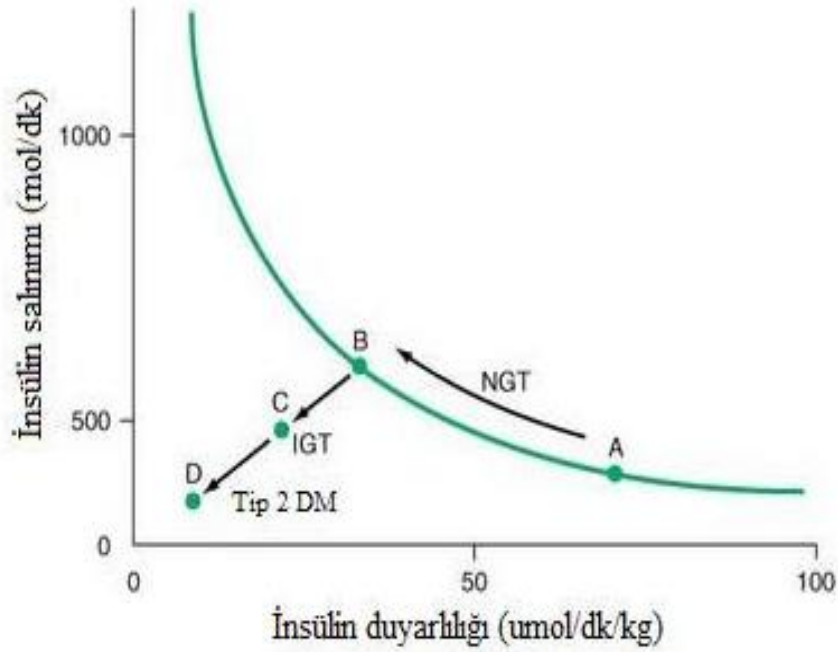
A. İnsülin direnci

İnsülinin kas, karaciğer, yağ dokusu gibi hedef dokularda etkisinin hücre-reseptör defektine bağlı olarak azalması insülin direncinin tanımıdır. Kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülinin etkisi yetersizdir ve glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır. Dolayısıyla hücre içinde hipoglisemi söz konusudur. Bu direnci yenmek için beta hücrelerinden anormal düzeyde insülin salgılanır ve kan glukoz düzeyleri normale getirilmeye çalışılır. Beta hücre kapasitesinin aşılması durumunda açlık kan glukoz düzeyi yükselerek diyabet ortaya çıkar. Artmış direnç, insüline duyarlı dokularda glukoz kullanımının azalması, karaciğerden glukoneogenez ile glukoz yapımını uyarılması ve hiperglisemi ile sonuçlanır. Karaciğerde glukoz üretiminin artması açlık kan şekerinin yükselmesinin, periferik glukoz kullanımının azalması da tokluk hiperglisemisinin nedenidir. Tip 2 diyabete neden olan insülin direncinin moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Çizgili kaslarda insülin reseptör sayılarının ve tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı gösterilmesine rağmen, bu değişikliklerin sebep değil hiperinsülineminin sonucu olarak geliştiği de düşünülmektedir. Ayrıca kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesinde insülinin etkili olduğu fosforilasyon-defosforilasyon mekanizmalarında postreseptör defektlerinin direnç gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (6).

B. İnsülin sekresyonunda azalma

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) sorumludur.

Genellikle insülin direnci tip 2 diyabet başlangıcından çok önce başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonundaki belirgin azalma ise diyabet geliştikten uzun süre sonra ve ya araya giren hastalık durumlarında belirginleşmektedir.



Şekil 1: Tip 2 diyabette insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı ilişkisi

İnsülin direnci arttıkça (A noktasından B noktasına gelindiğinde) insülin sekresyonu da artar. İnsülin artışı ile kompanse edilemediği durumda bozulmuş glukoz toleransı (C noktası) , daha ileri evrede ise tip 2 diyabet gelişir NGT: Normal glukoz toleransı, IGT: bozulmuş glukoz toleransı (6)

Tip 2 diyabete yatkınlık oluşturan genler aydınlatılamamakla birlikte, tip 1 diyabete göre daha güçlü bir genetik temeli vardır. Tek yumurta ikizlerinde tip 2 diyabetin genetik uyumu % 70-90'lardadır. Ebeveynlerinde diyabet bulunan kişilerde hastalık riski artmıştır. Anne ve babasında diyabet bulunan bir kişinin hastalığa yakalanma olasılığı % 40'tır (6).

Tip 2 diyabet kronik seyirlidir, genellikle polidipsi, poliüri ve polifaji gibi gürültülü semptomlardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk gibi kronik komplikasyonlarla başvurusunda tanı alır. Genellikle 30 yaş üzerinde başladığı kabul edilse de son on yılda adolesanlarda tip 2 diyabet sıklığında dramatik bir artış gözlenmektedir (10). Tip 2 diyabet hastalarının % 80'i obezdir ancak yaşlı hastalar zayıf olabilir. Santral tip obezite daha sık görülür. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi ve polikistik over sendromu gibi hastalıklar eşlik edebilir (9).

2.1.3.3. Diğer Özel Tip Diyabetler

Diğer özel tip diyabetlerin etiyolojisinde insülin salınımı ve aktivitesinde bozukluğa neden olan çeşitli genetik bozukluklar ve metabolik anormallikler bulunur. Maturity onset diabetes of the young (MODY) otozomal dominant kalıtımla geçen, hipergliseminin genellikle 25 yaşından önce erken yaşta ortaya çıktığı ve insülin sekresyonunun bozulduğu bir diyabet türüdür. İnsülin reseptör mutasyonlarının söz konusu olduğu bir grup hastada ciddi insülin direnci ile seyreden diyabet görülür (6). Diyabet pankreasta ekzokrin bozukluğa yol açan pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreas kanseri gibi durumlar sonucunda da gelişebilir. Glukagon, adrenalin, kortizol ve büyüme hormonu gibi insülin antagonisti hormonların aşırı üretimlerine neden olan glukagonoma, cushing sendromu, feokromasitoma ve akromegali gibi pek çok endokrinopati de diyabet sebebidir. Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu gibi çeşitli kromozomal anomaliler de yine diyabet gelişimine yol açabilir (9).

2.1.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde fizyolojik olarak insülin direnci artar. Normal kan şekeri düzeyleri ancak insülin sekresyonunun artması ile sağlanır. Gestasyonel diyabet gelişen kadınlarda ise insülin yerince artmaz. Gestasyonel diyabet için risk faktörleri; birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olması, obezite, ileri anne yaşı, glikozüri, önceki gebelikte doğum öncesi ve doğum sırasında sorunlar yaşanması olarak belirlenmiştir (4). Çoğunlukla anne için asemptomatik olup hayati tehlikesi bulunmamakla birlikte gestasyonel diyabet hipokalsemi, hipoglisemi, ve makrozomiye bağlı artmış neonatal mortalite ve morbidite riski ile ilişkili bulunmuştur. Maternal hipoglisemi fetusun normalden daha fazla insülin salgılamasına neden olur. Artmış insülin salgısı fetusun aşırı büyümesine ve makrozomiye yol açar. Maternal komplikasyonlar ise; sezaryan ile doğum, hipertansiyon,

artmış diyabet riski olarak sayılabilir (7). Çoğu kadın post-partum dönemde normal glukoz düzeylerine döner ancak % 30-60 hastada daha sonra diyabet gelişme riski vardır (6).

2.1.4. Diyabetik hasta takibinde rutin izlem

Erişkin diyabetik hastalardan mutlaka 3-6 ayda bir HbA1c düzeyi ve yılda bir açlık lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid) ve kreatinin düzeyi ve elektrokardiyografi (EKG) görülmelidir. Her vizitte idrar incelemesi (keton, protein, sediment) yapılmalıdır. Bunların dışında mikroalbuminüri (üriner albumin ekskresyonu: UAE veya albumin/kreatinin oranı); tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda albumin/kreatinin oranı tercih edilmelidir.

Tiroid stimulan hormon (TSH) tip 1 diyabetli hastaların tümünde ve gerekirse tip 2 diyabet hastalarında bakılmalıdır. TSH normal değilse, serbest-T4 bakılmalıdır. Tip 1 diyabette ilk tanıda otoimmün tiroidit yönünden anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları taranmalı, ayrıca metabolik kontrol sağlandıktan sonra TSH kontrolü yapılmalı, test normal ise 1-2 yılda bir ya da tiroid hastalığına ilişkin semptom oluştuğunda TSH tekrarlanmalıdır.

Tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerde gluten enteropatisine ilişkin antikorlar (serum IgA düzeyi normal olması koşulu ile doku transglutaminazına karşı antikorlar ile anti-endomisyum-IgA) araştırılmalı, antikor pozitif veya semptomatik olgular kesin tanı için endoskopi yapılmak üzere gastroenterologa sevk edilmelidir.

Özellikle metformin kullanan erişkinlerde ve pernisiyöz anemi kuşkusu olan bireylerde gerektiğinde vitamin B12 düzeyi ölçülmelidir (4).

Tablo 3: Üriner albumin ekskresyonu değerlendirilmesi (4)

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
	Albumin/kreatinin oranı (mg/g)	UAE (mg/gün)	UAE hızı (mg/dk)
Normoalbuminüri	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri(*)	30-300	30-300	20-200
Makroalbuminüri (Klinik albuminüri)	>300	>300	>200

(*)Son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2'si normalden yüksek ise mikroalbuminüri kabul edilir. Son 24 saatte yoğun egzersiz yapılmışsa, veya infeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetersizliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varsa UAE yüksek çıkabilir.
UAE: Üriner albumin ekskresyonu.

2.1.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak, kronik komplikasyonları ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar şeklinde sınıflandırılır.

Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar

-Periferik damar hastalığı

2)Mikrovasküler komplikasyonlar

-Diyabetik nefropati

-Diyabetik retinopati

-Diyabetik nöropati

DM'lu hastaların doku ve organlarında çeşitli metabolik, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit eder, koma ve ölümlerle sonuçlanabilir (9).

Kronik komplikasyonun gelişme riski genellikle hiperglisemi süresine bağlı olarak artmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarının çoğu uzun ve semptomsuz bir hiperglisemi dönemi geçirdikleri için, tanı konduğunda sıklıkla kronik komplikasyonlardan bir veya daha fazlası gelişmiş olabilir (11).

2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Vasküler komplikasyonların patogenezinde ileri sürülen pek çok mekanizma açıklanmıştır. Bunlardan bazıları serum ve doku proteinlerinin glikasyonu ile oluşan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs, Advanced glycation end products), süperoksit oluşumu, vasküler permabilite artışına ve endotel disfonksiyonuna sebep olan sinyal iletim molekülü protein kinaz C nin aktivasyonu, sorbitol birikimine neden olan heksozamin ve poliol yollarının hızlanması, diyabete sıklıkla eşlik eden hipertansiyon ve dislipidemi, arteriyel mikrotrombozlar, vasküler otonöregülasyonu bozan hiperglisemi ve hiperinsülinemisinin proinflamatuvar ve protrombotik etkisi, hipergliseminin immün disfonksiyon etkisidir (12).

Diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalılara bağlı mortalite ve morbidite oranı nondiyabetik hastalara göre belirgin olarak artmıştır (4).

2.1.5.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.5.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetli hasta grubunda normal kişilere göre körlük gelişme riski 25 kat daha fazla olup erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir. Diyabetin süresi ve kan şekeri regülasyonu retinopati gelişiminin en önemli belirleyicileridir.

Diyabetik retinopati taraması tip 1 diyabetlilerde, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir, tip 2 diyabetlilerde tanı anında yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. Ayrıca gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda, kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır (4).

Diyabetik retinopatinin 4 evresi vardır;

1. **Non-proliferatif retinopati:** Sıklıkla diyabetin ilk on yılından sonra görülür. Bu dönemde retinal perisit kaybına, retinal vasküler permeabilite artışına ve retinal kan akımında değişikliklerin gelişmesine bağlı olarak retinal mikroanevrizmalar ve retinal iskemi gelişir.
2. **Pre-proliferatif retinopati:** Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler) ile karakterizedir.
3. **Proliferatif retinopati:** Retinal hipoksiye cevap olarak neovaskülarizasyon görülmeye başlanır. Yeni oluşan damarlar optik sinir ve makulaya yakın yerlerde oluşur, çok kolay rüptüre olup vitröz kanamaya, fibrozise ve sonuçta retina dekolmanına ilerler.
4. **Maküla ödemi:** Proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir(4,7,13).

2.1.5.2.2. Diyabetik Nöropati

Uzun dönem diyabet hastalarının yaklaşık %50'sinde nöropati gelişir. Diyabetin süresi ve kan glukoz regülasyonu diğer komplikasyonlarda olduğu gibi nöropati gelişiminde de en

önemli faktörlerdir. En sık görülen formu distal simetrik polinöropati olup sıklıkla distal duyu kaybı ile kendini gösterir. Çoğunlukla ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma hissi ile ortaya çıkar. İstirahatte ve geceleri şiddetlenenebilir. Otonomik nöropati kardiyovasküler, gastrointestinal, genitouriner ve birçok metabolik sistemi bir arada etkileyebilir (6, 13).

A. Periferik Polinöropati

1. *Distal polinöropati*: En yaygın görülen, ilerleyici tablodur. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür. Proprioepsiyon ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir. Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı), sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. El ve ayaklarda distalden proksimale “eldiven-çorap” tarzı tutulum tipiktir. Ayak ülserleri, infeksiyonlar ve eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları olarak tanımlanan nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı) gelişebilir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir.

2. *Fokal nöropatiler*: Birden başlar ve genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilir.

Kraniyal mononöropatiler: Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.

Radikülopati: Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.

Pleksopati: Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.

B. Otonom Nöropati

Ortostatik hipotansiyon

Kardiyak denervasyon sendromu: Kardiyovasküler refleksleri etkiler. Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir. Disritmiler, egzersiz toleransında azalma, sessiz miyokard infarktüsü ve ani ölüme neden olabilir.

Gastrointestinal nöropati; Mide boşalması gecikir (gastroparezi). Motilite azalarak yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir. Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikerek tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonunda bozulma olarak tanımlanan brittle diyabet gelişebilir. Kolon atonisi sonucu konstipasyon, gece diyareleri, kolesistit, safra çamuru gibi gastrointestinal anormallikler görülebilir.

Genitoüriner nöropati; Erektile disfonksiyon, retrograd ejakülasyon ve infertilite, kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas, mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinans, infeksiyon) görülebilir

Hipogliseminin farkına varamama: Hipoglisemiye kontr-regülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir.

Otonom sudomotor disfonksiyon; Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığına yol açar (4).

2.1.5.2.3. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati mikroanjiopati sonucu böbrekte oluşan hasarlanmaya verilen genel isimdir (14). Diyabet tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık sebebidir ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan hastaların yaklaşık %'40'ı diyabetlilerden oluşturur (15-17). Son yıllarda diyabetik nefropati hastalarındaki bu dramatik artış obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetteki epidemik artışla koreledir. Tip 2 diyabet prevalansının tip 1 diyabetten daha yüksek olması sebebiyle diyabetik nefropati daha çok tip 2 diyabet hastalarında görülür (6). Diyabetik nefropati gelişimi için risk faktörleri; hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü, ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksını etkileyen gen polimorfizmi gibi genetik faktörler olarak sayılabilir (6).

Tip 1 diyabet hastalarında hiperglisemi ilk on yılda ortaya çıktığı ve gürültülü başlangıç nedeniyle hastalık tanısı erken dönemde koyulduğu için hiperglisemi, hastalık gelişiminde tek sorumlu olarak kabul edilirken, tip 2 diyabette hiperglisemi genellikle kırklı

yaşlardan sonra başlar. Bu döneme kadar böbrekler, yaşın artışı (glomeruloskleroz için başlı başına bir nedendir), arteriyel hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve sigara gibi diğer faktörlerden de etkilenir (18).

Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte glomeruler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanması gerekir. Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Ayrıca, serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD, CKD-EPI veya Cockcroft-Gault formüllerinden GFR hesaplanmalıdır. Tarama ise tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez GFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile yapılmalıdır. Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir (4).

Nefropatinin en önemli sonucu, son dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, nondiyabetik hastalardaki gibi, idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen GFR evrelerine göre değerlendirilir:

- 1. Evre:** GFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
- 2. Evre:** GFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
- 3. Evre:** GFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
- 4. Evre:** GFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
- 5. Evre:** GFR < 15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Kronik böbrek yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte GFR'nin hesaplanabilmesi için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir (4).

Diyabetik nefropatinin kesin tanısı halen renal biyopsi ile koyulmaktadır. Ancak bu invaziv yöntemin uygulanmadığı durumlarda makroalbüminüri ile birlikte diyabetik retinopatinin bulunması tanıyı güçlendirmektedir. Tip 1 DM'lilerde diyabetik retinopati, diyabetik nefropatiye % 90'dan fazla oranda eşlik ederken tip 2 DM'lilerde bu oran % 60'tır (17).

Diyabetik nefropatide klinik, hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Özellikle eşlik eden diyabetik retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile uyumsuz olarak çok düşük veya hızla azalan GFR varsa, hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom gelişmişse, tedaviye refrakter hipertansiyon (HT) varsa, idrar sedimenti zengin ise, semptom ve bulgular diğer bir sistemik hastalığı düşündürüyorsa, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ya da anjiotensin reseptör blokörü (ARB) başladıktan sonraki 2-3 ay içinde GFR %30'dan fazla azalmışsa, diyabetik nefropati dışı kronik böbrek yetersizliği nedenleri araştırılmalıdır (4).

Diyabetik nefropati hem glomerüllerde, hem de tübüler interstisyumda bir dizi ultrastrüktürel değişikliklerin gelişmesine neden olur (15). Bunlar; bazal membran kalınlaşması, glomerüler ve tübüler hipertrofi, mezangiyal genişleme, glomeruloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozistir (11,15,19).

Diyabet gelişiminden sonra 1-2 yıl içinde böbrekte morfolojik değişiklikler oluşmaya başlar (6). Bazal membran kalınlaşması ileri yaşa ya da hipertansiyona bağlı da gelişebileceğinden diğer karakteristik patolojik bulgular olmadan tanımlanması güçtür (20). Tanı anında kapiller yüzey alanındaki genişlemeye bağlı glomerüller büyümüştür. Daha sonra membranda kalınlaşma ve sıklıkla görülen mezangiyumda genişlemenin de katkısıyla glomerüllerde büyüme devam eder. Glomerüler bazal membran kalınlaşması ekstrasellüler matriks birikimine ve tip IV kollajen, laminin ve fibronektin gibi normal ekstrasellüler komponentlerin çökmesine bağlı olarak gelişir. Negatif yüklü filtrasyon bariyeri oluşturduğu düşünülen heparan sülfat kısmının kaybı ile de glomerül bazal membran kompozisyonu değişir. Genel olarak kabul edilen görüş; heparan sülfat kaybı sonucunda özellikle albümin gibi negatif yüklü proteinlerin idrarla atılımının artması sonucu nefropati kliniği oluştuğudur (6). Ancak son dönemde yapılan pek çok çalışma, albüminin heparan sülfat bölgelerinden geçişinin genel görüşe aykırı olarak yük değil büyüklük ilişkili olduğunu öne sürmektedir (21,22).

Diyabetin erken döneminde filtrasyon alanındaki artışa bağlı olarak GFR'de artış olur fakat zaman içinde mezangiyal genişleme glomerüler kapillerleri sınırlayarak yapılarında bozulmaya neden olur ve GFR düşmeye başlar. Sonuçta ise glomerüler oklüzyon gelişir (23).

Mezangiyal büyüme tip IV kollajen ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin birikimi ile başlayıp hücrel büyüme ile devam eder. Artmış mezangiyum boyutları ile süperfisiyel kapiller yoğunluk arasında ters bir orantı vardır, bu nedenle mezangiyum büyürken glomerül filtrasyon yüzeyi giderek küçülür (24). Mezangium genişlemesi mezangiyal skleroza ilerler. Bazı vakalarda, diyabetik nefropati için patognomonik olan nodüler glomerüloskleroz veya Kimmelstiel-Wilson nodülleri olarak adlandırılan eozinofilik PAS(+) nodüller gelişebilir. İmmüfloresan mikroskopi ile sıklıkla nonspesifik lineer IgG birikimi veya immün deponiz olmadan komplemanların beneklenme şeklinde birikimi görülür (6,20).

Diyabetik nefropati patogeneğinde ön planda glomerüler değişiklikler üzerinde durulmakta iken, son yıllarda tübülointerstiyel hasarın da nefropati gelişiminde büyük önemi olduğu ve renal disfonksiyonun önemli bir göstergesi olduğu fikri öne çıkmıştır. (15,25-27). Mikroalbuminüri tip 2 diyabet hastalarının üçte ikisinde karakteristik glomerülopati bulunurken üçte birinde normal böbrek yapısı bulunur. Normal böbrek yapısı bulunan bu grupta glomerüler değişikliklerin olmayıp ciddi tübülointerstiyel lezyonların gösterildiği çalışmalar bu bilgiyi desteklemektedir (27,28).

Proksimal tübül diyabetik böbrek hastalığında önemli rol oynar, çünkü diyabet ile ilişkili çeşitli metabolik ve hemodinamik faktörlere özellikle hiperglisemiye çok duyarlıdır (15,27). Proksimal tübüllere glukoz girişi insulinden bağımsız olarak gerçekleşir, bu da tübül hücrelerini kronik hipergliseminin zararlı etkilerine karşı daha duyarlı hale getirir. Hiperglisemide glukoz glomerüler filtrasyona uğrar, proksimal tübüllerde de insülin bağımsız sodyum-glukoz kotransporter aracılığı ile hücre içine girer (15). Kotransporter aracılığıyla glukoz ile birlikte absorbe edilen sodyumun renal tübüler hipertrofi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (16). Proksimal tübüler sodyum ile birlikte sıvı reabsorpsiyonu glomerüler filtrasyonda tübüler kontrolün temelini oluşturur (29). Glukoza maruziyet sonucu tübül hücrelerinden anjiyotensin gibi vazoaaktif hormonlar, TGF- β (transforming growth factor β 1) ve matriks proteinleri (fibronektin, tip IV kollajen, hyalüronik asit) salgınır ve AGE'ler oluşur. (16,29) Glukoz bağımlı metabolik yollar ve vazoaaktif hormonlar tübüler ve interstiyel

hücreleri etkileyerek glomerülden bağımsız renal disfonksiyona neden olurlar (27). Tübüler hipertrofi ve azalmış organik iyon transportu gibi değişiklikler proteinüri ortaya çıkmadan gelişir (30). Tübüler dokuda büyüme total böbrek hacim artışına katkıda bulunur. Tübüler bazal membranda kalınlaşma, tubuler hipertrofi ve hiperplazi, interstisyel fibroz, ve arteriyoskleroz tübüler patolojik değişikliklerdir (16,29,30). İmmunoreaktif ve immunoreaktif olmayan albümin idrarda çıkar, immunoreaktif olmayan albümin proksimal tübül hücrelerinde lizozomal enzimatik yıkılıma uğramışlardır. 2007’de Chicago’da yapılan ADA toplantısında sunumu yapılan çalışmada Rosolowsky ve arkadaşları 144 tip 1 diyabetli hastanın idrarında immünoreaktif ve total albümin atılımını ölçmüşler, bu çalışmanın sonuçlarıyla da diyabetik nefropati patogenezinde glomerul ve tübüllerin birlikte rol oynadıklarını öne sürmüşlerdir (31).

2.2. MİKROALBUMİNÜRİ

2.2.1. Tanımı

İdrar analizi tıp tarihinde önemli bir tanı aracı olarak kullanılmış olup halen kullanılmaktadır. Yüzyıllardır idrarda protein saptanmasının hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmele birlikte ancak 19. yüzyılın ilk yarısında böbrek hastalıkları ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir. Günümüzde ise idrar proteinlerinin kalitatif ve kantitatif tayini pek çok böbrek hastalığının seyri ve ağırlığı konusunda bilgi veren önemli bir tanı testi olarak kullanılmaktadır (32).

1960’ların başında düşük konsantrasyonlarda idrar albümininin saptanmasına imkan veren duyarlı bir testin geliştirilmesi ile subklinik idrar albümin atılmasındaki artışı saptama nefropati riski altındaki hasta gruplarını belirleme olanağı doğurmuştur.

Mikroalbuminüri standart laboratuvar teknikleri ile belirlenebilen miktar olan 300 mg/24 saat altında, fakat normal atılım miktarının üzerinde (30 – 300 mg/ 24 saat) albüminin idrara çıkması olarak tanımlanır. Sonuç, ölçüm yöntemindeki değişikliklerden etkilenmektedir. Klinik proteinüri ise albümin atılımının 300 mg /24 saat sınırının üzerinde olması şeklinde tarif edilir (33).

2.2.2. Fizyopatogenez

Molekül ağırlığı inülin kadar veya daha küçük olan maddeler, kapiller duvarı suya benzer şekilde serbestçe geçerler. Plazma proteinlerinin molekül ağırlığı arttıkça glomerüler membrandan geçişleri giderek azalır. İmmunglobülin M gibi (molekül ağırlığı yaklaşık 900.000 kDa) yüksek molekül ağırlıklı maddeler, glomerüler filtratta eser miktarda bulunurken, albümin gibi daha küçük molekül ağırlıklı maddeler yüksek plazma konsantrasyonu nedeni ile biraz daha fazla bulunurlar (33).

Glomerüler bazal membranın moleküllere karşı yüksek seçiciliğinde iki temel mekanizma söz konusudur. Birincisi membran porlarının çaplarıdır. Membran porlarının büyüklüğü ancak çapları 8 nanometreye (80Å) kadar olan moleküllerin geçmesine elverişlidir. Plazma proteinlerinden albümin moleküllerinin çapı yalnız 6 nanometre olup bu moleküllerin ultrafiltratta bol miktarda olması glomerül porlarının negatif elektrik yüklü çeperlerinin elektrostatik olarak itmesi ile engellenir ki bu da ikinci mekanizmayı açıklar. Elektriksel yönden negatif yüklü filtrasyon bariyeri, albümin gibi negatif yüklü polianyonik makromoleküllerin geçişini kısıtlar(35).

2.2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Mikroalbüminüri

Diyabette ortaya çıkan vasküler lezyonların temelinde mikroanjiyopati bulunur. Diyabetik mikroanjiyopati gelişim sırasına göre fonksiyonel ve klinik dejeneratif mikroanjiyopati olmak üzere ikiye ayrılır. Fonksiyonel mikroanjiyopati hangi organa ait damarları tutarsa tutsun, permeabilite artışı ve vasküler tonus azalması ile sonuçlanır. Mikroalbüminürik diyabetiklerde, elektron mikroskobu ile glomerüler ayaksı çıkıntıların genişliğinin normalden fazla olması da bunu kanıtlamaktadır.

Mikrosirkülasyondaki dejeneratif değişiklikler sonucu filtrasyon bariyerindeki herhangi bir hasar, glomerüler bazal membran elektrik yükünde azalmaya yol açar. Böylece fonksiyonel dönemdeki mikrosirkülasyondaki permeabilite artışının neden olduğu GFR ve renal albümin atılımındaki artış, dejeneratif dönemdeki glomerüler kapiller negatif yük kaybı ile daha da artmakta ve sonuçta mikroalbüminüri gelişmektedir. Mikroalbüminüri sınırının aşılması halinde de aşikar proteinüri ile birlikte değişik derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir (35-37).

Tip 2 diyabet süresince hastaların yaklaşık %20-30'unda mikroalbuminüri saptanmaktadır(36). Tip 2 diyabet hastalarında bilinen hastalık süresi uzadıkça mikroalbuminüri ve makroalbuminüri riski artmaktadır. Çalışmalar kötü glisemik kontrol, uzun diyabet süresi, yüksek kan basıncı, sigara kullanımı ve kolesterol yüksekliğinin mikroalbuminüri gelişimi için önemli risk faktörleri olduğunu göstermektedir (35,37)

Tip 2 diyabette mikroalbuminürinin varlığı sadece nefropati ile değil, kardiyovasküler sistem, kan glukoz kontrolü, kan basıncı, lipid anormallikleri, hemostatik anormallikleri, proliferatif retinopati, vasküler komplikasyonlar ve otonom nöropati ile de ilişkili bulunmuştur.

2.2.4. Mikroalbuminüri taraması

Üriner albümin ekskresyonu (UAE) pek çok faktörden etkilenir. Aynı zamanda gündüz UAE değeri gece değerinden yaklaşık %25 daha yüksek olup bir günden diğerine %40–50 bir değişkenlik gösterebilmektedir.

Dolayısıyla herhangi bir mikroalbuminüri tanımında olası bütün karışıklık nedenleri göz önünde bulundurulmalı ve idrar toplama koşulları standardize edilmeye çalışılmalıdır. Genellikle mikroalbuminüri tanısı koyabilmek için, 3 ile 6 ayı aşmayan bir zaman dilimi içinde en az 2 kez idrarla albümin atılım hızının 30 mg/24 saat üstünde olması gerektiğine dair görüş birliği mevcuttur (39).

Mikroalbuminüri diyabette düşük prediktif değere sahiptir çünkü bu hastalar çoğunlukla yaşlıdır ve mikroalbuminürileri çoğunlukla arteriyel hipertansiyon ve kalp yetmezliğine bağlı gelişmiştir. Bu sebeple erken dönemde diyabetik nefropatiyi tesbit edebilmek için daha duyarlı markerların bulunmasına ihtiyaç vardır (40).

Mikroalbuminüri taramasında 3 yöntem kullanılabilir:

1. Günün ilk idrar örneğinde albümin kreatinin oranı
2. 24 saatlik idrar toplanması
3. Gece boyunca belirli saatler arasında idrar toplanması

Genellikle sabah ilk idrar örneği konsantrasyonları gündüz toplanan örneklerden daha az değişkenlik gösterir. Bu yüzden sabahki ilk idrar örneği inceleme için tercih edilir. Yapılan çalışmalarda spot idrarda kadınlarda 355 mg/gr, erkeklerde 250 mg/gr'ın üzerinde çıkan bir albümin kreatinin oranının gece boyunca toplanan idrar örneğinde albümin atılım hızı değerinin 30 µg/dk dakikanın üzerinde olması açısından %96 duyarlılıkta ve %99,7 özgüllükte bir tahmin göstergesi olduğu gösterilmiştir (38).

2.2.5. Mikroalbüminüri ölçüm yöntemleri

İdrar proteinlerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinin bir çok böbrek hastalığının, tanı, prognoz belirleme ve tedavi seçiminde giderek önem kazanmasıyla, mikroalbüminüri tayininde özel bazı proteinlerin miktarları hakkında en iyi bilgileri veren immunoassay yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır.

Son derece duyarlı ve özgül olan bu yöntemler, litrede miligram seviyesinde idrar albüminini tespit ederler. Bu yöntemler:

1. Radioimmunoassay (RIA)
2. Enzim bağlı immunoassay (ELISA)
3. Immunonephelometri chemiluminesce assay
4. Immunoturbidimetriassay (IT)
5. Radioimmunodiffuzyon (RID)

RIA yöntemi yerleşmiş ve uzun süredir kullanılan bir metoddur. Çalışmaların çoğunda referans metod olarak kabul edilmektedir (33).

Taramada laboratuvar testlerinin kullanılabilmesi için, çoğu zaman yalnızca laboratuvar ve hastanelerde bulunan gelişmiş aletlerin varlığı zorunludur. Son yıllarda bu alanda gelişme kaydedilmiştir. İdrarda albümin ve kreatinin düzeylerini ölçen, daha kolay, daha az zaman alan ve özellikle yoğun çalışma ortamlarında yararlı olan yeni bazı yöntemlerin geçerliliği araştırılarak, hemen sonuç verme üstünlüğu yanında, duyarlılık ve özgüllük açısından bu testlerin oldukça anlamlı düzeylere ulaştığı gösterilmiştir (33).

2.3. OBEZİTE

2.3.1. Obezitenin tanımı

Obezite, DSÖ tarafından “sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmıştır. Yetişkin erkeklerde beden ağırlığının ortalama %15-20’sini, kadınlarda %25-30’unu yağ dokusu oluşturmaktadır. Erkeklerde bu oranın %25, kadınlarda %30’un üzerine çıkması durumuna obezite denmektedir (41). DSÖ, vücut yağ yüzdesini saptamak kolay olmadığından obezite tanımında beden kitle indeksini kullanmaktadır.

$$\text{Beden Kitle İndeksi (BKİ)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m)}^2$$

BKİ, yetişkinlerde fazla kilolu ve obez sınıflandırması için kullanılan, kişinin kilogram cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edilen bir orandır. BKİ, yetişkinlerde bütün yaş gruplarında ve her iki cinsiyette aynı olduğu için, popülasyon düzeyinde değerlendirildiğinde fazla kiloluluk ve obezitenin en kullanışlı ölçümüdür (42). Buna göre fazla kiloluluk: $\text{BKİ} = 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ ve obezite: $\text{BKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak kabul edilmektedir. DSÖ’ye göre uluslararası obezite sınıflandırması Tablo 5’te gösterilmiştir (43).

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre uluslararası obezite sınıflaması (Yetişkinlerde beden kitle indeksine göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması)

Sınıflama	BKİ(kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf(Düşük ağırlıklı)	<18,50	<18,50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16,00	<16,00
Orta düzeyde zayıflık	16,00 – 16,99	16,00 – 16,99
Hafif düzeyde zayıflık	17,00 – 18,49	17,00 – 18,49
Normal	18,50 – 24,99	18,50 – 22,99
		23,00 – 24,99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥25,00	≥25,00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25,00 – 29,99	25,00 – 27,49
		27,50 – 29,99
Şişman (Obez)	≥30,00	≥30,00
Şişman I.Derece	30,00 – 34,99	30,00 – 32,49
		32,50 – 34,99
Şişman II.Derece	35,00 – 39,99	35,00 – 37,49
		37,50 – 39,99
Şişman III.Derece	≥40,00	≥40,00

BKİ: Beden Kitle İndeksi.

BKİ dolaylı olarak vücuttaki yağ miktarının genel bir göstergesidir ancak yağın dağılımı hakkında bilgi vermez. Hamilelerde, kas geliştiren sporcularda, ileri derecede yaşlılarda, böbrek yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği gibi ödeme neden olan hastalıklarda BKİ kullanılmamalıdır (44).

Vücuttaki yağın bulunduğu bölge ve dağılımı, toplam yağ miktarından daha önemlidir. Çünkü yağın vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı, hastalıkların mortalite ve morbiditesi ile ilişkilendirilmektedir. Vücutta bölgesel yağ dağılımı kadın ve erkeklerde farklılık göstermektedir. Vücutta yağın abdominal bölgede toplanmış olduğu obezite tipine android tip obezite (elma tipi veya erkek tipi obezite) denir. Jinoid tip obezitede (armut tipi veya kadın tipi obezite) ise yağ, vücudun daha çok alt bölümünde kalça, bacaklar, uyluk ve cilt altında toplanmaktadır (43).

IDF, 2005 yılında metabolik sendrom (MS)'un tanımını yaparken, santral obeziteyi MS teşhisinin olmazsa olmazı olarak belirtmiş ve ilave olarak santral obezite teşhisinde popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasının gerekli olduğunu bildirmiştir. IDF, bu verileri olmayan toplumlarda yaşam tarzı ve coğrafi özellikleri en yakın olan bölgeye özgü rakamların dikkate alınmasını önermektedir. Bu durumda, Türk toplumunda Avrupa için saptanmış bel çevresi rakamları; erkek için ≥ 94 cm, kadın için ≥ 80 cm baz alınmalıdır (45).

Obezitenin tek başına çeşitli sağlık sorunlarına yol açtığı bilinmekle birlikte, mevcut birçok sağlık sorunu ve hastalığı da ağırlaştırabilir. Özellikle HT, DM, koroner arter hastalığı gelişimi ve pek çok malignitenin artmış insidansından sorumludur. Ayrıca obezite, uyku apnesi, solunum problemleri, osteoartrit, safra kesesi hastalıkları, inme ve bunun gibi sağlık sorunlarıyla ilgili morbiditeyi artıran bir hastalık olarak kabul edilmektedir (46). Günümüzde obezite sigaradan sonra, önlenebilir ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (45).

2.3.2. Obezite epidemiyolojisi

Obezite tüm dünyada ve ülkemizde artan sıklığı ve eşlik eden hastalıkları nedeniyle ulusal bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Türkiye'de ilk popülasyon bazlı çalışma 1990'da yapılmış ve rastgele seçilen 59 ilde 20 yaş üstü bireylerde obezite prevalansı erkeklerde %12,5, kadınlarda %32 (ortalama %18,5) olarak bulunmuştur (47). Aynı popülasyon 10 yıl

boyunca takip edilip yeniden değerlendirildiğinde obezite sıklığı 30 yaş üstü erkeklerde %11,3, kadınlarda %32,6 (ortalama %21,9) olarak bulunmuş ve %17,7'lik bir artış olduğu tespit edilmiştir (47).

Gelişmiş ülkelerde toplumun %25'i obez, %25 fazla kilolu ve %25'i de normal kilolu fakat genetik olarak obeziteye eğilimli kabul edilmektedir. Bahsi geçen son grup, yaşam tarzına dikkat eden, diyet ve egzersize dikkat etmediği zaman çok kolay kilo alarak obez veya fazla kilolu sınıfına geçişi olan kişilerdir. Bu bireylerde genetik altyapı nedeniyle metabolik mekanizmalar obezlerdeki benzerdir ve bu grubu tanımlamak için son yıllarda "metabolik obez" terimi kullanılmaktadır. Öte yandan araştırmacılar tarafından kilolu, hatta hafif obez sınıfta olup da metabolik açıdan tümüyle normal olan bir grup olduğu bildirilmektedir. Bu grupta yer alan bireyler için de "sağlıklı obez" terimi kullanılmaktadır (45).

Obezite günümüzde küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünyada hem gelişmekte olan ülkelerde hem de gelişmiş ülkelerde obezite sıklığı giderek artmaktadır. DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'da 6 farklı bölgede obezite prevalansını belirlemek amacıyla yürütülen ve 12 yıl devam eden MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CARDIOvascular disease) çalışmasında prevalansta 10 senede %10-30 oranında bir artış olduğu saptanmıştır (48).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), yaş gruplarında ve etnik gruplarda farklılıklar olmakla birlikte 1991'den 1999 yılına kadar obezite prevalansı %50-70 oranında artmıştır. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES III)'nde, ABD'nde 20 yaşın üzerinde bulunan genel nüfusun %54,9'unun aşırı kilolu, %22,5'inin obez olduğu ortaya konmuştur. ABD'de yeni yapılan tahminler ise, nüfusun %30'u obez ve 2030 yılında birçok bölgede obezite sıklığının %50'ye varacağı yönündedir. Diğer gelişmiş ülkelerde de durum çok farklı değildir ve rakamlar ABD'yi yakından izlemektedir (45).

Türkiye'de ise obezite prevalansı bakımında gelişmiş batı ülkelerine benzer sonuçlar elde edilmektedir. Hatta son yapılan çalışmalarda Ortadoğu rakamlarına yaklaştığı görülmektedir. Türk erişkin toplumuna bakıldığında obezite prevalansı, özellikle kadınlarda %30 gibi yüksek oranlara ulaşmıştır (45).

1997-98 yılları arasında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin katıldığı TURDEP-I çalışmasında; kadınlarda %29, erkeklerde %13, genelde %22 seviyesinde obezite prevalansı olduğu saptanmıştır. Obezite sıklığının 30'lu yaşlarda artmaya başladığı ve 45-65 yaşları arasında pik yaptığı tespit edilmiştir. Obezite prevalansı kentsel bölgede %23,8 iken kırsal bölgede %19,6 olarak saptanmıştır. Ülke geneline bakıldığında Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görece daha az obeziteye rastlanmıştır (49).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında 1990'dan 2000 yılına kadar ülkemizde obezite prevalansının, erkeklerde %75, kadınlarda %36 oranında arttığı, 2000 senesinde ise obezite prevalansının erişkin erkeklerde %21,1, kadınlarda %43 olduğu bildirilmiştir (46).

Yaklaşık 25000 kişinin katıldığı TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması) araştırmasında ise obezite (BKİ >30 kg/m²) prevalansı, erkeklerde %21,5, kadınlarda %36 ve genel toplumda %25 olarak saptanmıştır(45).

TURDEP-I çalışmasından 12 sene sonra, aynı merkezlerde 26500 erişkin ile yapılan TURDEP-II çalışmasında, erkeklerde obezite sıklığı %27, kadınlarda %44 ve genel toplumda ise %35 olarak bulunmuştur. TURDEP II sonuçları, TURDEP I popülasyonunun cinsiyet ve yaş grubu dağılımlarına göre düzenlendiğinde, erişkin Türk toplumunda standardize obezite prevalansı 1998 yılında %22,3 iken %40 artarak 2010 yılında %31,2'ye ulaştığı saptanmıştır. Buna göre son 12 yılda erkeklerde obezitenin %107, kadınlarda ise %34 oranında arttığı görülmektedir. Obezite, hem erkeklerde hem de kadınlarda 20-24 yaş grubundan sonra 50-54 yaş grubuna kadar devamlı artış göstermekte, bu yaştan itibaren ise ileri yaşlara kadar azalma eğilimi göstermektedir (1).

2.3.3. Obezite nedenleri

Obeziteye neden olan faktörler tam olarak açıklanamamakla birlikte aşırı ve yanlış beslenme ile fiziksel aktivite azlığı en önemli obezite nedenleri olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra yaş, cinsiyet, genetik, nörolojik, çevresel, fizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, sosyokültürel etkenlerin obezite gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (50). Bu bağlamda obezite gelişiminin multifaktöriyel bir olay olduğu söylenebilir.

2.3.3.1. Merkezi Sinir Sistemi ile İlgili Nedenler

Beyinde iştah merkezleri hipotalamustadır. Tokluk merkezi ventromedial hipotalamusta, iştah merkezi ise ventrolateral hipotalamusta bulunur. Tokluk merkezi, yakınında yer alan iştah merkezi üzerine inhibitör etkilidir. İnhibitör merkez olan ventromedial merkezin zedelenmesi sonucu diğer merkez serbest kalır, oburlukla beraber hipotalamik obezite oluşumuna neden olur. Ventromedial hipotalamusun tümör, travma ya da enfeksiyonu hipotalamik obeziteye neden olur. Ayrıca insanlarda beyin tümörü, menenjit, meningoensefalit ve kafa travmaları sonucu oluşan obezite bildirilmiştir (51).

Beslenmenin temel mekaniği, beyin sapında bulunan merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Çiğneme, yutma gibi davranışlar, beynin hipotalamusun altından ve mezensefalonun üzerinden kesilmesi durumunda etkilenmez. İştahı etkileyen diğer merkezler hipokampusla ilişkili olan amigdala ve prefrontal kortektir. Amigdalanın bazı alanlarının lezyonları beslenmeyi artırır, bazı alanlarının lezyonları ise beslenmeyi azaltır. Ayrıca amigdala üzerinde bazı alanların uyarılması, beslenme mekaniğini kolaylaştırır. Amigdalanın iki yanlı harabiyetine bağlı en önemli etki, besinlerin seçimi konusunda ortaya çıkan sorunlardır. Başka bir ifadeyle, amigdala harabiyetine maruz kalan hayvanlar, belki insanlar da, yediği besin çeşidini ve kalitesini ayıramayabilirler (52).

2.3.3.2. Genetik Nedenler

Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin genetik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Aşırı kilolu ebeveynlerin çocuklarında aşırı kilolu olma eğilimi gözlenmektedir. Bu durumun çocuklar biyolojik ebeveynlerinden uzakta yetiştirildiklerinde de görülmesi obezitenin genetik faktörlerden etkilendiğini kanıtlamaktadır (52).

Bununla birlikte genetik faktörler özel çevresel faktörler söz konusu olduğunda etkinliğini gösterir ve bu şekilde fenotipik sonuçlar ortaya çıkar (52). Farklı genlerin oluşturduğu yatkınlık ve ilaveten çevresel faktörlerin de dahil olmasıyla kompleks bir hastalık olan obezite meydana gelmektedir.

Evlat edinilmiş çocuklar ve ikizlerle yapılan araştırmalarda obezite geçişi çekirdek ailede %30-50, evlat edinilmiş çocuklarda %10-30 ve ikizlerde ise %50-80 olduğu

saptanmıştır. Obezite etiyolojisindeki en önemli etmenlerden birisi ebeveynlerdeki obezite varlığıdır. Ebeveynlerinden her ikisi de obez olan çocuklarda obezite görülme sıklığı %80, ebeveynlerinden sadece birisi obez olanlarda %40, iki ebeveyni de obez olmayanlarda %7 olarak tespit edilmiştir (53).

2.3.3.3. Endokrin Nedenler

Cushing Sendromu, hipotiroidizm, insülinoma, kraniyofaringiyoma, polikistik over sendromu, erkek hipogonadizmi, büyüme hormonu eksikliği, hipofiz yetmezliği obeziteye yol açan endokrin nedenler arasındadır (45).

2.3.3.4. Beslenme, Egzersiz ve Çevresel Faktörler

Diyet bileşenleri obezite için önemli bir etyolojik faktördür. Yüksek yağlı beslenenler, sukroz ihtiva eden içecekleri ve fast-food tipi besinleri tüketenlerde ihtiyaçtan fazla enerji alımı olur ve bu fazla enerji yağ şeklinde depo edilir. İntrauterin dönemden itibaren bebeğin beslenme şekli, hayatın daha sonraki dönemlerindeki beslenme alışkanlığını etkilemektedir. Süt çocukluğu dönemindeki dengesiz ve yapay beslenme obezite riskini arttırmaktadır. Anne sütüyle beslenme ise obeziteye karşı koruyucu özelliğindedir (51).

Öğün sıklığı ve düzeni de beslenme şekli kadar önemlidir. Öğün sayısı günde üç veya daha fazla olup öğünlerini düzenli tüketen bireylerde, öğün sayısı günde bir veya iki kez olan ve düzensiz beslenen bireylerden daha az sıklıkta obezite görülmektedir. Günümüzde çevremiz limitsiz şekilde kolay elde edilebilen, ucuz, lezzetli ve enerjiden zengin gıdalarla dolu olup bu duruma düşük fiziksel aktiviteli yaşam tarzı da eklenince yüksek enerji alımına, düşük enerji kullanımına yol açar. Pozitif enerji balansı beden kitlesini arttırmaktadır. Obez bireylerin fazla yeme isteğinin, aile çevresinden öğrenilen bir alışkanlık olabileceği düşünülmektedir. Fiziksel etkinlik eksikliği, bilgisayar başında fazla zaman geçirme, aşırı televizyon seyretme gibi kişiyi hareketsiz kılan çoğu alışkanlık da genellikle aile yaşamı ile ilişkilidir (51). Obez ailelerce evlat edinilmiş çocuklarda da obezitenin oldukça sık görülmesi, aile çevresinin etkisini gösteren bir bulgudur (54).

Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinde çok önemli bir faktördür. Modern toplumlarda daha az enerji ile işlerin yürütülebilme imkanı, beden kullanmadığı enerjiyi

yağ olarak biriktirmesine yol açar. Yapılan bir araştırmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk oranının %67,5 olarak tespit edilmesi, fiziksel inaktivitenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalara göre erkeklerde kilo fazlalığına en sık sedanter hayat yaşayanlarda rastlanmaktadır (53).

2.3.3.5. İlaçlar ve Sigara

Kilo artışı, yaygın kullanılan pek çok ilacın sık fakat çoğunlukla gözden kaçan bir yan etkisi şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Obeziteye yol açan başlıca ilaçlar şunlardır:

Antidepresanlar: Amitriptilin, nortriptilin, mirtazapin, SSRI'lar, imipramin, fenelzin

Duygudurum düzenleyicileri: Lityum, karbamazepin, valproik asit

Antipsikotikler: Klorpromazin, klozapin, olanzapin, flufenazin, risperidon vs.

Antidiyabetikler: İnsülin preparatları, sülfonilüreler, glitazonlar

Glukortikoidler

Beta blokerler: Selektif olmayanlar (örn: propranolol)

Seks hormonları: Yüksek doz östrojen, tamoksifen, megestrol asetat

Diğerleri: Bazı antineoplastik ilaçlar

Sigara kullanımı ve bırakılması ile obezitenin bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Sigara bırakılınca iştahta artış gözlenir. Sigara etkisi ile TSH aktivitesi ve metabolizması artar. Sigara bırakıldığında ise bu etkiler geri dönüşlüdür. Sigara içen kişilerde tiroid aktivitesindeki bu artış enerji kullanımının artmasına, bu şekilde obeziteden korunmaya katkıda bulunabilir. Bununla birlikte sigara içmenin bir kilo verme yöntemi olmadığını bilinmesi gerekir. Öte yandan psikodinamik açıdan sigara bağımlılığı olanlarda bağımlılık, güvensizlik, güçsüzlük, yetersizlik, edilgenlik duyguları ile “oralite”, utangaçlık, çekingenlik, suçluluk ve günahkarlık duyguları ile de “ödipal” özelliklerin daha çok olduğu bilinmektedir.

Bu sebeple sigarayı bırakan bireylerin oral doyum amacıyla sigara içmek yerine besin (özellikle kalorisi yüksek besinler) almaları obeziteye neden olabilir (51).

2.3.4. Obezite ile ilişkili sağlık sorunları

Metabolik ve hormonal

- Metabolik sendrom
- Tip 2 diabetes mellitus
- Hipertansiyon
- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
- Dislipidemi
- Gut

Kardiyovasküler Sistem

- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Konjestif kalp yetmezliği
- Tromboembolik hastalık

Solunum Sistemi

- Uyku apne sendromu
- Obezite-hipoventilasyon sendromu

Sindirim Sistemi

- Karaciğer hastalığı
- Safra kesesi hastalıkları

İmmün sistem disfonksiyonu

Kanser

- Meme
- Dişi üreme: serviks, endometrium, over
- Kolon
- Safra kesesi
- Prostat
- Böbrek

Obezite ile ilişkisi olan ve cerrahi tedavi gerektiren hastalıklar; ürolityazis, tromboembolizm, osteoartrit, variköz venler, özofajit, kolelityazis, karın duvarı hernisi, hiatus hernisi, memenin fibroadenomu, uterus fibromu, sezeryan, ovaryan kistler ve stres üriner inkontinans şeklinde sıralanabilir (55).

2.4. HAPTOGLOBİN

Haptoglobin (Hp) hemoglobini (Hb) geriye dönüşümsüz olarak bağlayan bir alfa 2 glikoproteindir. Hp karaciğerden sentezlenir ve Hb'deki ($\alpha\beta$)₂ konfigürasyonuna benzer, iki çiftin disülfür bağları ile bağlandığı dört peptit zincirinden oluşur. Her bir Hp 1 monomeri iki Hb $\alpha\beta$ dimerini veya bir intakt Hb molekülünün eşdeğerini bağlar; Hp β zincirini Hb ise α zincirini bağlar (56).

Dünyada ve ülkemizde Hp polimorfizmi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalar başlıca, popülasyon genetiği açısından değişik coğrafya ve toplumlarda gen sıklığını saptamak, Hb metabolizmasındaki rolünü ortaya koymak, Hp'nin aynı zamanda akut faz proteini ve immun düzenleyici bir protein olması nedeniyle değişik hastalıklarla olan ilişkisini saptamak üzere yapılmıştır (57).

Ekstrasellüler hemoliz sırasında, Hb eritrositlerden salınır ve serbest Hb dimerleri hemen bütünüyle Hp'e bağlanır. Hp-Hb kompleksi Hb ve onun demirinin renal kaybını önlemek veya büyük oranda azaltmak için yeterince büyüktür. Kompleksler hepatik Kuppfer hücreleri tarafından hızla alınır, proteinleri yıkılır, demir ve aminoasitler tekrar kullanılır. Ayrıca, Hp-Hb kompleksleri lokal inflamatuvar sürecin kontrolünde önemli olabilir. Hp-Hb kompleksi fagositoz ve öldürme sırasında inflamatuvar alanda polimorfonükleer lökositlerden salınan peroksidleri hidrolize eden güçlü bir peroksidazdır. Hp aynı zamanda E. coli gibi

demir gerektiren bakteriler için doğal bir bakteriostatik ajandır, bu organizmaların Hb demirini kullanmalarını önler.

Hem α hem β zincirinin genetik varyantları vardır; en yaygın bilinen polimorfizm ilki ile ilgilidir. α_2 zinciri α_1 zincirinin 2 katı büyüklüğündedir ve yüksek molekül ağırlıklı Hp polimer moleküllerinin oluşumu ile sonuçlanır (56).

Haptoglobin güçlü Hb bağlama potansiyeli olan bir akut faz proteindir(58,59). Travma, enfeksiyon ve malign proliferasyon gibi durumlarda nonspesifik olarak proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile sentezi ve salınımı uyarılır. Farelerde başta karaciğer olmak üzere, intestinal epitel hücreleri, beyin, dalak, sertoli hücreleri, deri ve böbrekte sentezlendiği gösterilmiştir (60).

İnflamasyon durumunda, başta makrofaj havuzunun %70'ini oluşturan kuppfer hücreleri, diğer doku makrofajları, endotel hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinler, parakrin ve endokrin etkiyle kendilerine özgü reseptörleri ve ikinci habercileri kullanarak hepatositlerde akut faz reaktanlarının sentezini başlatırlar. IL-1 (İnterlokün-1) ve TNF (Tümör Nekrozis Faktör) alfa etkisi ile sentezlenen akut faz reaktanları tip1, IL-6 aracılığı ile sentezlenenler tip 2 akut faz reaktanları olarak sınıflandırılmıştır. Haptoglobin, IL-6 aracılığı ile sentezlenip tip 2 akut faz reaktanları olarak belirlenmiştir. Tip-2 akut faz reaktanlarının yanıtında glukokortikoidlerin etkisi olduğu ve ayrıca her iki grup akut faz reaktanları için tüm proinflamatuvar sitokinlerin dolaylı etkileri gösterilmiştir (61-62).

Akciğer ve böbrek gibi dokularda normal süreçte sentezlenmediği halde inflamasyon durumunda Hp sentezinin olduğu saptanmıştır. Haptoglobin seviyesi düşük kişilerde, solunum yollarında allerji ve bronşial astım sıklığının arttığı gösterilmiştir (60).

Sonuç olarak Hp, hemoglobini bağlayarak başta böbrek olmak üzere pek çok dokuyu normal zamanlarda ve inflamasyon durumunda hemoglobinin toksik etkilerinden korumaktadır. Bunun dışında inflamasyonda, reseptör-ligand yoluyla aktive olan immün sistemde önemli bir doğal antagonisttir. İmmün süreçte daha çok antiinflamatuvar rol oynar (63).

Haptoglobin, alfa zincirindeki farklı yapılanmalardan dolayı polimorfizm gösteren bir glikoproteindir. Sık rastlanılan Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2 şeklinde 3 alt tipi bulunur. Fenotiplerin farklı molekül yapıları, Hb metabolizması ve immün sistemde her birinin farklı derecede etkinlik göstermesine neden olur (63). Hp 1-1 hb bağlama kapasitesi en yüksek, Hp 2-1 orta, Hp 2-2 en düşük bulunmuştur (64). Hp 2-2'nin hemoglobini daha düşük oranda bağlaması bu fenotipi bulunduran kişilerde, oksidatif endotel hasarı sonucunda, erken ateroskleroz, miyokard infarktüsü, reperfüzyon hasarı, HIV replikasyonunun ve hastalığın mortalite yüksekliği; vitamin C'nin antioksidan olarak daha çok kullanılması ve eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (65). Diyabette hiperglisemi ve düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonu sonucu ateroskleroz oluşmakta, Hp 1-1'in yüksek Hb bağlama afinitesinden dolayı serbest hemoglobine bağlı düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonu engellenerek, aterosklerozun oluşumu ve diyabetik nefropati Hp 2-2'ye göre nispeten engellenmektedir. Ayrıca daha büyük olan Hp 2-2 damar duvarına difüze olamamakta ve burada serbest hemoglobinin oksidatif hasarına engel olamamaktadır (66).

Hp düzeyi kortikosteroid hormonlar ve birçok nonsteroid anti-inflamatuar ilaç ile artar. Hp zayıf ve geç reaksiyon veren bir akut faz reaktanıdır. Hp düzeyleri nefrotik sendrom gibi selektif protein kaybettiren sendromlarda artar. Hp azalması genellikle hemolizin en duyarlı laboratuvar göstergelerinden biridir. Östrojenler Hp sentezini azaltır. Akut viral hepatit veya siroz gibi akut ve kronik hepatosellüler hastalıkların çoğu Hp düzeyindeki azalma ile ilişkilidir. Genetik yokluk (ahaptoglobinemi) ve hipohaptoglobinemi, özellikle Afrika kökenli bireylerde olmak üzere, birçok toplumda rapor edilmiştir (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 27.12.2016 tarih ve 2016-554 sayılı izni ile yapılmıştır. 1 Şubat 2017 ve 31 Mayıs 2017 tarihleri arasında İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş üstü 4 hasta grubu çalışmaya alınmıştır: 1. Diyabetikler 2. Normoglisemik obezler 3. Bozulmuş açlık glukozu olan obezler 4. KBY tanısı olan hastalar. Östrojen kullananlar, hepatoselüler hastalığı olanlar, nefrotik sendromlu hastalar ve aktif enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma periyodu boyunca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran toplam 140 hastadan açlık glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol (TK), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), trigliserit, C-reaktif protein (CRP), vitamin D, sistatin C, hemogram parametreleri, tam idrar tetkiki ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı çalışıldı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak BKİ hesaplandı.

Kan Numuneleri sabah 08:00-11:30 saatleri arasında antekübital venden, Becton Dickinson firmasına ait jel ayırıcı biyokimya tüpüne alınmıştır. Pıhtılaşmayı takiben 4000 g'de 8 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Sistatin C için numune ayırma tüplerine porsiyonlanan serum, çalışma yapılincaya kadar -80 derecede saklandı. İdrar numuneleri spot idrar numunesi olarak alındı. 2000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. İdrar numune ayırma tüplerine porsiyonlanarak çalışma yapılincaya kadar -80 C derecede saklandı.

Hemogram analizi EDTA içeren tüplerde otomatik Kan Sayım Cihazı cihazında MAPSS laser ölçüm tekniği ve LED Flow Cell teknolojisi kullanılarak çalışıldı. (Cell Dyn Sapphire Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois USA). Serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, kalsiyum, fosfor, TK, LDL, HDL, trigliserit ölçümleri Roche diagnostik firmasının Cobas 8000 otoanalizöründe, Roche diagnostik firması test kitleri kullanılarak fotometrik metotla, sodyum ve potasyum testleri ise iyon selektif elektotlar kullanılarak direkt İSE metodu ile rutin çalışma içinde ölçüldü. (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı test ölçümleri Roche Cobas 6000 otoanalizöründe yapıldı. İdrar analizi Iris IQ200 tam otomatik idrar analizöründe yapıldı.

(Beckman Coulter, Inc. Diagnostics Division Headquarters, , Brea CA, USA) Haptoglobüni testi için Çalışma öncesi porsiyonlanan idrar numuneleri tam olarak çözüldükten sonra aynı gün içinde İdrar haptoglobin ölçümü ELİSA metod ile ölçüldü. (Elabsience Biotechnology Co. Houston, Texas, USA) Aynı numuneden eşzamanlı olarak idrar kreatinin ölçümü yapılarak haptoglobulin/kreatinin oranı hesaplandı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

	DM Grubu n:62		Obez Grubu n:37		BAG Grubu n:19		KBY Grubu n:22		p	
Yaş	55,13±8,58		46,11±11,38		53,53±8,55		64,77±12,57		0,0001	
Cinsiyet	Erkek	19	30,65%	5	13,51%	3	15,79%	11	50,00%	0,012
	Kadın	43	69,35%	32	86,49%	16	84,21%	11	50,00%	
Boy	160,19±9,6		160,51±7,53		153,79±6,55		166,18±8,87		0,0001	
Kilo	86,42±17,33		92,14±13,34		85,57±13,93		78,05±11,5		0,009	
BKİ	33,86±7,25		36,04±4,62		36,26±5,87		28,34±4,71		0,0001	
VİS YAĞ	12,05±3,67		11,65±3,15		11,58±3,31		11,32±2,48		0,813	
TİT-Protein	Negatif	55	88,71%	36	97,30%	17	89,47%	7	31,82%	0,0001
	Eser	0	0,00%	0	0,00%	2	10,53%	0	0,00%	
	Pozitif (+)	4	6,45%	1	2,70%	0	0,00%	8	36,36%	
	Pozitif (++)	3	4,84%	0	0,00%	0	0,00%	7	31,82%	

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Yaş	Boy	Kilo	BKİ
DM Grubu / Obez Grubu	0,0001	0,998	0,267	0,317
DM Grubu / BAG Grubu	0,930	0,027	0,997	0,439
DM Grubu / KBY Grubu	0,001	0,029	0,119	0,002
Obez Grubu / BAG Grubu	0,049	0,032	0,416	0,999
Obez Grubu / KBY Grubu	0,0001	0,074	0,004	0,0001
BAG Grubu / KBY Grubu	0,003	0,0001	0,386	0,0001

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). KBY grubunun yaş ortalaması DM, obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$, $p=0,003$). BAG grubunun yaş ortalaması obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,049$), DM grubunun yaş ortalaması Obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), DM ve BAG grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,930$).

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,012$). KBY grubunda kadın varlığı DM, Obez ve BAG gruplarından derecede düşük bulunmuştur.

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının BKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). KBY grubunun BKİ ortalaması DM, Obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$, $p=0,002$), diğer

grupların BKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının TİT-Protein pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). KBY grubunda TİT-Protein pozitifliği varlığı DM, Obez ve BAG gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

	DM Grubu n:62	Obez Grubu n:37	BAG Grubu n:19	KBY Grubu n:22	p
AKŞ	206,87±82,87	93,54±5,06	104,47±8,97	127,23±49,26	0,0001
HBA1C	8,93±2,24	5,62±0,27	5,95±0,27	7,47±1,88	0,0001
Üre	28,56±7,37	25,84±5,41	26,84±7,27	91,23±45,47	0,0001
Kreatinin	0,72±0,14	0,7±0,11	0,65±0,11	2,52±1,51	0,0001
GFR	97,2±11,54	103,19±14,04	102,14±9,9	32,84±19,05	0,0001
AST	22,34±11,4	19,51±5,77	21,79±18,42	17,86±12,04	0,381
ALT	25,9±15,58	19,86±10,65	23±25,42	17,05±8,63	0,079
NA	139,48±3,51	141,95±3,05	140,68±2,54	139,95±4,1	0,106
K	4,59±0,36	4,6±0,34	4,5±0,35	4,72±0,63	0,377
CA	9,69±0,46	9,51±0,38	9,54±0,35	9,45±0,47	0,058
P	3,52±0,49	3,53±0,71	3,37±0,54	3,95±0,81	0,013
Ürik Asit	4,2±1,08	4,1±1,21	4,48±1,06	7,1±1,93	0,0001

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	AKŞ	HBA1C	Üre	Kreatinin
DM Grubu / Obez Grubu	0,0001	0,0001	0,899	0,997
DM Grubu / BAG Grubu	0,0001	0,0001	0,986	0,959
DM Grubu / KBY Grubu	0,0001	0,003	0,0001	0,0001
Obez Grubu / BAG Grubu	0,913	0,904	0,998	0,990
Obez Grubu / KBY Grubu	0,151	0,0001	0,0001	0,0001
BAG Grubu / KBY Grubu	0,607	0,023	0,0001	0,0001

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	GFR	P	Ürik Asit
DM Grubu / Obez Grubu	0,145	0,999	0,984
DM Grubu / BAG Grubu	0,502	0,787	0,829
DM Grubu / KBY Grubu	0,0001	0,026	0,0001
Obez Grubu / BAG Grubu	0,993	0,799	0,716
Obez Grubu / KBY Grubu	0,0001	0,044	0,0001
BAG Grubu / KBY Grubu	0,0001	0,015	0,0001

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının AKŞ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). DM grubunun AKŞ ortalaması KBY, Obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), diğer

grupların AKŞ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının HBA1C ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). DM grubunun HBA1C ortalaması KBY, Obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$, $p=0,003$), KBY grubunun HBA1C ortalaması Obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$, $p=0,023$), diğer grupların HBA1C ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). KBY grubunun kreatinin ortalaması DM, Obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), diğer grupların kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının GFR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). KBY grubunun GFR ortalaması DM, Obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), diğer grupların GFR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,381$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,079$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının Na ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,106$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,377$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının Ca ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,058$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının P ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,013$). KBY grubunun P ortalaması DM, Obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,026$, $p=0,044$, $p=0,015$), diğer grupların P ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

	DM Grubu n:62	Obez Grubu n:37	BAG Grubu n:19	KBY Grubu n:22	P
TG	217,66±187,48	169,54±158,81	220,32±126,83	156,45±65,07	0,267
TK	210,74±44,43	199,73±32,22	220,84±30,74	192,73±54,56	0,106
HDL	48,56±14,15	51,76±14,26	48,95±9,04	44,45±10,12	0,231
LDL	131,29±41,75	118,76±31,99	146,89±27,19	119,36±47,34	0,056
WBC	8,68±2,4	7,55±1,66	8,44±2,06	8,78±2,46	0,072
HB	13,82±1,92	13,25±1,61	13,65±0,97	12,43±1,83	0,012
HCT	41,43±4,68	39,84±3,7	38,52±9,39	37,07±5,02	0,008
PLT	264,05±65,31	266,92±55,46	286,68±110,92	240,68±71,58	0,237

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	HB	HCT
DM Grubu / Obez Grubu	0,383	0,485
DM Grubu / BAG Grubu	0,981	0,169
DM Grubu / KBY Grubu	0,008	0,008
Obez Grubu / BAG Grubu	0,843	0,820
Obez Grubu / KBY Grubu	0,296	0,230
BAG Grubu / KBY Grubu	0,113	0,828

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının TG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,267$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının TK ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,106$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının HDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,231$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,056$).

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının WBC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,072$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,012$). KBY grubunun HB ortalaması DM grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,008$), diğer grupların HB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının PLT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,237$).

	DM Grubu n:62	Obez Grubu n:37	BAG Grubu n:19	KBY Grubu n:22	p	
	Ort.±SS	7,1±7,59	5,65±5,17	4,53±3,74	10,05±10,99	
CRP	Median (IQR)	(2,47-9,11)	(2,43-6,65)	(2,3-6,2)	4,4 (3-14,75)	0,446
	Ort.±SS	16,02±13,78	15,35±8,17	15,26±12,3	17,91±9,16	
D VİT	Median (IQR)	(6,75-19,5)	(9-21)	(5-21)	(10,75-26,5)	0,355
	Ort.±SS	64,65±143,31	20,04±27,49	21,66±25,92	586,01±823,99	
Mikroalbumin/ Kreatinin(MKO)	Median (IQR)	(7,05-46,43)	(4,25-25)	(7,8-22,4)	(39,95-867,85)	0,0001
	Ort.±SS	152,5±542,52	428,3±1130,53	373,96±1258,47	34,8±51,76	
Haptoglobinüri ng /mg kreatinin(HKO)	Median (IQR)	(2,68-72,38)	(6,44-231,48)	(1,18-21,36)	(4,67-29,93)	0,072
	Ort.±SS	0,98±0,22	0,98±0,18	1±0,14	2,77±1,13	
Serum sistatin c (mg/L)	Median (IQR)	(0,82-1,107)	(0,86-1,08)	(0,91-1,11)	(1,8-3,81)	0,0001

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	MKO	Haptoglobinüri kreatinin	Serum sistatin c
DM Grubu / Obez Grubu	0,005	0,198	0,834
DM Grubu / BAG Grubu	0,318	0,099	0,448
DM Grubu / KBY Grubu	0,0001	0,826	0,0001
Obez Grubu / BAG Grubu	0,180	0,013	0,533
Obez Grubu / KBY Grubu	0,0001	0,167	0,0001
BAG Grubu / KBY Grubu	0,0001	0,064	0,0001

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının MKO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). KBY grubunun MKO ortalaması DM, Obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), DM grubunun MKO ortalaması Obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,05), diğer grupların MKO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının Haptoglobinüri ng /mg kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,072).

DM, Obez, BAG ve KBY gruplarının Serum sistatin c (mg/L değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). KBY grubunun Serum sistatin c (mg/L ortalaması DM, Obez ve BAG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), diğer grupların Serum sistatin c (mg/L değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

DM Grubu		HKO
MKO	r	0,319
	p	0,011

DM Grubu Haptoglobunüri ng /mg kreatinin değerleri ile MKO değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=0,319 p=0,011).

Obez Grubu		HKO
MKO	r	-0,074
	p	0,662

Obez Grubu HKO değerleri ile MKO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p>0,05).

BAG Grubu		HKO
MKO	r	0,234
	p	0,335

BAG Grubu HKO değerleri ile MKO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p>0,05).

KBY Grubu		HKO
MKO	r	-0,126
	p	0,586

KBY Grubu HKO değerleri ile MKO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Diyabetik nefropati (DN) sıklıkla tip 1 DM ve bazen tip 2 DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. DN, persistan albuminüri (üriner albümin atılımı hızı >300 mg/dl ve 3-6 ay içinde en az 2 ölçümle saptanmış olmalı), progresif GFR düşüşü ve hipertansiyon özelliklerinden birini ya da daha fazlasını içeren klinik bir sendromdur. DN gelişimi 10-20 yıllık bir periyotta gerçekleşir. Mikroalbuminüri ile başlar ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler. Ancak mikroalbuminürisi olan tüm diyabetiklerde SDBY gelişmez ve bu hastaların yaklaşık %30'u yeniden normoalbuminürik olabilir (67,70).

Tüm dünyada diyaliz hasta yükü 1990-1991 yılları arasında 12.7 milyon iken 1998-1999 yılları arasında 23.6 milyona yükselmiş olup bu sayı halen artmaktadır. Hem tip 1 ve tip 2 DM SDBY'ne ilerlemekle birlikte yüksek prevalansı nedeniyle tip 2 DM daha sık bir neden olarak görülmektedir (68).

Mikroalbuminüri, tip 1 ve tip 2 DM'ta hem nefropati riskini, hem de kardiyovasküler hastalık riskini öngören erken bir indikatör olarak bilinmektedir (67,68). İdeal olarak glomerüllerde az miktarda albümin filtrelenir ve tübüllerde neredeyse tamamı yeniden emilir. Bu nedenle üriner albümin ekskresyonu (UAE) hem glomerülopati hem tübülopatiler için anlamlı bir biyobelirteç kabul edilmiştir (67).

Çalışmalar göstermiştir ki; mikroalbuminüri sadece DN ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olmayıp, genel popülasyonda da risk oluşturmaktadır (68). Ayrıca mikroalbuminüri diyabetiklerde sadece DN riskini öngörmekle kalmayıp mortalite açısından da önemli bir belirteçtir (68). ADA, mikroalbuminürinin erken tedavisi DN ilerlemesini geciktireceğinden, diyabetiklerde mikroalbuminürinin erken saptanması gerektiğini vurgulamıştır. Çalışmalarda mikroalbuminüri gelişimi için multipl risk faktörleri belirtilmiş olup bunlar; kötü glisemik kontrol, diyabet süresinin uzunluğu, erkek cinsiyet ve kreatinin yüksekliğidir (68).

Albuminüri, DN'nin önemli bir komponenti olması nedeniyle, değişik derecelerdeki UAE'nun tanımlanması önemlidir. Normoalbuminüri UAE<30 mg/gün ya da <20 nanogr/dk iken, mikroalbuminüri UAE 30-300 mg/gün, 20-200 nanogr/dk, makroalbuminüri UAE>300 mg/dl ya da 200 nanogr/dk olarak tanımlanmıştır (67).

Mikroalbuminüri DN gelişimini erken tespit etmede altın standart olarak bilirse de DN riskini kesin öngörmede birtakım kısıtlılıkları mevcuttur (67,70). Mikroalbuminürinin DN riskini saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle tek başına diyabetik böbrek hastalığının bir aşaması olarak görülememektedir. Mikroalbuminüride spontan remisyon artık yaygın şekilde bildirilmektedir. Ayrıca, %10 hastada mikroalbuminüri gelişmeden önce DN saptanabilir. Yapılan çalışmalarda mikroalbuminürinin DN saptamadaki pozitif prediktif değeri %43 iken, negatif prediktif değeri %77 olarak belirlenmiştir (40). Dahası, gözlemsel çalışmalarda albuminüri düzeyinin daha düşük olması daha yavaş bir GFR düşüşü ile ilişkili olsa da bu ilişki geniş araştırmalarda sağlam bir şekilde gösterilememiştir (70). Bu paradigma, DN riskini erken dönemde ve yeterli tespit edebilecek ve aynı zamanda olası SDBY'ni önleyecek yeni farklı biyobelirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermiştir (67). Üzerinde çalışılan yeni biyobelirteçler DN değerlendirmesinde potansiyel olarak faydalı olmakla birlikte son datalar halen çoğunun rutin klinik kullanımını olanak vermemektedir. Bununla birlikte yüksek kaliteli ve geniş kapsamlı çalışmalar ile geleneksel “albuminürik yol” dışında yeni yollar ve risk belirteçleri içeren ve böbreğin mikrovasküler hastalığını daha güvenilir şekilde ön görecektir bir biyobelirteç panelinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (67,70).

Son zamanlarda haptoglobin alternatif bir biyobelirteç olarak tanımlandı. Renal fonksiyonlarda erken bozulmayı tahmin etmek için albümin/kreatinin oranı ile haptoglobin/kreatinin oranı bir modele dahil edilerek yapılan bazı çalışmalarda prediktif performansının daha iyi olduğu sonuçları bildirilmiştir. Böylece, nefropati riski taşıyan tip 2 DM hastalarında mikroalbuminüri gelişmeden önce renal hasarı öngörmede haptoglobin/kreatinin oranının yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (67).

Haptoglobin, majör hemoglobin bağlayan proteindir. Haptoglobin-hemoglobin kompleksi heme bağlı oksidatif strese korunmak üzere dolaşımdan uzaklaştırılır. Haptoglobin polimorfizmi birçok inflamatuvar hastalığın prevalansına katkıda bulunur. Oksidatif stres diyabetin vasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynar (40).

Bhensdadia ve arkadaşları, 204 tip 2 diyabetli hastada erken renal böbrek fonksiyon kaybını öngörmede HKO, MKO ile kıyaslandığında HKO daha fazla etki oranına sahip olduğunu göstermiştir (HKO: 2.7, MKO: 2,5). Bu çalışmaya göre tip 2 DM olup makroalbuminüri gelişmeyen hastalarda haptoglobinüri, erken renal fonksiyon kaybını saptamada en önemli prediktör olarak gösterilmiştir (2).

Jin-kuia Yang ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada proliferatif diyabetik retinopati için spesifik olan idrar proteinleri mikroalbuminürik hastalarda çalışılmış ve sonuçta 2 proteom (haptoglobin ve alfa2 makroglobulin) kontrol grubuna göre anlamlı farklı saptanmıştır. Bazal üriner haptoglobin düzeyi >20 mg/dk olanlarda KBY sıklığı daha fazla bulunmuştur. KBY oranı; haptoglobinüri ve mikroalbuminüri olmayan diyabetiklerde %3.2, sadece mikroalbuminürik olanlarda %9.5, sadece haptoglobinüri olanlarda %13.3, hem mikroalbuminüri, hem de haptoglobinüri olanlarda %22.4 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada idrar haptoglobin yüksekliğinin tip 2 DM tanılı hastalardaki böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da tip 2 diyabetik hasta grubunda HKO ile MKO arasında pozitif korelasyon saptandı. Fakat obez ve BAG olan hasta grubunda HKO ile MKO arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Tauseef Ahmad ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan çalışmasında; diyabetin kronik komplikasyonları (retinopati, nöropati, iskemik kalp hastalığı gibi) mikroalbuminürik grupta normoalbuminüriklere göre daha sık bulunmuştur. Aynı zamanda mikroalbuminürisi olanlardaki LDL kolesterol ve TG düzeyleri, normoalbuminürik olanlara göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada mikroalbuminüri sıklığı %31-56 olarak bulunmuş ve HT, kötü glisemik kontrol, nöropati ve retinopati gibi diğer komplikasyonlarla güçlü ilişki tespit edilmiştir (68). Bizim çalışmamızda da ise lipid profili açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Idowu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; albuminürinin şiddeti ve progresyonu ile, daha uzun süreli diyabet, zayıf glisemik kontrol, yüksek HbA1c, TG, TK, HDL ve serum kreatinini arasında belirgin ilişkili saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızda da böbrek yetersizliği olan hasta grubunda MKO'nun diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdik.

Farzanehsadat Minoos ve arkadaşları 2015 yılında obezitenin şiddeti ile (hafif-orta-morbid obez) mikroalbuminüri sıklığı arasında ilişki saptamıştır (71). Bunun dışında, Alex Chang ve arkadaşları obezitenin ve kalori alımının yanısıra sağlıklı yaşam tarzı ve diyet kalitesi ile insidental mikroalbuminüri arasında ilişki olduğunu göstermiştir (72). Nan Du ve arkadaşlarının çalışmasında obezite ve santral obezite, mikroalbuminüri ile ilişkili bulunmuş, ikisi birlikte olduğunda ise bu oran daha yüksek olarak görülmüştür (73). Hyunsuk Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise düşük kardiyovasküler riskli sağlıklı bireylerde BKİ'den

bağımsız olarak viseral adipoz doku ile mikroalbuminürinin ilişkili olduğu saptanmıştır (74). Bizim çalışmamızda ise obez hastalarda MKO düzeyleri, diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri, hasta sayısının yeterli olmaması, hasta popülasyonunun, klinik ve laboratuvar verilerinin heterojen dağılım göstermesi ve çalışmamızın prospektif olmayışıdır. Bu nedenle sadece diyabetik hasta grubunda MKO ile HKO arasında ilişki saptayabilmişken, diğer gruplar arasında bir ilişki saptayamadık.

Sonuç olarak; MKO diyabetik hastalarda sıklıkla kullanılan, kardiyak ve renal komplikasyonları öngören bir belirteçtir. HKO ise aynı hasta grubunda MKO gibi kullanılabilir yeni bir belirteç olarak düşünülebilir. HKO'nun klinik kullanıma girebilmesi için hasta sayısının daha çok olduğu, iyi dizayn edilmiş prospektif çalışmaların gerekliliği kaçınılmazdır.

6. KAYNAKLAR

1. Prof. Dr. İlhan Satman (Çalışma grubu adına) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması). 13 Ekim 2010
2. Bhensdadia NM1, Hunt KJ, Lopes-Virella MF, Michael Tucker J, Mataria MR, Alge JL, Neely BA, Janech MG, Arthur JM; Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) study group: Urine haptoglobin levels predict early renal functional decline in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2013 Jun;83(6):1136-43.
3. Klausen KP1, Parving HH, Scharling H, Jensen JS. 3. Microalbuminuria and obesity: impact on cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Jul;71(1):40-5.
4. Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2017 Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
5. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, volume 34, supplement 1, january 2011
6. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008
7. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns (editors). *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*
8. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation Geneva. 1999
9. Defronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (editors-in chief). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd Edition. Vol. 1. John Wiley and Sons, Ltd., England 2005.
10. ADA. Standarts of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, volume 30, supplement 1, january 2007
11. Hsueh WA, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary diagnosis and management of type 2 diabetes. 2nd Edition. *Handbooks in Health Care Co.*, Pennsylvania, 2005.

12. http://www.merckmanuals.com/professional/endocrine_and_metabolic_disorders/diabetes_mellitus_and_disorders_of_carbohydrate_metabolism/diabetes_mellitus_dm.html
13. DeFronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (editors-in chief). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd Edition. Vol. 2. John Wiley and Sons, Ltd., England 2005.
14. Erdmann E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2006;107:147–53.
15. Caroline Jane Magri, Stephen Fava. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. *European Journal of Internal Medicine* (20): pp. 551–555, 2009.
16. A.O. Phillips and R. Steadman. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histology and Histopathology*, 17: 247-252, 2002.
17. Barry M. Brenner. *Brenner Rector's the Kidney*. 7th Edition. Vol 2. Saunders, 2004.
18. Piero Ruggenenti and Giuseppe Remuzzi. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(12): 1900-1902, 2000.
19. Gábor L. Kovács. Diabetic Nephropathy. *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*. eJIFCC 20/01 2009.
20. Thijs W. Cohen Tervaert, Antien L. Mooyaart, Kerstin Amann, Arthur H. Cohen, H. Terence Cook, Cinthia B. Drachenberg, Franco Ferrario, Agnes B. Fogo, Mark Haas, Emile de Heer, Kensuke Joh, Laure H. Noël, Jai Radhakrishnan, Surya V. Seshan, Ingeborg M. Bajema, and Jan A. Bruijn, on behalf of the Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21: 556-563, 2010.
21. Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, Russo LM. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. *Am J Renal Physiol* 295: F1589-F1600, 2008.
22. Osicka TM, Forbes JM, Thallas V, Brammar GC, Jerums G, Comper WD. Ramipril prevents microtubular changes in proximal tubules from streptozotocin diabetic rats. *Nephrology (Carlton)* 8(4):205-11, 2003.

23. Russo LM, Sandoval RM, Campos SB, Molitoris BA, Comper WD, Brown D. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 20(3):489-94, 2009.
24. Ana M. Blazquez-Medela, Jose M. Lopez-Novoa, Carlos Martinez-Salgado. Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. *Current Diabetes Reviews.* Volume 6, Issue 2, pp.68-87 (20), March 2010.
25. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJL, Goor HV, Oeveren WV, Jong PE, Bilo H, Gansevoort RT. Glomerular and Tubular Damage Markers Are Elevated in Patients With Diabetes care vol. 34 no. 4 975-98, 2011.
26. Jarad G, Miner JH. Albuminuria, wherefore art thou? *J Am Soc Nephrol.* 20(3):455-7, 2009.
27. Michael Morcos, Ahmed A.R. Sayed, Angelika Bierhaus, Benito Yard, Rüdiger Waldherr, Wolfgang Merz, Ingrid Kloeting, Erwin Schleicher, Stefani Mentz,1 Randa F. Abd el Baki, Hans Tritschler, Michael Kasper, Vedat Schwenger, Andreas Hamann, Klaus A. Dugi, Anne-Marie Schmidt, David Stern, Reinhard Ziegler, Hans U. Haering, Martin Andrassy, Fokko van der Woude, and Peter P. Nawroth. Activation of Tubular Epithelial Cells in Diabetic Nephropathy. *Diabetes,* vol. 51: 3532–44, December 2002.
28. Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E, Mauer M, Fioretto P. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Metab.* 26 Suppl 4:8-14 2000 Jul.
29. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 300(5):R1009-22, 2011.
30. Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy *Advances in Chronic Kidney Disease,* 12(2): pp. 177-86, Apr. 2005.
31. Pedro Romero-Aroca, Isabel Mendez-Marin, Marc Baget-Bernaldiz, Juan Fernandez-Ballart, Ester Santos-Blanco. Review of the Relationship between Renal and Retinal Microangiopathy in Diabetes Mellitus Patients. *Current Diabetes Reviews,* Volume 6, Issue 2, pp.88-101 (14), March 2010.
32. Decker T, Norgorad K et al. Microalbuminuria: Implication for Micro and Macrovascular Disease. *Diabetes Care* 1992 s:1181– 1191

33. Kural A, Bozdayı AM, Kantarođlu N. Mikroalbuminüri ve Klinik Önemi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1993;13(1):13–18
34. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology 9. edisyon, Türkçesi. W.B Sandes Company, Nobel Tıp Kitapevleri. 1996 s:321–322
35. Yenice Ş, Müftüođlu O, Yılmaz N, Yalı S. Diyabetin dejeneratif komplikasyonlarının prediktörü (ön habercisi): Mikroalbuminüri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1992;12 (5):377–381
36. Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A et al. Microalbuminuria in non-insulin dependent diabetes. Clin Nephrol 1992;38(suppl 1): s:28–39
37. Mattack MB, Barnas DJ, Viberti G, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. Diabetes 1998;47: 1786–1792
38. Mogensen CE. Mikroalbuminüri; Bir Uç Organ Hasarı Göstergesi. Science Press. Türkçesi Turgut yayıncılık. 2004 s:3–4
39. Gaade P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383–393
40. Jin-Kui Yang, Ying-Ying Wang, Chang Liu, Ting-Ting Shi, Jing Lu, Xi Cao, Fang-Yuan Yang, Jian-Ping Feng, Chen Chen, Li-Nong Ji, and Aimin Xu. Urine Proteome Specific for Eye Damage Can Predict Kidney Damage in Patients With Type 2 Diabetes: A Case-Control and a 5.3-Year Prospective Cohort Study. Diabetes Care November 30, 2016 DOI: 10.2337/dc16-1529
41. Şahin MK, Şahin G, Yarış F. Obezitenin önlenmesinde diyetetik yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine-Special Topics 2014;5(6):61-67.
42. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet No:311, WHO (Erişim tarihi 27.05.2017). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
43. Obezite nasıl saptanır, 2010 [internet]. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (Erişim tarihi 27.05.2017). <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=43>
44. Serter R. Obezite Atlası. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color, 2004.
45. Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara; 2015.

46. Yıldız M, Demirkıran G, Özer C, Yengil E, Döner P. Aile hekimliği polikliniğine başvuran erişkin hastalarda obezite sıklığı, eşlik eden hastalıklarla ilişkisi ve hastaların obeziteye yaklaşımları. 7. Aile Hekimliği Araştırma Günleri 2015, poster bildiriler.
47. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. *Obes rev* 2005;6(1):9-10.
48. Dünyada obezitenin görülme sıklığı, [internet]. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (Erişim tarihi 27.05.2017). <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=39>
49. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25(9):1551-1556.
50. Obezitenin nedenleri, [internet]. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (Erişim tarihi 27.05.2017). <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=41>
51. Yıldız Ü. Üniversite Öğrencilerinde Obezite Oluşumunda İnternet Bağımlılığının Etkisinin Saptanması (Tez). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.
52. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi* 2006;13(4):138-42.
53. Çalışkan Tekdemir Ş. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Obezite Polikliniğine Başvuran Obez Bireylerin Beden Algılarının Benlik Saygısı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi (Tez). İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
54. Tezcan B. Obez Bireylerde Benlik Saygısı, Beden Algısı ve Travmatik Geçmiş Yaşantılar (Tez). İstanbul: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
55. Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara; 2009.
56. Burtis C. A, Ashwood E. R, Klinik kimyada temel ilkeler. 5.baskı. syf: 333.
57. Alper CA: The plasma proteins. In: Williams WJ, Beutler E, Lictman MA, Erslev AJ, TJ (Eds.). *Hematology*. 4 th ed. New York: Mcgraw-Hill Publ., 1991; 1616-1627

58. Langlois MR, Delanghe JR: Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in human. *Clin Chem* 1996;42(10):1589-1700
59. Dessypris EN: The Life Span of the Erythrocyte. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10 th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins 1999; 280-286.
60. Piva M, Horowitz GM, Timms KLS: Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometrial cells in vitro: A model for endometrial-peritoneal interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2553-2561
61. Kim PK, Detschman CS: Inflammatory responses and mediators. *Surg Clin North Am* 2000;80(3):885-894
62. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C: Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 2001;29(7):42-47
63. Frank MM, Lache O, Enav BI, Szafrank T, Levy NS et al: Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. *Blood* 2001;98(13):3693-3698
64. Okazaki T, Nagai T: Difference in haptoglobin binding ability polymers among haptoglobin phenotypes. *Clin Chem* 1997;43(10):2012-2013
65. Quaye IK, Brandful J, Ekuban FA, Gyan B et al: Haptoglobin polymorphism in human immunodeficiency virus infection: Hp0 phenotype limits depletion of CD4 cell counts in HIV-1-seropositive individuals. *J Infect Dis* 2000;181(4):1483-1485
66. Nakhaul EM, Zoabi R, Kanter Y, Zoabi M, Skorecki K et al: Haptoglobin phenotype and diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001, 44(5):602-604
67. Samuel N Uwaezuoke: The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017; 10: 221–231.
68. Tauseef Ahmad, Imran Ulhaq, Minaz Mawani, and Najmul Islam: Microalbuminuria in Type-2 Diabetes Mellitus; the tip of iceberg of diabetic complications. *Pak J Med Sci*. 2017 May-Jun; 33(3): 519–523.

69. Idowu AA, Ajose AO, Adedeji AT, Adegoke AO, Jimoh KA: Microalbuminuria, Other Markers of Nephropathy and Biochemical Derangements in Type 2 Diabetes Mellitus: Relationships and Determinants. *Ghana Med J.* 2017 Jun;51(2):56-63.
70. Richard J. MacIsaac, Elif I. Ekinci, G. Jerums: 'Progressive diabetic nephropathy. How useful is microalbuminuria?: contra'. *Kidney Int.* 2014 Jul;86(1):50-7. doi: 10.1038/ki.2014.98. Epub 2014 Apr 9.
71. Farzanehsadat Minoos, Mitra Mahdavi-Mazdeh, Mohamad-Reza Abbasi, and Shahram Sohrabi: Impact of the severity of obesity on microalbuminuria in obese normotensive nondiabetic individuals. *J Renal Inj Prev.* 2015; 4(2): 34–38.
72. Alex Chang, Linda Van Horn, David R. Jacobs, Jr., Kiang Liu, Paul Muntner, Britt Newsome, David Shoham, Ramon Durazo-Arvizu, Kirsten Bibbins-Domingo, Jared Reis, and Holly Kramer: Lifestyle-Related Factors, Obesity, and Incident Microalbuminuria: The CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Study. *Am J Kidney Dis.* 2013 Aug; 62(2): 267–275.
73. Nan Du, Hao Peng, Xiangqin Chao, Qiu Zhang, Honggang Tian, and Hongmei Li: Interaction of Obesity and Central Obesity on Elevated Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio. *PLoS One.* 2014 Jun 3;9 (6): e98926. doi: 10.1371/journal.pone.0098926. eCollection 2014.
74. Kim H, Kim HJ, Shin N, Han M, Park H, Kim M, Kwon H, Choi SY, Heo NJ: Visceral obesity is associated with microalbuminuria in nondiabetic Asians. *Hypertens Res.* 2014 Jul; 37(7):679-84.