

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Semra AYTÜRK SALT

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA MERKEZİNDE TAKİP EDİLEN TİPİİ
DİYABETLİ HASTALARDA ASPROSİN DÜZEYİNİN
DİYABETİK NEFROPATİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İstiklal SAK

EDİRNE - 2019

TEŞEKKÜR

Öncelikle, uzmanlık eğitimimde ve tez konumun belirlenmesinden sonuçlanmasına kadar her aşamasında destek ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Semra AYTÜRK SALT 'a,

Bilgi ve deneyimleri ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hüseyin Ahmet TEZEL olmak üzere, İç Hastalıkları A.D. hocalarıma,

Tez dönemimde yardımını esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Ömer SALT 'a,

ve öğrenim hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
DİYABETES MELLİTUS.....	3
DİYABETİN TANIMI.....	3
DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI.....	3
DİYABETİN TARİHÇESİ.....	4
DİYABETİN EPİDEMİYOLOJİSİ	4
DİYABET TANI KRİTERLERİ	5
DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI	5
DİYABETİK NEFROPATİ	8
ADİPÖZ DOKU, BEYAZ YAĞ DOKU ve ASPROSİN.....	10
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR	14
TARTIŞMA.....	25
SONUÇLAR.....	30
ÖZET	31
SUMMARY	33
KAYNAKLAR	35
EKLER	

KISALTMALAR

A2	: Anjiyotensin 2
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CREDIT	: Chronic Renal Disease In Turkey
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNP	: Diyabetik Nefropati
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz 4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FBN-1	: Fibrilin-1
HHD	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	: High Density Lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IDF	: International Diabetes Federation
JAK/STAT	: Janus Kinaz / Signal Transducer and Activator of Transcription
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LA	: Laktik Asidoz
LDL	: Low Density Lipoprotein
MAP	: Mitojen Aktifleştirilmiş Protein
miR29	: Micro RNA 29
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young

NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF-jB	: Nükleer Faktör-jB
Nrf2	: Nükleer Faktör eritroid 2
OAD	: Oral Anti Diyabetik
PI3K	: Fosfatidilinositol-3 Kinaz
PKA	: Protein Kinaz A
PKC	: Protein Kinaz C
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
ROS	: Reactive Oxygen Species
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT2	: Serum Glukoz Taşıyıcı 2
SYA	: Serbest Yağ Asiti
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TG	: Trigliserid
TGF-beta	: Transforming Growth Faktor-beta
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
UA	: Urik Asit
UAE	: Uriner Albumin Eksresyonu
VEGFR1	: Vasküler Endotelyal Growth Faktor Reseptör tip1

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre bulaşıcı olmayan hastalıklar dünyada tüm ölümlerin %71'inden (40,5 milyon) sorumludur ve bu ölümlerin %4'ü (1,5 milyon) diyabete bağlıdır. Ülkemizde ise ölümlerin %89'u bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeni olup, bu ölümlerin %5'i diyabete bağlıdır (1).

Dünya genelinde %8,5 prevalans ile 18 yaşından büyük 422 milyon diyabet hastası bulunmakta olup, %13,7 ile en yüksek prevalans DSÖ Doğu Akdeniz bölgesidir (2).

Ülkemizde yapılan 2002 TURDEP-1 (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans) çalışmasında erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 saptanmıştır (3). Sonrasında yapılan 2010 TURDEP-2 çalışma verilerine göre bu değerin 12 yılda %90 artış ile 13,7 'ye (6,5 milyon) ulaştığı hesaplanmıştır. Yine TURDEP-2 çalışması sonuçlarına göre; Türkiye 'de diyabetin ortalama başlangıç yaşı 49 'dur. Bu ise üretken çağda olan nüfusun gelecek dönemde daha erken bir zaman diliminde komplikasyonlarla mücadele edeceğini ve gerek tedavi gerekse iş gücü kaybına bağlı maliyetlerin artacağını göstermektedir (4).

54 ülkeden elde edilen karma verilere göre son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) sebeplerinin en az %80 'i diyabet, hipertansiyon veya her ikisinin kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Tek başına diyabete atfedilen SDBY 'nin oranı ise %12-55 aralığında değişmektedir (2). Ülkemizde 2016 Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre SDBY 'nin en sık nedenini %39 'luk oran ile diyabetik nefropati (DNP) oluşturmaktadır (5).

Asprosin, temel olarak beyaz yağ dokudan salgılanan, açlıkla uyarılan ve karaciğerden glukoz salınımı düzenleyen protein yapıda bir hormondur. Dolaşımda nanomolar seviyelerde bulunan asprosin, profibrilinin C-Terminal ucunun ayrılmasıyla oluşur. Karaciğerde G protein

- siklik Adenozin Monofosfat (cAMP) - Protein kinaz A (PKA) yolağını aktive ederek dolaşıma hızlı bir şekilde glukoz salınımına yol açar (6).

Asprosinin ilk tanımlandığı, insülin rezistansı olan insan ve kobaylarda yapılan çalışmada, plazma asprosin seviyelerinin patolojik düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada asprosinin immunolojik ve genetik yollarla yapılan fonksiyon kaybı sonucunda hepatik glukoz salınımının azalmasına bağlı glukoz ve insülin seviyelerinde azalma izlenmiştir (6).

Başka bir çalışmada plazma asprosin düzeyinin, bozulmuş glukoz regülasyonu olan ve yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellituslu (T2DM) hastalarda anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Sonuçta; dolaşımdaki asprosin düzeyinin erken diyabet tanısı için bir ön gösterge olduğu ve Tip 2 DM 'li hastalarda prediyabet döneminde tedavi için potansiyel bir hedef oluşturabileceği düşünülmüştür (7).

Diğer bir çalışmada dolaşımdaki asprosin konsantrasyonunun yeni tanı T2DM 'li hastalarda anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra açlık glukoz ve trigliserid düzeylerinin plazma asprosin konsantrasyonu ile ilişkisi incelendiğinde, asprosin düzeyi ile ilişkili bağımsız faktörler oldukları saptanmıştır (8).

Diabetes mellitus SDBY 'nin bilinen en yaygın sebebidir ve renal replasman tedavi gerekliliğinden dolayı yüksek maliyetlere neden olur. Bu nedenle diyabetik nefropatinin önlenmesi veya erken tanınması önemlidir. Mikroalbuminüri DNP 'nin en erken ve en sık kullanılan klinik indeksidir ancak erken hastalık tespitinde duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıdır. Mikroalbuminürisi olan tüm hastalarda aşık DNP gelişmez, albuminürik olmayan hastalarda da DNP izlenmektedir ve günümüzde kabul edilen mikroalbuminüri eşik değerinin altında DNP riski mevcuttur (9).

Bu nedenle DNP'nin erken belirlenmesi amacıyla alternatif biyobelirteçler araştırmak gerekmektedir. Biz bu çalışmamızda DNP 'si olan ve olmayan T2DM tanılı hastalar ile benzer demografik özellikleri gösteren sağlıklı bireylerde plazma asprosin konsantrasyonları ölçümledik. Böylece DNP erken evre tanısında asprosin düzeylerinin yeni bir belirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

DİYABETİN TANIMI

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (10). Hastaların sürekli olarak hastalık-yönetim eğitimi ve desteği, akut komplikasyonların önlenmesinde ve uzun dönem komplikasyonların azalmasında kritik bir öneme sahiptir (11) .

DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI

Diyabet aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir:

1. Tip 1 diyabet (beta-hücre yıkımından dolayı, genellikle mutlakinsülin eksikliğine yol açar)
 - A-İmmun aracılı
 - B-İdiyopatik
2. Tip 2 diyabet (sıklıkla arka planda insülin direnci olan ilerleyici beta-hücre sıkı kaybı nedeniyle)
3. Gestasyonel diyabetes mellitus (gebelik öncesi aşikar diyabeti olmayan, ikinci veya üçüncü trimesterde teşhis edilen diyabet)
4. Monojenik diyabet sendromları (Yenidoğan diyabeti ve erişkin-başlangıçlı gençlerin diyabeti [MODY] gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit, pankreatektomi, neoplazm, hemakromatozis, kistik fibroz ve fibrokalkülöz pankreatopati gibi), ilaç veya kimyasal kaynaklı

diyabet (örneğin, HIV / AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrası glukokortikoid kullanımıyla, pentamidin, nikotinik asit, diazoksit, beta agonistler, kalsinörin ve mTOR inhibitörleri, asparaginaz, proteaz inhibitörleri vs.), infeksiyon (konjenital rubella, coksackie virus, sitomegalovirüs) gibi diğer nedenlerden kaynaklanan spesifik diyabet tipleri (12,13).

DIYABETİN TARİHÇESİ

Diyabetes mellitus, ismi eski Yunan diabetes (“sifon”) ve mellitus (“tatlı”) kelimelerinden türetilmiş olan ve ilk kez milattan önce 1500 yılında mısır papirüsünde tanımlanmış bir glukoz metabolizma bozukluğudur. Eski medeniyetler karıncaların diyabetli hastaların yüksek idrar glukozuna olan ilgilerini belirtmişlerdir (14).

Milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus ilk defa “Diabetes” terimini kullanmıştır, 17. yüzyılda ise Thomas Willis idrarın tatlı tadını tarif etmek için, mellitus terimini hastalığa eklemiştir (15).

Diyabetik idrardaki şeker, 1815 'te Chevreul tarafından glukoz olarak tanımlanmıştır. 1840 'larda, Bernard kanda normalde glikozun bulunduğunu ve karaciğerde (glikojen olarak) açlık sırasında kan dolaşımına salgılanmak üzere depolandığını göstermiştir.

1893 yılında Laguesse, Langerhans tarafından 1869 'da tarif edilen pankreas “adacıklarının”, glukoz metabolizmasını düzenleyen iç salgı olduğunu önermiştir.

İnsülin ise 1921 'de pankreasın asit-etanol özütlerinde Banting, Best, Macleod ve Collip tarafından keşfedilmiştir. Tedavi için ilk olarak Ocak 1922 'de kullanılmıştır.

İnsülin farmakolojisindeki kilometre taşları ise 1930 ve 1940 'lardaki geç etkili preparatların, 1979 'daki sentetik insan insülinin ve 1990 'larda rekombinant DNA teknolojisi ile yeni insülin analoglarının bulunmasıdır (16).

DIYABET EPİDEMİYOLOJİSİ

Küresel olarak, diyabetes mellitus tanılı insan sayısı son otuz yılda dört kat artmıştır ve diyabetes mellitus dokuzuncu büyük ölüm nedenidir. Dünyada yaklaşık 11 yetişkinden birinde diyabetes mellitus mevcuttur, bunların da % 90 'ı T2DM'dur. Asya, T2DM küresel salgınının hızla gelişmekte olduğu büyük bir bölgedir; Çin ve Hindistan ise en tepedeki iki merkezdir (17). 2000 yılından bu yana ülke bazında, bölgesel ve global olarak diyabet prevalansını ölçen IDF (İnternational Diabetes Federation) 'nin 2017 için diyabet prevalansının global tahmini ve 2045 için kestirimleri çalışmasında 2017 yılında, dünya genelinde diyabetli 451 milyon (18-99 yaş) insan olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamların 2045 yılına kadar 693 milyona çıkması beklenmektedir. Bununla birlikte diyabetle yaşayan insanların neredeyse yarısının (% 49,7)

teşhis edilmediği tahmin edilmektedir. Yine bu araştırmaya göre Türkiye 2017 diyabetli kişi sayısı 6,69 milyon, 2045 'de ise bu değerin 11,22 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (18).

Ülkemizde yapılan 2002 TURDEP-1 çalışmasında erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 saptanmıştır (3). 2010 TURDEP-2 çalışma verilerine göre ise bu değer 12 yılda %90 artış ile 13,7 'ye (6,5 milyon) ulaştığı hesaplanmıştır (4). Türkiye 'de diyabetin ortalama başlangıç yaşı 49 'dur. Bu ise üretken çağda olan nüfusun gelecek dönemde daha erken bir zaman diliminde komplikasyonlarla mücadele edeceğini ve gerek tedavi gerekse de iş gücü kaybına bağlı maliyetlerin artacağını göstermektedir (19).

DIYABET TANI KRİTERLERİ

İlk muayenede, aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin karşılanması durumunda:

- En az sekiz saat açlık sonrası bakılan açlık plazma glukoz seviyesi ≥ 126 mg / dL (7,0 mmol / L) olması,
- 75 g OGTT 2. saat değeri ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L) olması,
- Diyabete özgü semptomlar (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi) varlığında, gündelik plazma glikoz seviyesi ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L) olması
- *HbA1c $\geq 6,5\%$ olması (Ancak, tek başına tekrarlanan HbA1c testi temelinde teşhis yapılamaz) (20).

Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir ve doğrulandıktan sonra diyabet tanısı konulur. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde tanısız ise diyabet tanısı konulmalıdır (10).

Aynı kan numunesinin hem plazma glukoz hem de HbA1c düzeyleri ([i] ile [iii] den herhangi birine ek olarak [iv]) belirtilen sınırın üstünde olduğu doğrulanırsa, ilk testten diabetes mellitus teşhis edilebilir (20) .

*Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir (10).

DIYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Diyabetle ilgili komplikasyonlar birçok organ sistemini etkilemektedir ve bu komplikasyonlar hastalık ile bağlantılı mortalite ve morbiditenin çoğunluğundan sorumludur.

Hipergliseminin diyabetin kronik komplikasyonlarına nasıl yol açtığını gösteren olası dört teori şunlardır:

1- Artan hücre içi glikoz, ileri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumuna yol açar. Bu son ürünler intra ve ekstrasellüler proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu ile hücre yüzey reseptörüne bağlanır. Sonuç olarak proteinlerin çapraz bağlanmalarına, aterosklerozun hızlanmasına, glomerüler ve endotelial disfonksiyona ve hücre dışı matriks kompozisyonunun bozulmasına yol açar.

2- Hiperglisemi, aldoz redüktaz enzimiyle ilişkili sorbitol yolu ile glukoz metabolizmasını artırır. Ancak, insanlarda aldoz redüktaz inhibitörleri kullanarak bu teori test edilmiş, faydalı etkiler göstermemiştir.

3- Hiperglisemi diaçilgliserol oluşumunu artırır. Bu da fibronektin, tip-IV kollajen, kontraktil proteinler, endotel ve nöron hücrelerindeki ekstrasellüler matriks proteinlerin transkripsiyon genlerini değiştiren protein kinaz C aktivasyonuna neden olur.

4- Hiperglisemi fruktoz-6-fosfat ve proteoglikan üreten, heksozamin yolağındaki akımı artırır. Bunlar endotelial nitrik oksit sentaz gibi proteinleri glikolize ederek veya transforming growth faktör beta ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 'in gen ekspresyonunu değiştirerek fonksiyonlarının değişimine yol açar (13).

Komplikasyonlar akut ve kronik olarak ikiye ayrılır, kronik komplikasyonlar da mikro ve makrokomplikasyonlar olarak ikiye ayrılır (21).

Akut Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz: En sık T1DM hastalarında gelişir (yıllık 100 T1DM 'lide 2,5 vaka). Ayrıca, ketozise yatkın T2DM alt grubu ve özellikle akut hastalık sırasında (ciddi enfeksiyon, tıbbi hastalık ve travma gibi) T2DM 'lilerde görülür. Patofizyolojisinde insülin eksikliği ve kontr-insülin hormonların artması rol oynar. Bu tablo hiperglisemiye devamında glikozüri ile osmotik diürece, ve sonrasında sıvı, elektrolit kaybına yol açar. İnsülin eksikliği ile azalmış lipogenez ve artmış lipoliz ile dolaşımda serbest yağ asitleri (SYA) artar. Artan SYA 'leri karaciğerde keton cisimleri sentezine sübstrat oluşturur. Oluşan asit yapılı beta-hidroksibutirat, asetoasetat gibi SYA 'leri nedeniyle metabolik asidoz gelişir. Potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur ve yaklaşık %2,5 mortalite izlenir (21).

Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD): HHD, hemen her zaman T2DM 'li sıklıkla yaşlı ve böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda gelişir. Bunların üçte biri tanı almamış T2DM hastasıdır. Enfeksiyonda (%40), diüretik kullanımında (%35-40), huzur

evinde kalanlarda (%25-30) sıktır. Diğer hazırlayıcı faktörler; intestinal ostrüksiyon, mezenter tromboz, pulmoner emboli, periton diyalizi, subdural hematoma, myokard enfarktüsü gibi durumlardır. Mortalitesi %12-42 arasında değişmektedir (yaşı 70 'den fazla ve huzurevinde kalanlarda oran daha yüksektir) (21).

Laktik asidoz (LA): Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Biguanid kullanan diyabetlilerde LA, nadir görülen bir komplikasyondur (Metformin için <0,003/1000 hasta yılı) (21).

Hipoglisemi: Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. Genel olarak, hipoglisemi tanısı için 'Whipple triadı' (plazma glukoz<50 mg/dl bulunması, düşük kan şekeri ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, kan şekeri düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir. Amerikan Endokrin Cemiyeti 'nin 2009 yılı rehberinde, diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırı plazma glukozu<70 mg/dl olarak kabul edilmiştir. Her hipoglisemik atak tedavi edildikten sonra nedenleri gözden geçirilmeli, gerekiyorsa eğitim tekrarlanmalıdır. Özellikle uzun etkili klasik sülfonilüre kullanımına bağlı hipoglisemi saptanan T2DM 'li yaşlı hastaların, 24-48 saat süreyle hastanede izlenmesi gerekir. Hipoglisemi semptomlarını hissedemeyen hastalarda sıkı glisemik kontrol hedeflerinden kaçınılmalıdır (21).

Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar:

Retinopati: Diyabetik retinopati, diyabet tanısı almış T1DM hastaların hemen hemen tamamında, T2DM tanısı almış hastaların % 60-80 'ini etkiler. Gelişmiş ülkelerde 24-70 yaş arası kişilerdeki en sık körlük nedenidir. Diyabetin süresi, zayıf glisemik kontrol, diyabetin tipi (T1DM 'de, T2DM 'den daha sık izlenir), hipertansiyon, sigara içimi, dislipidemi, nefropati ve gebelik varlığı ile diyabetik retinopatinin insidansı ve ilerlemesi artar (21).

Nefropati: Diyabetik nefropati; mezengial genişleme, glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve glomerüler skleroz gibi patolojik özellikleri olan bir glomerülonefrittir. Birçok hastada erken dönemde albuminüri gelişir ve albuminüri seviyesi ile renal hasarın ilerleme hızı ve derecesi koreledir (21).

Kan şekeri hedeflerine ulaşma ve kan basıncı (yaşa ve genel risk profiline uygun) kontrolü, nefropatinin primer önlenmesi stratejisinin bir parçası olmalıdır (21).

Nöropati: Diyabetik nöropati gelişme olasılığı, diyabet süresi ile artar ve glisemik kontrol derecesinden etkilenir. En sık periferik polinöropati görülür, genellikle bilateral simetrik, distal, öncelikle eldiven çorap tarzı duyuşsal polinöropati (motor tutulum ile beraber veya tutulum olmadan) olarak ortaya çıkar. Acı, uyuşukluk, hiperestezi ve parestezi duyuşsal kayıplara doğru ilerler (21).

Tüm diyabetik nöropatiliilere primer yaklaşım kan şekeri kontrolünü iyileştirmektir (21).

Makrovasküler komplikasyonlar: Kardiyovasküler hastalıklar (Diyabetli hastalardaki en önemli mortalite ve morbidite sebebidir), serebrovasküler hastalıklar (inme, geçici iskemik atak) ve periferik damar hastalıklarıdır. Bu durumlar diyabetlilerde ölümlerin % 70-80 'inden sorumludur (21).

DIYABETİK NEFROPATİ

DNP, SDBY 'nin dünyadaki en sık görülen nedenidir ve diyabetli hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenidir (22). DNP, albüminüri (idrar albümin atılımı ≥ 30 mg/g) ve sonuç olarak tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 'nda düşme ile karakterize edilir (23).

Diyabetik Nefropatinin Epidemiyolojisi

Ülkemizde yapılan önemli bir çalışma olan Türkiye 'de Kronik Böbrek Hastalıkları (CREDIT) çalışmasında, 18 yaşın üzerindeki yetişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansının %15,7 olduğunu, evre III-V arasındaki olgu oranının yaklaşık % 5,2 olduğunu ve büyük çoğunluğunun diyabete bağlı olduğunu göstermiştir (24). TND 'nin 2013 yılı raporunda ise insidan SDBY olgularının etiyolojik dağılımlarına bakıldığında, DNP oranının % 36 'ya çıktığını görmekteyiz (2017 yılı değerlendirmesinde %38 civarındadır). Bu veriler, diyabetes mellitus ve DNP 'nin nefroloji gündeminin birinci maddesi durumuna geldiğini göstermektedir (25).

Diyabetik Nefropatinin Evreleri

Evre 1: Hiperfiltrasyon evresi, renal hiperfonksiyon ve hipertrofi ile karakterizedir. GFH >125 ml/dk/1,73m² ve üriner albumin eksresyonu (UAE) <30 mg/gündür.

Evre 2: Sessiz evre, klinik ve laboratuvar olarak bulgu olmaksızın ışık mikroskopunda mezengial depolanmada artış izlenir. GFH normal sınırlardadır.

Evre 3: Bu aşamaya, $\text{UAE} > 30 \text{ mg / gün}$ veya idrar albumin: kreatinin oranı $> 30 \text{ mg/g}$ kreatinin ile karakterize edilen yeni başlayan nefropati aşaması denir. Bu aşamada mezengial kalınlaşma ve glomerüler kapillerlerin tıkanıklıkları ile filtrasyon için uygun alanlarda kayıp sonuç olarak fonksiyonlarda azalma gerçekleşir.

Evre 4: Aşık nefropati evresi, $\text{UAE} \geq 300 \text{ mg/gündür}$. Genellikle GFR 'de azalmaya eşlik eder ve tipik diyabetik böbrek lezyonları ile ilişkilidir.

Evre 5: Son dönem böbrek yetmezliği. Bu dönemde renal replasman tedavisi gerekmektedir (26).

Diyabetik Nefropatinin Patofizyolojisi

DNP, dolaşımdaki ileri glikolizasyon son ürünleri, büyüme faktörleri , hemodinamik ve hormonal değişiklikler sonrası salınan reaktif oksijen radikalleri ve inflamatuvar mediatörler sonucu gelişir. Tüm bu değişiklikler, klinik olarak hipertansiyon ve albuminüri ile kendini gösteren, glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler hipertansiyon, renal hipertrofi ve glomerüler yapı değişikliği ile sonuçlanır (27).

Filtre edilen sodyum ve glukoz, sodyum glukoz taşıyıcı-2 (SGLT2) genini uyarır. Artan glikoz emilimi, fruktoz sentezinin artmasına neden olan poliol yolunun etkinliğini artırır (28).

Fruktoz metabolizması hücre içi ürik asit (UA) sentezinin artmasına neden olur . UA, hücre içi oksidatif stres, mitokondriyal hasar, adenosin trifosfat azalması (29), endotel hasarı, RAAS aktivasyonu ve epitel mezenkimi geçiş artışına neden olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz enzimini uyarır (30).

İnsan glomerüler mezangial hücreleri NADPH oksidazı eksprese eder. Reaktif oksijen radikalleri (ROS), sonunda hücre dışı matris proteinlerinin aşırı üretilmesine neden olan protein kinaz C (PKC), mitojen aktifleştirilmiş protein (MAP) kinaz ve nükleer faktör-jB 'yi (NF-jB) aktive eder (31). Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), NF-kB 'nin transkripsiyonunu baskılar. Nrf2 diyabette adaptif olarak aktive edilir, ancak hiperglisemi tarafından tetiklenen oksidatif strese dayanacak kadar etkin değildir (32).

Böbrek içi RAAS genlerinin ekspresyonu diyabette indüklenir. Mekanik zorlanma anjiyotensin II (A2) üretimini artırır. A2, podositlerde slit diyaframın protein bileşeni olan in vitro nefrin kaybına neden olur (33). Notch1, A2 'yi nefrin down regülasyonu ile eşler. Notch

1 reseptörünün aktivasyonu, aktif Notch 1 hücre içi domein ve bir transkripsiyon faktörü olan salyangoz üzerinden nefrin ekspresyonunu ve podosit apoptozisini baskılar (34).

Hiperglisemi ile aktive olan fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) ve protein kinaz B yollar, Rapamisini (mTOR) aktive eder. Aktive mTOR, temel membran kalınlaşmasından ve mezenjiyal matris birikiminden sorumlu olan matris proteinlerinin sentezini indükler (35).

Yüksek endotelin düzeyi diyabetik hastaların sabit bir özelliğidir. Tip 2 diyabetik db / db farelerin böbreklerinde artan endotelin-1 ekspresyonu ile kollajen birikimi korelasyon gösterir (36).

Biriken kanıtlar, JAK / STAT yolunun, hipergliseminin DNP 'de karşılaşılan çoğalma, iltihaplanma ve fibrozise katkıda bulunduğu merkezi bir rol oynadığını göstermektedir (37).

Normoglisemik durumda, microRNA-29 (miR29), genini koruyarak membran DPP-4 'ü (Dipeptidil Peptidaz 4) kontrol eder. Hiperglisemik ortamda miR29 seviyeleri düştüğünde bu kontrol kaybolur. Aktive DPP-4, integrin b1 ile etkileşime girerek fosforilasyonunu indükler bu da Transforming Growth Faktor-beta (TGF-beta) reseptör dimerizasyonunu ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü tip 1 'in (VEGFR1) aktivasyonunu tetikler. Sonuç olarak artmış fibrojenezle birlikte endotelya mezenkimal geçişi uyarılır (38).

ADİPÖZ DOKU, BEYAZ YAĞ DOKU ve ASPROSİN

Adipöz Doku ve Beyaz Yağ Doku

Adipöz doku, karmaşık, esansiyel ve oldukça aktif bir metabolik ve endokrin organdır. Sadece geleneksel hormon sistemlerinden ve merkezi sinir sisteminden gelen farklı sinyallere cevap vermez, aynı zamanda önemli endokrin fonksiyonları olan faktörleri ifade eder ve salgılar (39).

Adipoz doku enerji homeostazını santral olarak kontrol eder. Salgıladığı proteinler enerji depolanmasını regüle eder ve enerji dağılımı için gereklidir. Ayrıca inflamasyonun ilerlemesi, glukoz dengesi ve insülin duyarlılığında da rol oynarlar (40).

Adipöz dokunun büyük bir bölümünü beyaz yağ doku oluşturur. Beyaz yağ dokusunun lipid depolamasının merkezi rolüne ek olarak, özellikle leptin ve adiponektin gibi çeşitli hormonları ve diğer protein faktörlerini salgılayan önemli bir endokrin işlevi vardır. Bu protein sinyallerine 'adipositokinler' veya 'adipokinler' ortak adı verilmiştir (41).

Bu adipokinlerden birisi de 2016 yılında Romere ve ark. tarafından bulunan 140 aminoasitlik bir polipeptid olan, profibrilinin C-terminal ucundan oluşan asprosindir (42).

Asprosin

Asprosin 2016 yılında Romere ve ark. tarafınca bulunmuş görece yeni bir adipokin olup beyaz yağ dokusundan sekrete edildiğinden dolayı yunanca beyaz anlamına gelen “aspros” kelimesinden ismini almıştır (40).

Asprosin beyaz yağ dokudan salınır ve dolaşımda nanomolar seviyelerde bulunur. Açlıkla uyarılan glukojenik protein yapılı bir hormondur. Profibrilinin c-terminal ucunun ayrılması ile oluşur ve FBN-1 (Fibrilin-1) geninin iki ekzonu tarafından kodlanır. İkinci haberci olarak cAMP (siklik adenosin monofosfat) 'yi kullanarak karaciğerden glukoz üretimini uyarır (6). Bunun yanısıra asprosin kan beyin bariyerini geçerek yine cAMP bağımlı bir yol ile orexigenic-agouti ilişkili peptidleri aktive eder. Bu sinyal gama aminobutirik asid bağımlı olarak anorexigenic proopiomelanocortin pozitif nöronların salınımını engeller ve bu da iştah uyarılmasına ve yağlanma ile vücut ağırlığının artmasına neden olur (43).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 42 'si sağlıklı erişkin, 42 'si T2DM tanılı erişkin olmak üzere toplam 84 katılımcı (46 kadın, 38 erkek) bilgilendirilmiş yazılı onam sonrası çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmış olup (1975, 2013 'te revize edildi), çalışma protokolü kurumumuzun etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Ek-1).

HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma aralık 2018 - temmuz 2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, İç Hastalıkları ve Nefroloji polikliniğine rutin muayene için başvurmuş 37-80 yaş arası, 26 'sı kadın (%61,9) ve 16 'sı erkek (%38,09) toplam 42 T2DM 'li katılımcı ile kesitsel olarak yapılmıştır.

Hasta grubundaki katılımcılarda, T2DM tanısı almış olmak, 18 yaşını doldurmuş olmak ve rutin muayene için polikliniklerimize başvurmuş olmak koşulu aranmıştır. Akut enfeksiyon, malignite, aktif inflamatuvar hastalık, akut koroner sendrom vs. gibi inflamatuvar durumları olan, glukokortikoid ilaçlar gibi plazma glukoz düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanan, gebelik veya laktasyon döneminde olan, 18 yaş altında olan, alkol veya sigara kullanımı olanlar çalışma dışı tutulmuştur.

ÇALIŞMADA BAKILAN PARAMETRELER

Çalışmamızda kaydedilen tüm laboratuvar parametreleri için, üniversitemiz biyokimya ve fizyoloji bölümündeki cihazlar kullanılmıştır.

Periferik kan örnekleri en az 8 saat açlık sonrası üniversitemiz kan alma bölümünde görev yapan profesyonel hemşireler tarafınca alınmıştır. Çalışmamız için alınan kan örneklerinden açlık plazma glukoz düzeyi, glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi, lipid profili, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve mikroalbumin düzeyi ölçümleri yapılmıştır. Bunun yanında rutin muayene sırasında takip edilen tam kan sayımı, üre, kreatinin, elektrolitler, transaminaz düzeyleri, total protein ve albumin düzeyleri de ölçümlenmiştir.

Serum asprosin düzeyi ölçümü için en az 8 saat açlık sonrası alınan sabah kan numuneleri santrifüj öncesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları servisinde bulunan soğutucunun +4°C 'deki rafında yaklaşık 24 saat bekletildikten sonra, Fizyoloji Anabilim Dalına ait soğutuculu santrifüjde +4°C 'de, 1000 devir/dakika hızında 20 dakika santrifüj edilmiş olup, en az 300 mikrolitre plazma kısmı pipet yardımıyla alınıp, eppendorf tüpüne aktarılmış ve tüpün ağzı kapatıldıktan sonra Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları servisinde bulunan -80°C' lik soğutucuda çalışma gününe kadar bekletilmiştir. Serum örnekleri laboratuvar çalışması günü önce dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığında çözünmeleri sağlanmış olup daha sonra Fizyoloji anabilim dalı laboratuvarında sandwich Elisa yöntemiyle plazma asprosin seviyeleri ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Boy, kilo, bel çevresini içeren antropometrik veriler tarafımızca standart protokol ile ölçülmüştür.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizde; SPSS 22,0 paket programı kullanılmıştır. Niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında verilerin dağılım özellikleri de dikkate alınarak tek yönlü ANOVA ya da Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Korelasyon değerlendirmeleri için Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Prognostik ölçümlerin değerlendirilmesinde ROC analizi kullanmış olup, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve doğruluk oranları kullanmıştır. $P<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve İç Hastalıkları polikliniğine aralık 2018 - temmuz 2019 tarihleri arasında diyabet ile takip edilen 42 hasta ve sağlıklı 42 gönüllü dahil edildi. Diyabet grubu 21 nefropatisi olan ve 21 nefropatisi olmayan olarak 2 gruba ayrılmıştır. Tablo 1 'de katılımcılara ait demografik özellikler gösterilmiştir.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	DNP (-) DM Grubu	DNP (+) DM Grubu
Yaş (yıl) Ort(±ss)	48,92 (±6,52)	55,95 (±11,72)	58,38 (± 9,76)
Kilo (kg) Ort (±ss)	69,39 (±14,8)	76,85 (±12,5)	84,5 (±12,1)
Bel Çevresi (cm) Ort (±ss)	80,19 (±13,6)	89,85 (± 10,7)	99,04 (±12,6)
VKİ (kg/m²) Ort (±ss)	23,68 (±3,28)	28,61 (±5,26)	30,19 (±4,13)

Ort: Ortalama, **ss:** Standart sapma, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Katılımcıların %52,4 'ü kadın (n=44), %47,6 'sı erkek (n=40) idi. Nefropatisi olmayan diyabetik grubun (DNP (-) DM) %61,9 'u kadın (n=13), %38,1 'i erkek (n=8), nefropatisi olan diyabetik grubun (DNP (+) DM) %52,4 'ü kadın (n=11), %47,6'sı erkek (n=10), kontrol grubunun ise %47,6 'sı kadın (n=20), %52,4 'ü erkek (n=22) katılımcılardan oluşurken gruplar arasında cinsiyet dağılım açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Tüm katılımcıların yaş ortalaması $53,04 \pm 9,75$ yıl (minimum 30-maksimum 80) olarak saptandı. DNP (-) DM grubu yaş ortalaması $55,9 \pm 11,72$ yıl (minimum 30-maksimum 80), DNP (+) DM grubu yaş ortalaması $58,3 \pm 9,76$ yıl (minimum 37-maksimum 73), kontrol grubunun yaş ortalaması ise $48,92 \pm 6,52$ yıl (minimum 38-maksimum 63) idi. Yaş dağılımı olarak diyabetik grupların kendi arasında anlamlı farklılık yok iken, kontrol grubunun yaş dağılımı, nefropatisi olan ve olmayan gruplara göre düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,049$). Katılımcıların yaş ortalamaları Tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Katılımcıların yaş ortalamaları dağılımları

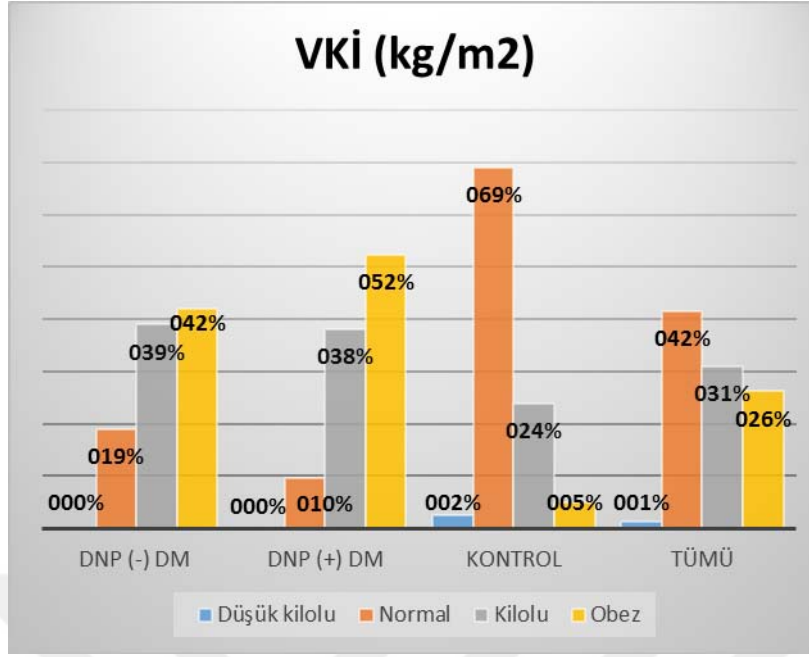
	Yaş ortalaması (yıl)	Minimum-maksimum (yıl)
Diyabetik		
DNP'si olmayan Diyabetik	$55,9 \pm 11,72$	30-80
DNP'si olan Diyabetik	$58,3 \pm 9,76$	37-73
Kontrol	$48,92 \pm 6,52$	38-63
Toplam	$53,04 \pm 9,75$	30-80

Katılımcılar kilo açısından değerlendirildiğinde DNP (+) DM grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcut iken ($p<0,001$), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Katılımcıların VKİ dağılımları, kontrol grubunda ortalama $23,68 \pm 3,28$, DNP (-) DM grubunda $28,61 \pm 5,26$, DNP (+) DM grubunda ise $30,19 \pm 4,13$ idi. VKİ açısından kontrol grubu ile nefropatisi olan ve olmayan diyabetik grup arasında anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Diyabetik gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Katılımcıların DSÖ sınıflamasına göre (Tablo 3) VKİ dağılımları Şekil 1 'de gösterilmiştir.

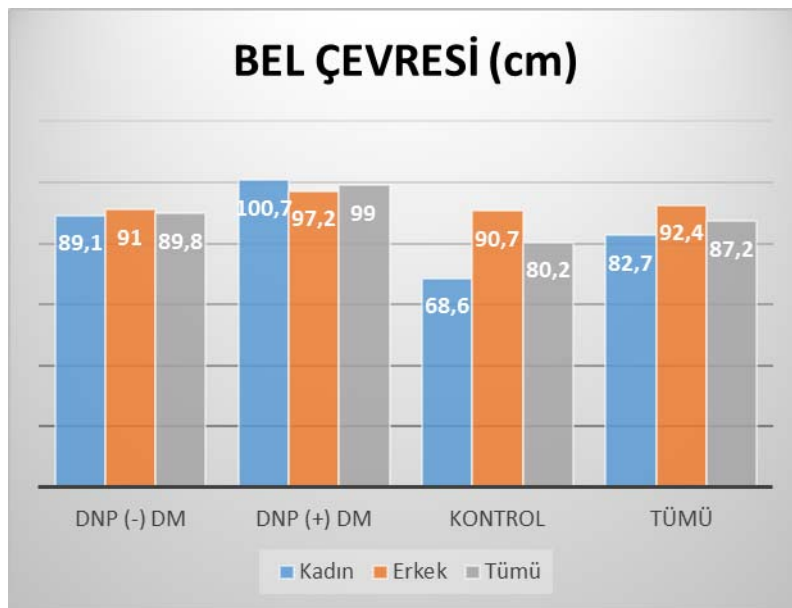
Tablo 3. DSÖ sınıflamasına göre VKİ sınıf aralıkları

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu	$<18,5$
Normal kilolu	18,5 - 24,99
Kilolu = Pre-obez	25 - 29,99
Obez	≥ 30



Şekil 1. Çalışma grubundaki vücut kitle indeksi dağılımları

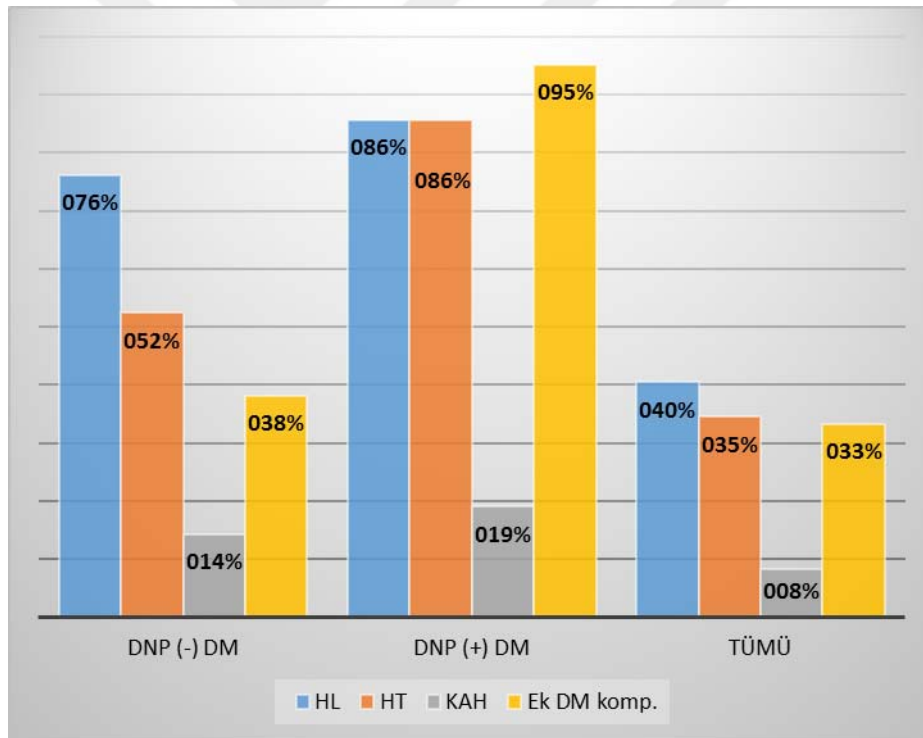
Diyabetik nefropatisi olmayan grubun ortalama bel çevresi $89,85 \pm 10,78$ cm, DNP (+) DM grubunun ortalama bel çevresi $99 \pm 12,68$ cm, kontrol grubunun ortalama bel çevresi $80,19 \pm 13,63$ cm idi. Kontrol grubu ile nefropatisi olan ve olmayan diyabetik gruplar arasında bel çevresi açısından anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,005$). Diyabetik gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Şekil 2 'de gruplara ve cinsiyete göre bel çevresi değerleri gösterilmiştir.



Şekil 2. Katılımcıların gruplara ve cinsiyete göre bel çevresi değerleri

Ek hastalık olarak DNP (-) DM grubunda %76,19 (n=16) hiperlipidemi, %52,38 (n=11) hipertansiyon (HT), %14,28 (n=3) koroner arter hastalığı (KAH), DNP (+) DM grubunda %85,71 (n=18) hiperlipidemi, %85,71 (n=18) HT, %19,04 (n=4) KAH tanısı mevcut idi. Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde %40,47 (n=34) hiperlipidemi, %34,52 (n=29) HT ve %8,33 (n=7) KAH tanısı mevcuttu. Ek hastalık dağılımı açısından DNP' si olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

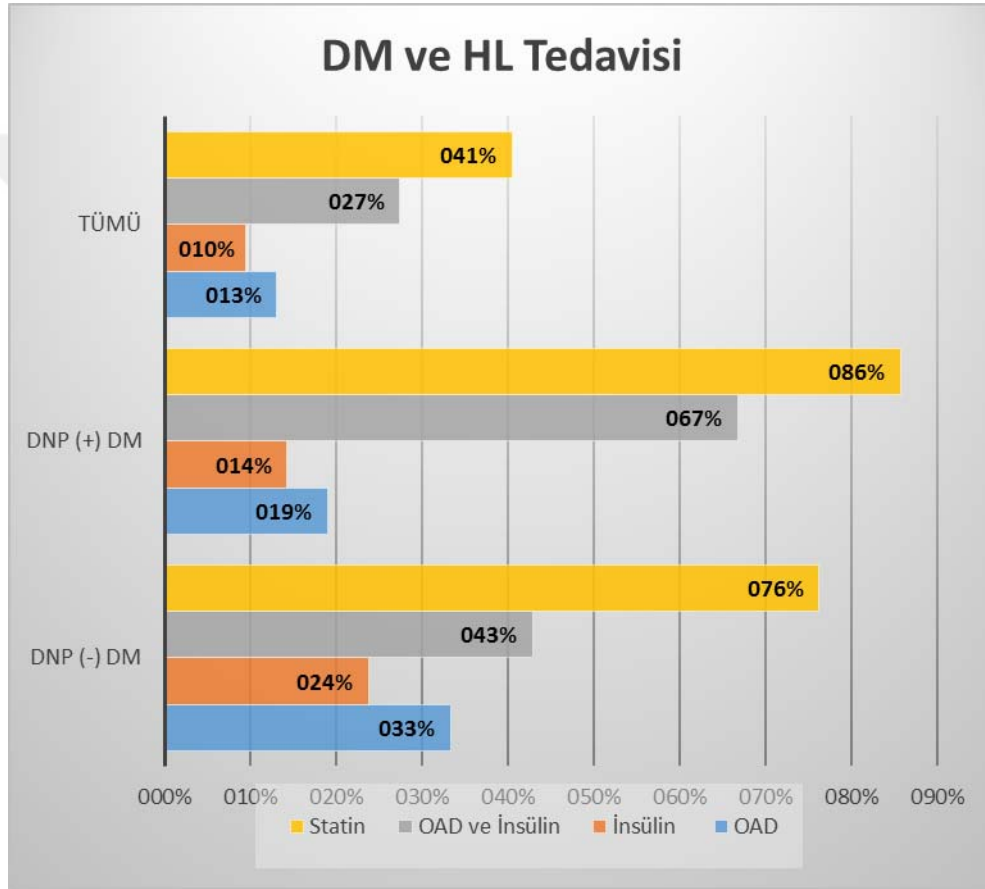
Diyabetik nefropatisi olmayan grubun %38,1 'inde (n=8) ek diyabet komplikasyonu izlenirken, DNP (+) DM grubunun %95,2 'sinde (n=20) ek diyabetik komplikasyon izlenmekteydi. Ek diyabet komplikasyonu açısından DNP 'si olmayan ile olan grup arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,001$). Ek hastalık ve ek diyabet komplikasyonu dağılımları Şekil 3 'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Ek hastalık ve ek diyabet komplikasyon dağılımı

Katılımcılar antidiyabetik ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde, DNP (-) DM grubun %33,7 'si (n=7) sadece oral antidiyabetik(OAD), %23,8 'i (n=5) sadece insülin, %42,9 'u (n=9) ise hem OAD hem de insülin kullanmakta iken, DNP (+) DM grubun %19 'u (n=4) sadece OAD, %14,3 'ü (n=3) sadece insülin, %66,7 'si (n=14) ise hem OAD hem de insülin kullanmaktaydı. Antilipidemik ajan kullanımı açısından bakıldığında DNP (-) DM

grubun %76,2 'si (n=16) statin kullanmakta, %23,8 'i (n=5) tedavi almazken, DNP (+) DM grubun %85,7 'si (n=18) statin kullanmakta, %14,3 'ü (n=3) tedavi almamaktaydı. Diyabet ve hiperlipidemi için kullanılan ilaçlar incelendiğinde iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde %13,1 (n=11) sadece OAD kullanımı, %9,5 (n=8) sadece insülin kullanımı, %27,4 (n=23) hem OAD hem de insülin kullanımı ve %40,5 (n=34) statin kullanımı mevcut idi. İlaç kullanımının gruplardaki dağılımı Şekil 4 'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Katılımcıların diyabetik ve hiperlipidemik ilaç kullanımı

Katılımcıların laboratuvar parametreleri Tablo 4 'te gösterilmiştir.

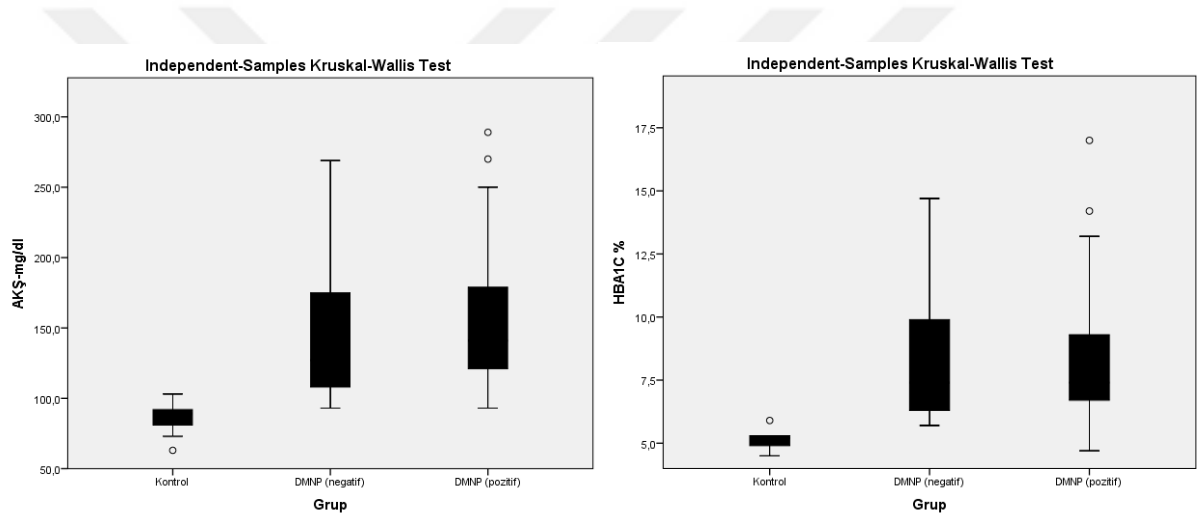
Tablo 4. Katılımcıların laboratuvar değerleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	DNP (-) DM Grubu	DNP (+) DM grubu
WBC (10³/u/L) Ort (±ss)	7,29 (±1,84)	7,58 (±2,26)	7,48 (±2,32)
Hemoglobin (g/dl) Ort (±ss)	14,26 (±1,37)	13,28 (±1,38)	13,32 (±1,53)
Platelet (10³/u/L) Ort (±ss)	250,7 (±53,6)	260,5 (±55,2)	230,3 (±48,1)
AKŞ (mg/dl) Ort (±ss)	86,76 (±8,87)	148,4 (±50,6)	160 (±57,53)
HbA1c (%) Ort (±ss)	5,12 (±0,31)	8,28 (±2,36)	8,59 (±3,18)
Albümin (g/dl) Ort (±ss)	4,38 (±0,35)	4,11 (±0,33)	3,95 (±0,47)
Trigliserid (mg/dl) Ort (±ss)	95,07 (±55,01)	167,9 (±104,3)	208,9 (±159)
T.Kolesterol (mg/dl) Ort (±ss)	191,6 (±37,3)	199,8 (±60,7)	207,1 (±64,3)
HDL-K (mg/dl) Ort (±ss)	51,54 (±12,2)	42,8 (±11,2)	45,6 (±13,1)
LDL-K (mg/dl) Ort (±ss)	123,7 (±30)	131,2 (±44,6)	130,2 (±42,5)
24 Saat İdrar Kreatinin Klirensi (ml/dk/1.73m²) Ort (±ss).	116,1 (±12,0)	93,11 (±17,8)	100,6 (±41,7)
24 Saat İdrar Mikroalbumin (mg/gün) Ort (±ss)	8,21 (±3,30)	9,79 (±6,22)	101,4 (±140,8)
24 Saat İdrar Total Protein (mg/gün) Ort (±ss)	73,7 (±18,3)	147,6 (±71,5)	310,7 (±188,6)
Asprosin (ng/ml) Ort (±ss)	0,081 (±0,030)	0,189 (±0,214)	0,171 (±0,033)
Üre (mg/dl) Ort (±ss)	25,92 (±6,67)	34,42 (±13,93)	38,09 (±17,27)
Kreatinin (mg/dl) Ort (±ss)	0,73 (±0,17)	0,79 (±0,26)	0,89 (±0,33)
Sodyum (mmol/L) Ort (±ss)	139,9 (±2,3)	139,2 (±2,0)	139,3 (±2,0)
Potasyum (mmol/L) Ort (±ss)	4,46 (±0,47)	4,51 (±0,34)	4,54 (±0,31)
Klor (mmol/L) Ort (±ss)	104,5 (±2,2)	101,6 (±2,4)	102,8 (±2,6)
ALT (U/L) Ort (±ss)	19,57 (±17,7)	23,14 (±11,4)	23,52 (±13,8)
AST (U/L) Ort (±ss)	22,29 (±8,12)	22,95 (±13,07)	22,42 (±11,4)

Ort: Ortalama, **ss:** Standart sapma, **AKŞ:** bAçlık kan şekeri, **HbA1c:** Glikolize hemoglobin, **WBC:** Lokosit sayısı, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **LDL-K:** Düşük dansiteli lipoprotein, **HDL-K:** Yüksek dansiteli lipoprotein.

Tam kan sayımı açısından değerlendirildiğinde beyaz küre ve platelet sayısında üç grup arasında anlamlı farklılık izlenmezken, hemoglobin seviyelerinde kontrol grubu ile nefropatisi olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla $p=0,016$ ve $p=0,024$). Diyabetik gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Kontrol grubu ile nefropatisi olan ve olmayan diyabetik grup arasında AKŞ açısından anlamlı farklılık izlenirken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$), diyabetik gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. HbA1c için ise yine aynı şekilde kontrol grubu ile nefropatisi olan ve olmayan diyabetik grup arasında anlamlı fark izlenirken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$), diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. AKŞ ve HbA1c dağılım grafiği Şekil 5 ‘de gösterilmiştir.



Şekil 5. Katılımcıların AKŞ ve HbA1c dağılımı

Kontrol grubu ile nefropatisi olmayan ve olan gruplar arasında albumin değeri açısından anlamlı fark izlenirken (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$), diyabetik gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Katılımcıların böbrek fonksiyonlarında bakıldığında kontrol grubu ile nefropatisi olmayan ve olan grup arasında üre değeri açısından anlamlı fark izlenirken (sırasıyla $p=0,012$ ve $p<0,001$), diyabetik gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Kreatinin değeri için ise gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

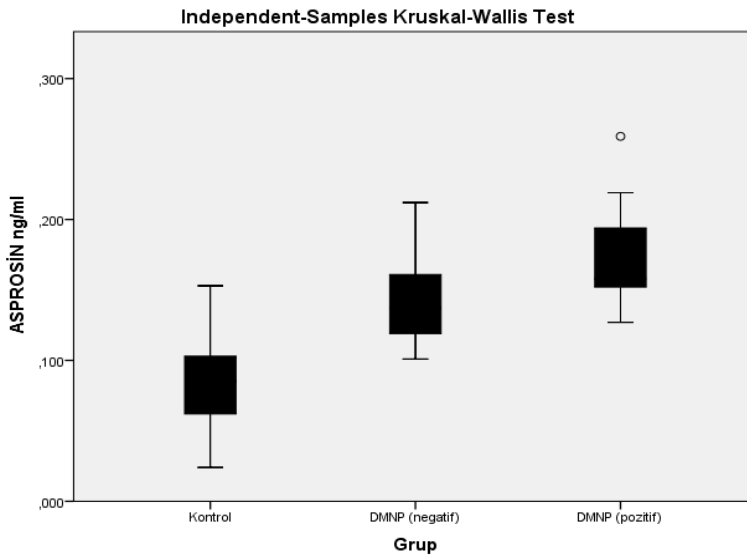
Elektrolitlerden sodyum ve potasyum düzeylerinde üç grup arasında anlamlı farklılık izlenmezken, klor düzeyi kontrol grubu ile nefropatisi olmayan ve olan diyabetik grup arasında anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,02$).

Transaminazlara bakıldığında kontrol grubunda ALT düzeyi açısından kontrol grubu ile nefropatisi olmayan diyabetik grup arasında anlamlı farklılık izlenirken ($p=0,030$), AST düzeyi için üç grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Lipid profilini incelediğimizde üç grup arasında total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi. TG değerlerinde kontrol grubu ile nefropatisi olmayan ve olan diyabetik grup arasında anlamlı fark izlenirken (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$), diyabetik gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. HDL-kolesterol düzeylerinde de kontrol grubu ile nefropatisi olmayan ve olan diyabetik grup arasında anlamlı fark izlenirken (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,049$), diyabetik gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

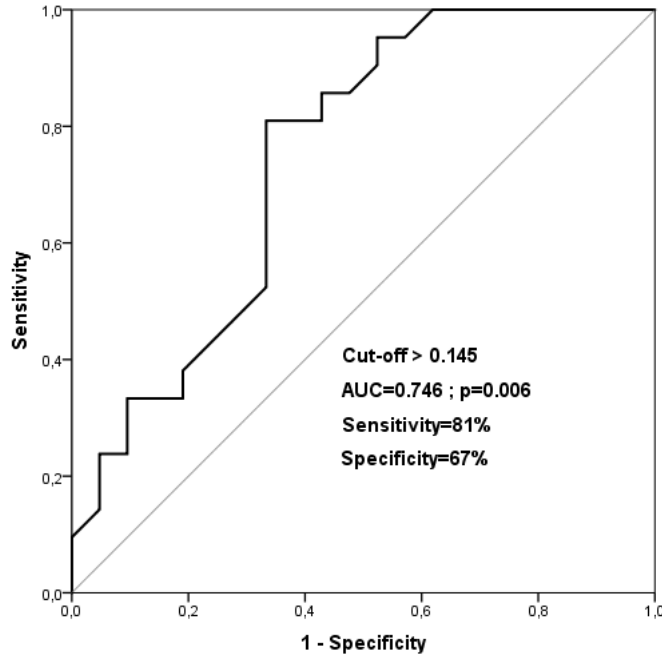
24 saatlik idrarda kontrol grubu ile nefropatisi olmayan ve olan diyabetik grup kreatinin klirensleri arasında anlamlı fark izlenirken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,045$), diyabetik grupların kreatinin klirensleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Mikroalbumin atılımında kontrol grubu ile DNP (+) DM grup arasında ($p<0,001$) ve nefropatisi olan diyabetik grup ile olmayan diyabetik grup arasında ($p<0,001$) anlamlı fark izlendi. Kontrol grubu ve DNP (-) DM grubu mikroalbumin atılım düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Protein atılımlarına bakıldığında kontrol grubu ile DNP (-) DM grup arasında ($p<0,001$), kontrol grubu ve DNP (+) grup arasında ($p<0,001$) ve DNP (-) DM grup ile DNP (+) DM grup arasında ($p=0,018$) anlamlı fark izlendi.

Ortalama serum asprosin seviyelerine bakıldığında, kontrol grubu ile DNP (-) DM grubu ve DNP (+) DM grubu arası asprosin düzeylerinde anlamlı fark izlendi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Şekil 6 'da gruplara göre asprosin değerlerinin grafiği gösterilmektedir.



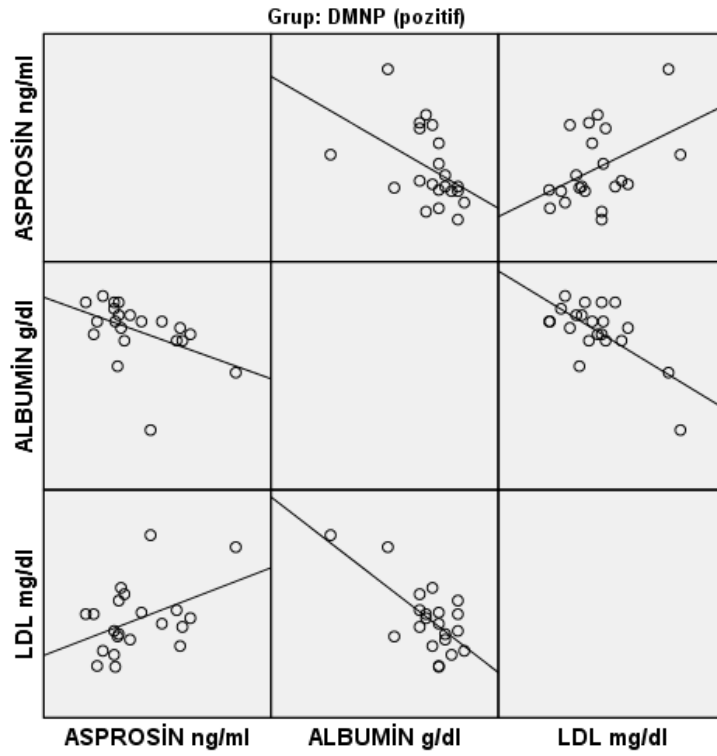
Şekil 6. Katılımcıların gruplara göre asprosin dağılımları

Asprosin düzeyi açısından diyabetik nefropati tanısı için eşik değeri $>0,145$ ng/ml olarak saptandı ($p=0,006$, duyarlılık %81, özgüllük %67, EAA=0,746). ROC eğrisi Şekil 7’de gösterilmektedir.

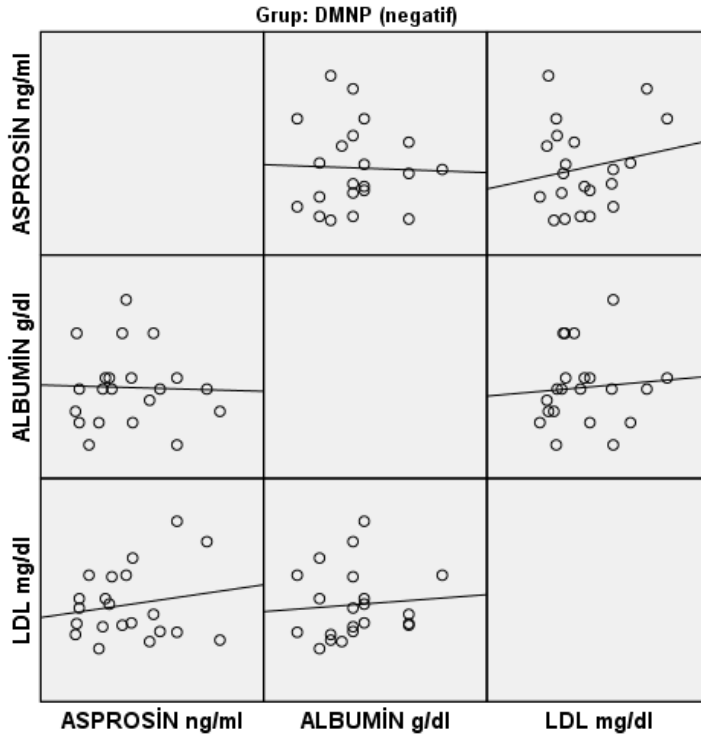


Şekil 7. Diyabetik nefropati ayırımı açısından asprosin düzeyi eşik değeri ve ROC eğrisi

Spearman Rho korelasyon analizinde asprosin ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve 24 saatlik idrarda total protein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Sadece serum albumin değeri ile DNP (+) DM grubunda anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ($r=-0,558$, $p=0,005$). LDL-K ve asprosin arasında anlamlı olmamakla birlikte pozitif korelasyon izlenmiş olup diğer parametreler ile anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Şekil 8 ve 9 ‘da DNP(-)DM ve DNP(+)DM grubunda serum asprosin düzeyi ile serum albumin ve LDL-K serpmme grafiği ve lineer regresyon eğrisi gösterilmiştir. Tablo 5 ‘te ise asprosinin diğer parametreler ile korelasyonu gösterilmiştir.



Şekil 8. DNP(-)DM grubunda asprosin ile serum albumin ve LDL-K serpmme grafiği ve lineer regresyon eğrisi



Şekil 9. DNP(+)DM grubunda asprosin ile serum albumin ve LDL-K serpmme grafiği ve lineer regresyon eğrisi

Tablo 5. Asprosin düzeyi ile diğer parametrelerin korelasyonu

		DNP (-) DM Asprosin ng/ml	DNP (+) DM Asprosin ng/ml
24 saatlik idrar Kr. klirensi ml/dk/1,73m²	r	-0,296	-0,146
	p	0,192	0,527
24 saatlik idrar Mikroalbumin mg/gün	r	-0,022	-0,137
	p	0,924	0,553
24 saatlik idrar Total protein mg/gün	r	0,026	0,055
	p	0,911	0,812
HbA1c %	r	-0,219	0,217
	p	0,341	0,344
AKŞ mg/dl	r	-0,359	0,293
	p	0,110	0,198
Albümin g/dl	r	0,051	-0,588**
	p	0,827	0,005
Üre mg/dl	r	0,063	0,150
	p	0,785	0,517
Kreatin mg/dl	r	0,222	-0,071
	p	0,333	0,759
Trigliserid mg/dl	r	0,009	0,301
	p	0,969	0,184
LDL-Kolesterol mg/dl	r	0,072	0,395
	p	0,757	0,076
HDL-Kolesterol mg/dl	r	0,180	-0,015
	p	0,434	0,949
Bel Çevresi cm	r	0,135	-0,074
	p	0,559	0,751
Vücut Kitle İndeksi kg/m²	r	-0,083	0,189
	p	0,722	0,412

Spearman's rho analizi, r=korelasyon katsayısı, **. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır, *. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır

TARTIŞMA

DSÖ raporlarına göre bulaşıcı olmayan hastalıklar dünyada tüm ölümlerin %71'inden (40,5 milyon) sorumludur, bu ölümlerin %4 'ü (1,5 milyon) diyabete bağlıdır. Ülkemizde ise ölümlerin %89 'u bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeni olup, bu ölümlerin %5 'i diyabete bağlıdır (1).

IDF 2017 verilerine göre DM global prevalansı 20-79 yaş arası %8,8 (%7,2-11,3 arası), diyabetli sayısı 424,9 milyondur. Diyabet için harcanan toplam sağlık gideri ise 727 milyar dolardır. 2045 yılında aynı yaş grubunda prevalansın %9,9 'a, diyabetli kişi sayısının da 628,6 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizdeki duruma bakacak olursak, diyabetli kişi sayısı 6,7 milyon ile Almanya ve Rusya Federasyonu'ndan sonra avrupada üçüncü sıradadır. 2045 yılında ise 11,2 milyon kişi ile dünya genelinde diyabetten etkilenen kişi sayısında 10. sırada olacağı tahmin edilmektedir (44).

Küresel diyabet salgını ile birlikte, diyabetik nefropati tüm dünyada büyük bir halk sağlığı ve klinik problem haline gelmiştir (45). 54 ülkeden elde edilen karma verilere göre SDBY 'nin en az %80 'i diyabet, hipertansiyon veya her ikisinin kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Tek başına diyabete atfedilen SDBY 'nin oranı ise %12-55 aralığında değişmektedir (2). Ülkemizde 2016 TND verilerine göre SDBY'nin en sık nedenini, %39 'luk oran ile DNP oluşturmaktadır (5).

DNP, diyabetin ana mikrovasküler komplikasyonlarından birisidir ve çoğu vaka asemptomatiktir. Bu aşamadaki ortaya çıkabilecek glomerüler hasarın geriye döndürülebilir olması dolayısı ile erken tanı ve müdahale çok önemlidir (46,47).

Mikroalbuminüri DNP'yi erken saptamak için kullanılan en önemli parametredir (48). Fakat bazı hastalarda DNP anlamlı proteinüri ile birlikte gelişirken, hastaların bir kısmında

önemli proteinüri veya albuminüri olmadan böbrek yetmezliği olabileceği, hatta SDBY gelişebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (49,50). Bu nedenle diyabetik hastalarda nefropatinin erken teşhisinde idrarda mikroalbümine ek olarak yeni belirteçlerin tanımlanması, kronik vasküler komplikasyonların böbrek hasarı ve kardiyovasküler morbidite olarak etkisini azaltmak için erken müdahaleyi kolaylaştıracaktır (51).

2016 yılında ilk defa Romere ve ark. tarafınca tanımlanan, majör olarak beyaz yağ dokudan dolaşıma salınan Asprosin adında 140 aa 'den oluşan protein yapılı bir adipokin tanımlanmıştır. Açlıkla salınımı uyarılan, dolaşımda nanomolar seviyelerde bulunan asprosin, FBN-1 geni tarafınca kodlanmaktadır ve profibrilinin c-terminal ucunun ayrılması ile oluşmaktadır. İkinci haberci olarak cAMP 'yi kullanarak karaciğerde glukoneogenezi uyarır ve kan glukoz seviyelerini arttırıcı etki gösterir (6). Ayrıca kan beyin bariyerini geçerek yine cAMP bağımlı bir yol ile orexigenic-agouti ilişkili peptidleri aktive eder bu da iştah uyarılmasına ve yağlanma ile vücut ağırlığının artmasına neden olur (43).

Çoğu, T2DM hastalarında olmak üzere yapılan çalışmalarda, plazma asprosin düzeyi T2DM tanılı hastalarda anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca DM ilişkili laboratuvar parametreler (AKŞ, TKŞ, HbA1c, TG gibi) ve klinik parametreler (VKİ, BÇ gibi) ile, plazma asprosin düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (40). Ne var ki literatürde diğer adipokinler ile DNP arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, asprosin düzeyi ile DNP arasında ilişkiyi değerlendiren direkt bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda, mevcut çalışmalar rehberliğinde DM ilişkili klinik ve laboratuvar parametreler ile pozitif korelasyon gösteren plazma asprosin düzeyinin, DNP ile (DNP erken tanısının önemi açısından) ilişkisini değerlendirdik.

Çalışmamız sonucunda kontrol grubuna göre diyabetik grupta plazma asprosin düzeyinin anlamlı artmış olduğu izlendi. Plazma asprosin düzeyi ile glukoz metabolizma parametreleri (AKŞ, HbA1c gibi), lipid profili (TG, TK, HDL-K, LDL-K), VKİ ve bel çevresi arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Buna karşın DNP (+) DM grubunda serum albümin düzeyi ile plazma asprosin düzeyi arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir.

Çalışmamızın primer hedefi olan asprosin düzeyi ve diyabetik nefropati ilişkisi değerlendirildiğinde, 24 saatlik idrar kreatinin klirensi, mikroalbumin atılımı ve total proteinüri ile plazma asprosin düzeyi arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Roc analizinde DNP tanısı için asprosin düzeyi eşik değeri >0,145 ng/ml olarak saptandı.

Tip 2 DM ve asprosin ilişkisini değerlendiren literatür çalışmalarına bakacak olursak; Zhang ve ark.'nın (8), 84 yeni tanı T2DM ve 86 normal glukoz toleransı (NGT) olan erişkinde

asprosin ve T2DM arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptığı çalışmada; T2DM grubunda, kontrol grubuna göre serum asprosin düzeyinde anlamlı artış izlenmiştir. Wang ve ark. (7), 51'i yeni tanı T2DM (nT2DM), 40'ı bozulmuş glukoz regülasyonu (IGR) olan ve 52'si normal glukoz regülasyonu (NGR) olan toplam 143 katılımcıda yaptığı çalışmada ise NGR grubuyla karşılaştırıldığında, katılımcıların hem IGR hem de T2DM grubunda plazma asprosin konsantrasyonlarında belirgin bir artış eğilimi olduğu görülmüştür. Li ve ark.'nın (52), 66 sağlıklı kadın, 53 T2DM'li kadın ve 41 PCOS'lu hastada plazma asprosin düzeyi ile metabolik göstergeleri karşılaştırılmış, T2DM'li grupta sağlıklı katılımcılardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Zhang ve ark.'nın (53), 60 T2DM ve 60 NGT olan katılımcı ile yaptığı çalışmada plazma açlık asprosin düzeyi T2DM grubunda NGT olan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Feng ve ark.'nın (54), plazma asprosin düzeyi ve diyabetik kardiyomiyopati arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlı 22 yeni tanı T2DM ve 22 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, plazma asprosin düzeyinin T2DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artmış olduğu izlenmiştir. Benzer şekilde Tokumoto ve ark. 'nın (55), 23 T2DM ve sağlıklı katılımcıda yaptığı çalışmada diyabet grubunda anlamlı asprosin yüksekliği izlenmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak kontrol grubuna göre diyabetik grupta plazma asprosin düzeyinin anlamlı olarak artmış olduğu izlendi.

Asprosin ile glukoz metabolizma parametrelerinin ilişkisinin literatürdeki değerlendirmelerinde; yine Zhang ve ark.'nın (8), yaptığı çalışmada T2DM grubunda AKŞ ile asprosin arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenirken HbA1c ile arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Wang ve ark. (7), yaptığı çalışmada plazma asprosin düzeyi ile AKŞ, HbA1c arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Li ve ark.'nın (52), çalışmasında T2DM grubunda plazma asprosin düzeyi ile AKŞ ve HbA1c arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Zhang ve ark.'nın (53), yaptığı çalışmada T2DM grubu tek başına değerlendirildiğinde, plazma açlık asprosin düzeyi ile glukoz metabolizma parametreleri (AKŞ, TKŞ, HbA1c, c-peptid, HOMA-IR) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Diyabeti olmayan katılımcılar ile yapılan çalışmalarda ise; Alan ve ark.'nın (56), 78 PKOS'u olan ve 78 kişilik kontrol grubunda insülin rezistansı ve asprosin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirildiği çalışmada plazma asprosin düzeyi ile AKŞ arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Uğur ve ark.'nın (57), obezite ile serum ve tükürük asprosin değerinin ilişkisini araştırmak için yaptığı çalışmada toplam 116 kişiden oluşan düşük kilolu, normal kilolu, artmış kilolu ve obez katılımcılar değerlendirilmiştir. Serum asprosin düzeyi ile glukoz arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Bu çalışmaların aksine, Wang ve ark. (58), tarafınca

bariyatrik cerrahi uygulanan 117 obez hasta ve obezitesi olmayan 57 erişkinde yapılan çalışmada vücut ağırlıkları değişimleri, kan şeker düzeyi ve plazma asprosin seviyeleri değerlendirilmiş, plazma asprosin seviyesi ile AKŞ ve HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yine Chang ve ark.'nın (59), 444 PKOS hastasının ve 156 kontrol grubunun serumunda asprosin, irisin, GIP, androjenler, LH, glukoz, insülin, lipid profili serum seviyeleri ve HOMA-IR, QUICKI ölçümlendiği çalışmada, plazma asprosin düzeyinin PKOS hastalarında insülin direnci, dislipidemi gibi komorbiditeler ile ilişkili olmadığı izlenmiştir. Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmaların bir kısmına uygun olarak, hem nefropatisi olan hem de nefropatisi olmayan diyabetik grupta plazma asprosin düzeyi ile AKŞ ve HbA1c arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Diyabetik hastalarda lipid profili ve asprosin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Zhang ve ark.'nın (8), yaptığı çalışmada T2DM grubunda TG ile plazma asprosin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Total kolesterol, HDL-K ve LDL-K ile asprosin düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Benzer olarak Wang ve ark.'nın (7), yaptığı çalışmada plazma asprosin düzeyi ile TG arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Total kolesterol, HDL-K ve LDL-K açısından anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Buna karşın Li ve ark.'nın (52), çalışmasında ise T2DM grubunda plazma asprosin düzeyi ile TG, total kolesterol, HDL-K ve LDL-K arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Diyabetik olmayan katılımcılarda yapılan çalışmalardan Uğur ve ark.'nın (57), yaptığı çalışmada düşük kilolu, normal kilolu, artmış kilolu ve obez katılımcılar değerlendirilmiştir. Serum asprosin düzeyi ile LDL-K arasında anlamlı pozitif korelasyon, HDL-K arasında ise anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Alan ve ark.'nın (56), PKOS'u olan ve sağlıklı kontrol grubunda insülin rezistansı ve asprosin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada ise plazma asprosin düzeyi ile TG, total kolesterol, HDL-K ve LDL-K arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Yine Wang ve ark (58), tarafınca bariyatrik cerrahi uygulanan 117 obez hasta ve obezitesi olmayan 57 erişkinde yapılan çalışmada plazma asprosin seviyesi ile TG, TK, HDL-K ve LDL-K arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda lipid profili ile plazma asprosin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sadece LDL-K ile asprosin arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Asprosin düzeyi ile VKİ ve bel çevresi arasındaki ilişkiye bakıldığında, diyabeti olan hastalarda Zhang ve ark.'nın (8), yaptığı çalışmada T2DM grubunda VKİ, BÇ ile plazma asprosin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Benzer olarak Wang ve

ark.'nın (7), T2DM, IGR ve NGR olan toplam 143 katılımcıda yaptığı çalışmada plazma asprosin düzeyi ile bel çevresi arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. VKİ ile arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Li ve ark.'nın (52), yaptığı çalışmada T2DM grubunda plazma asprosin düzeyi ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Diyabeti olmayan katılımcılarda yapılan çalışmalardan birisi olan Alan ve ark.'nın (56), PKOS'lu ve kontrol grubunda yaptığı çalışmada plazma asprosin düzeyi ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. Uğur ve ark.'nın (57), obezite ile serum ve tükürük asprosin değerinin ilişkisini araştırdığı çalışmada serum asprosin düzeyi ile VKİ arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise plazma asprosin düzeyi ile VKİ ve bel çevresi arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda literatüre benzer şekilde T2DM grubunun serum asprosin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. DNP ile asprosin ilişkisi değerlendirildiğinde, asprosin eşik değeri $>0,145$ ng/ml alındığında %81 duyarlılık %67 özgüllük ile nefropati tanısı için potansiyel bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde diğer adipokinler ile nefropati ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar olmasına rağmen henüz asprosin ile diyabetik nefropatiyi değerlendiren bir çalışma olmayıp bulguların ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Ek olarak diyabetik nefropatisi olan grupta plazma asprosin düzeyi ile serum albumin değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi. Önceki çalışmalarda hipoalbuminüri ile DNP derecesi arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (60). Bu durum nefropatisi olan grupta görece daha yüksek asprosin düzeyine sahip olmasının yanında DNP 'ye bağlı albuminüriye (61), muhtemel kronik inflamasyona bağlı negatif akut faz reaktanı olarak serum albumin seviyelerinin azalması ile açıklanabilir (62).

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise ilk olarak çalışmamız vaka kontrolüne ve tek merkezli tasarıma dayanmaktadır ve örneklem kümemiz nispeten sınırlıdır. İleride yapılacak daha geniş çaplı prospektif çalışmaların daha etkin sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Bulaşıcı olmayan hastalıklar içinde en önemli mortalite ve morbidite sebeplerinden birisi diyabetes mellitustur. Bu morbiditelerden birisi de nefropatidir. SDBY ‘nin en sık sebebini hipertansiyon ile birlikte diyabetes mellitus oluşturmaktadır. Bu yüzden diyabetik nefropatinin erken tanısı büyük önem taşımaktadır.

Biz çalışmamızda, daha önceki çalışmalarda glukoz parametreleri ile ilişkili bulunan peptit yapılı bir adipositokin olan asprosinin, DNP ile ilişkisini ve DNP erken tanısı açısından bir belirteç olarak kullanılabilişliğini değerlendirdik.

Çalışmamız sonucunda:

1. Diyabetik grupta (DNP (-) DM ve DNP (+) DM) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek asprosin değerleri izledik (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).
2. Plazma asprosin düzeyi ile serum albümin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon ($p=0,005$) izledik.
3. Plazma asprosin düzeyi ile AKİ, HbA1c, TG, TK, HDL-K, LDL-K, VKİ ve bel arasında anlamlı bir korelasyon izlemedik.
4. Nefropati tanısı için asprosin eşik değerini %81 duyarlılık ve %61 özgüllük ile $>0,145$ olarak saptadık ($p=0,006$, EAA=0,746).
5. Çalışmamız, T2DM hastalarında nefropati tanısı açısından serum asprosin düzeyinin potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

ÖZET

Asprosin açlık durumunda salınımı uyarılan ve karaciğerde glukoz üretimini arttırarak kan glukoz düzeyi ve insülin direncini arttırıcı etkileri olan primer olarak beyaz yağ doku kaynaklı bir adipokindir. Özellikle diyabet ve buna öncül olan insülin direnci durumlarında asprosin ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı tip 2 diyabette, diyabetik nefropati ile serum asprosin seviyesi arasındaki ilişkinin ortaya koyulması ve bunun yanında serum asprosin seviyesi ile ilişkili olabilecek diğer parametrelerin de gözden geçirilmesidir.

Çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Aralık 2018 - Temmuz 2019 tarihlerinde başvuran nefropatisi olmayan 21 T2DM 'li hasta ve nefropatisi olan 21 T2DM 'li hastada, diyabetik nefropati ile asprosin düzeylerindeki ilişki araştırılmıştır.

Hastaların verileri rutin kontrol sırasındaki muayenelerinde toplanmıştır. Asprosin seviyesi tayini hastaların rutin kontrolleri sırasında alınan serumlarda ELISA yöntemi ile test edilmiştir.

Spearman Rho korelasyon analizinde hem nefropatili hem de nefropatisiz tip 2 diyabetik hastalarda plazma asprosin düzeyi ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve 24 saatlik idrarda total proteinasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Bunun yanında ROC analizinde eşik asprosin değeri $> 0,145$ ng/ml alındığında %81 duyarlılık %67 özgüllük ile asprosinin nefropati tanısı için potansiyel bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir (EAA=0,746, $p=0,006$). Ayrıca nefropatili hastalarda serum albumin düzeyi ile asprosin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ($p=0,005$). Ortalama asprosin seviyeleri nefropatili grupta 0,171 ng/mL, nefropatisiz grupta 0,141 ng/mL idi.

Çalışmamızdaki nefropati tanısı için anlamlı eşik değer olan asprosin düzeyi, nefropati gelişimi ile serum asprosin düzeyi arasındaki pozitif ilişkiyi ve serum asprosin düzeyinin nefropati tanısında potansiyel bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, diyabetik nefropati, asprosin



EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ASPROSIN LEVEL AND DIABETIC NEPHROPATHY IN PATI-ENTS WITH TYPE II DABETES FOLLOWED N TRAKYA UNVERSITY HEALTH RESEARCH AND APPLICATION CENTER

SUMMARY

Asprosin is an fasting induced adipokine , which primarily released by white fat tissue and has increased blood glucose levels and insulin resistance by increasing glucose production in the liver. Studies on asprosin are ongoing, particularly in cases related to diabetes and insulin resistance.

The aim of this study was to investigate the relationship between diabetic nephropathy and serum asprosin levels in type 2 diabetes, and to review other parameters that may be associated with serum asprosin levels.

In this study, we investigated the relationship between diabetic nephropathy and asprosin levels in 21 T2DM patients without nephropathy and 21 T2DM patients with nephropathy who applied to Trakya University Medical Faculty Hospital between December 2018 - July 2019.

The data of the patients were collected during their routine examinations. The determination of asprosin level was tested by ELISA method in the sera, taken during routine controls of the patients.

Spearman Rho correlation analysis showed no significant correlation between plasma asprosin level and microalbumin and total protein in 24-hour urine in type 2 diabetic patients both with and without nephropathy. In addition, when the threshold asprosin value $> 0,145$ ng / ml was taken in ROC analysis, suggest that asprosin may be a potential biomarker for the diagnosis of nephropathy with 81% sensitivity and 67% specificity (EAA = 0,746, $p = 0,006$). Also, there was a significant negative correlation between serum albumin and asprosin levels in patients with nephropathy ($p = 0,005$). The mean asprosin levels were 0,171 ng / mL in the DNP (+) DM group and 0,141 ng / mL in the DNP (-) DM group.

Asprosin level, which is a significant threshold for the diagnosis of nephropathy in our study, suggests a positive relationship between the development of nephropathy and serum

asprosin level. Also suggests that serum asprosin value can be used as a potential marker in the diagnosis of diabetic nephropathy.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, asprosin



KAYNAKLAR

1. Organization WH. Noncommunicable Diseases 2018 June 01, Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
2. Organization WH. Global Report on Diabetes. 2016, Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=2E0B534E6007AE62F632D1F8A6DB02D7?sequence=1.
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25(9):1551-6.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Euro J Epidemiol 2013;28(2):169-80.
5. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye 2016 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2017; 11.
6. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. Cell 2016;165(3):566-79.
7. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. Mediators Inflamm 2018;2018:1-7.
8. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. Clin Chim Acta 2019;489:183-8.

9. Gemma Currie GM, Christian Delles. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and Future. *World J Diabetes* 2014;5(6):763-76.
10. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 12th ed. Ankara, Bayt Bilimsel Matbaacılık; 2019:15.
11. Matthew C. Riddle. Introduction: Standarts of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1-2.
12. American Diabetes Association - Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(1):13-27.
13. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Jameson JL (Eds). *Harrisons Endocrinology* 4th ed. McGraw-Hill Education; 2017:280-2.
14. Neal JM. Glucose Metabolism. In: Sompayrac L (Eds.). *How The Endocrine System Works* 2nd ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 2016:100-9.
15. Karamanou M PA, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2016;7(1):1-7.
16. Tattersall RB. Diabetes in its Historical and Social Context. *Textbook of Diabetes Wiley Online Library*; 2017:3-20.
17. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(2):8-98.
18. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-81.
19. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Ayvaz G, Çömlekçi A. Türkiye’de ve Dünya’da diyabet, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Raporu. *Turk JEM* 2012;16:1.
20. Seino Y NK, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwag A, Araki E, Ito C, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investigat* 2010;5(5):212-28.
21. Smith RJ. Diabetes Mellitus, Hypoglycemia. In: Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG (Eds.). *Andreoli and Carpanter's Cecil Essentials of Medicine* 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2016:657-74.
22. Piccoli GB, Grassi G, Cabiddu G, Nazha M, Roggero S, Capizzi I, et al. Diabetic kidney disease: a syndrome rather than a single disease. *Rev Diabet Stud* 2015;12(1-2):87.
23. Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic nephropathy: a tangled web to unweave. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(5-6):579-92.

24. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR et al. A Population Based Survey of Chronic Renal Disease In Turkey-The CREDIT Study. *Euro Dialysis Transplant Assoc* 2011;26(6):1862-71.
25. Seyahi N, Altıparmak MR, Ateş K, Trabulus S, Süleymanlar G. Türkiye’de renal replasman tedavilerinin güncel durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2014 Yılı Özet Raporu. *Turkish J Nephrol* 2015;24(1):10-6.
26. El Din UAS, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression-A review. *J Advanced Res* 2017;8(4):363-73.
27. Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;71(6):884-95.
28. Freitas HS, Anhê GF, Melo KF, Okamoto MM, Oliveira-Souza M, Bordin S et al. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology* 2008;149(2):717-24.
29. Bjornstad P, Lanasa MA, Ishimoto T, Kosugi T, Kume S, Jalal De, t al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2015;58(9):1993-2002.
30. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(9):2221-8.
31. Kashihara N, Haruna Y, Kondeti KV, Kanwar SY. Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Current Med Chem* 2010;17(34):4256-69.
32. Zoja C, Benigni A, Remuzzi G. The Nrf2 pathway in the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;29(1):19-24.
33. Doublier S, Salvidio G, Lupia E, Ruotsalainen V, Verzola D, Deferrari G, et al. Nephrin expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycosylated albumin and angiotensin II. *Diabetes* 2003;52(4):1023-30.
34. Gagliardini E, Perico N, Rizzo P, Buelli S, Longaretti L, Perico L, et al. Angiotensin II contributes to diabetic renal dysfunction in rodents and humans via Notch1/Snail pathway. *Am J Pathol* 2013;183(1):119-30.
35. Lieberthal W, Levine JS. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(12):2493-502.
36. Mishra R, Emancipator SN, Kern TS, Simonson MS. Association between endothelin-1 and collagen deposition in db/db diabetic mouse kidneys. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339(1):65-70.

37. Berthier CC, Zhang H, Schin M, Henger A, Nelson RG, Yee B, et al. Enhanced expression of Janus kinase–signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009;58(2):469-77.
38. Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, He J, Nagai T, Nakamura Y, et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes* 2014;63(6):2120-31.
39. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89(6):2548-56.
40. Elnagar A, El-Belbasi HI, Rehan IF, El-Dawy K. Asprosin: a novel biomarker of type 2 diabetes mellitus. *Veterinary Medicine In-between Health & Economy (VMHE)*–16-19 *Slov Vet Res* 2018;55(20):333–47.
41. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British J Nut* 2004;92(3):347-55.
42. Kajimura S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nature Rev Endocrinol* 2017;13(2):69.
43. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature Med* 2017;23(12):1444.
44. International Federation of Diabetes. *International Diabetes Atlas*. Brussels, Belgium: 2017;8:43-64.
45. Robles NR, Villa J, Gallego RH. Non-proteinuric diabetic nephropathy. *J Clin Med* 2015;4(9):1761-73.
46. Fioretto P, Barzon I, Mauer M. Is diabetic nephropathy reversible? *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104(3):323-8.
47. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: new risk factors and improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud* 2015;12(1-2):110-8.
48. Mogensen C. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987;31(2):673-89.
49. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002;61(6):2165-75.
50. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Beauvieux M-C, Barthe N, Chauveau P, et al. Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group. *Diabetes Care* 2007;30(8):2034-9.

51. Rodriguez-Romero V, Bergstrom RF, Decker BS, Lahu G, Vakilynejad M, Bies RR. Prediction of nephropathy in type 2 diabetes: an analysis of the accord trial applying machine learning techniques. *Clin Transl Sci* 2019;12(5):519–28.
52. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators Inflamm* 2018;2018:1-12.
53. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2019;10:1-8.
54. Feng J, Yang Y, Yang Y, Pei H. GW29-e0080 The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(16):C2.
55. S. Tokumoto EO, M. Abe, S. Honjo, A. Hamasaki. Inverse association between fasting insulin level and postprandial changes of asprosin level in Type 2 diabetes patients. *International Diabetes Federation 2017 Congress* 2017. p. 593.
56. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinol* 2019;35(3):220-3.
57. Ugur K, Aydin S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *Int J Endocrinol* 2019;2019:1-8.
58. Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VCC, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obesity* 2019;43(5):1019-25.
59. Chang CL, Huang SY, Hsu YC, Chin TH, Soong YK. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Scientific Rep* 2019;9(1):1-11.
60. Leehey DJ, Kramer HJ, Daoud TM, Chatha MP, Isreb MA. Progression of kidney disease in type 2 diabetes—beyond blood pressure control: an observational study. *BMC Nephrol* 2005;6(8):1-11.
61. Folsom AR, Ma J, Eckfeldt JH, Nieto FJ, Metcalf PA, Barnes RW, et al. Low serum albumin: association with diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors but not with prevalent cardiovascular disease or carotid artery intima-media thickness. *Ann Epidemiol* 1995;5(3):186-91.
62. Moshage H, Janssen J, Franssen J, Hafkenscheid J, Yap S. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Investigat* 1987;79(6):1635-41.

EKLER



Ek-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2018/421
	PROTOKOL ADI	Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Takip Edilen Tip 2 Diyabetli Hastalarda Asprosin Düzeyinin Diyabetik Nefropati ile İlişkisinin Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Doç. Dr. Semra AYTÜRK SALT
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	
	DESTEKLEYİCİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 19/40	Tarih: 19.11.2018
	Fakültemiz İç Hastalıkları Öğretim Üyesi Doç. Dr. Semra AYTÜRK SALT'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. İstiklal SAK'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödendiği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
CALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugul KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Özden İPÇİ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yard.