



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİğİ

TIP 2 DM HASTALARINDA ASPROSİN DÜZEYLERİNİN
DİYABETİK RETİNOPATİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. ANIL AKKUŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ

TIP 2 DM HASTALARINDA ASPROSİN DÜZEYLERİNİN
DİYABETİK RETİNOPATİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. ANIL AKKUŞ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Fatma Turgay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalanmamı sağlayan, her konuda desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fatih ÖZÇELİK, Uzm. Dr. Fatma TURGAY, Doç. Dr. Erdinç SERİN'e

Güler yüz ve sıcakkanlı tavırlarıyla çalışma ortamımızı yuvamız gibi görmemizi sağlayan çok değerli uzmanlarımız Uzm. Dr. Zeynep Mine YALÇINKAYA KARA, Uzm. Dr. Sema YAĞCI, Uzm. Dr. Merve Sena ODABAŞI ve Uzm. Dr. Tuğba KUM'a

Samimiyet ve yardımseverlik konusunda örnek gösterilecek kişiliğe sahip, beraber çok güzel anılar biriktirdiğimiz, saygıdeğer kıdemlim, Uzm. Dr. Burak Yasin AVCI'ya

Asistanlık hayatıma renk katan beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım, Uzm. Dr. Ecem AVCI, Uzm. Dr. Pınar YILMAZ, Dr. Büşra ARSLAN, Uzm. Dr. Kamer YURDAKUL, Uzm. Dr. Nurcihan ÇALIŞKAN DOLU, Dr. Ayşe Beyza BEKGÖZ, Dr. Mihriban ŞİMŞEK, Dr. Sema KURNAZ, Dr. İlknur ERDOĞAN SATILMIŞ, Dr. Feyza BAĞRIYANIK, Dr. Burakcan KOÇ'a,

Beraber çalıştığımız tüm teknisyenlerimiz ve personellerimize,

Hayatımın her anında sonsuz desteğini her zaman hissettiren, yol arkadaşım, biricik eşim Sümeyra AKKUŞ'a

Bugünlere gelmemde büyük emek ve fedakarlık gösteren çok sevdiğim aileme,

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
KISALTMALAR	İV
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım ve epidemiyoloji.....	3
2.2. Tanı kriterleri ve tarama testleri.....	4
2.2.1. Açlık Plazma Glukozu (APG).....	6
2.2.2. OGTT 2. Saat Plazma Glukozu.....	7
2.2.3. Rastgele Plazma Glukozu	7
2.2.4. Glikozillenmiş Hemoglobin A1c (HbA1c).....	7
2.2.5. Prediyabet	8
2.3. Diabetes Mellitus Semptomları	9
2.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması	9
2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	11
2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	11
2.5. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	14
2.5.1. Kronik komplikasyonlar	14
2.5.1.1. Makrovasküler komplikasyonlar.....	14
2.5.1.2. Mikrovasküler komplikasyonları	15
2.5.1.2.1. Diyabetik nöropati.....	15
2.5.1.2.2. Diyabetik nefropati	16
2.5.1.2.3. Diyabetik retinopati	18
2.6. Asprosin	22
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Etik kurul onayı	25
3.2. Hasta seçimi	25
3.2.1. Kabul kriterleri.....	25
3.2.2. Ret kriterleri	25

3.3. Çalışma grupları.....	26
3.4. Laboratuvar analizi	26
3.5. Asprosin düzeylerinin belirlenmesi	27
3.5.1. ELISA çalışma prosedürü	27
3.6. İstatistiksel analiz.....	29
BULGULAR.....	30
4.1. Post-Hoc Power Analizi.....	49
TARTIŞMA	50
SONUÇLAR	59
KAYNAKLAR	60



KISALTMALAR

- ADA: American Diabetes Association
AGEs: İleri Glikasyon Son Ürünleri
AgRP⁺: Agouti-Related Peptide-Expressing
APG: Açlık Plazma Glukozu
DAG: Diaçil Gliserol
DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial
DKB: Diastolik Kan Basıncı
DM: Diabetes Mellitus
DR: Diyabetik Retinopati
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EASD: European Association for the Study of Diabetes
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GEMY: Görmesi Etkilenmeyen Tip 2 DM Grubu
GENN: Görmesi Etkilenen Tip 2 DM Grubu
HbA1c: Glikolize Hemoglobin A1c
HT: Hipertansiyon
IDF: International Diabetes Federation
IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
İAKO: İdrar Albumin Kreatinin Oranı
JNK: c-Jun N-Terminal Kinaz
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KY: Kalp Yetmezliği
MAP: Mitojen Aktivatör Protein
NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NAPDH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
NGT: Normal Glukoz Toleransı
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NPS: Neonatal progeroid sendrom

OR: Odds Ratio
PARP: Poli-(ADP-Riboz)-Polimeraz
PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PKA: Protein Kinaz A
PKC: Protein Kinaz C
PKC δ : Protein Kinaz C-Delta
PKOS: Polikistik Over Sendromu
r: Korelasyon Katsayısı
ROC: Receiver Operating Characteristic
SERCA2: Sarko/Endoplazmik Retikulum Ca²⁺ ATPaz 2
SKB: Sistolik Kan Basıncı
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TLR4: Toll-Like Reseptör 4
TyG: Trigliserid Glukoz İndeksi
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
°C: Derece Santigrat

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabet riski yüksek bireyler ve önerilen tarama sıklığı.....	5
Tablo 2: Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri *.....	6
Tablo 3: Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması.....	9
Tablo 4: eGFR ve albuminuri kategorilerine göre KBH prognozu.....	18
Tablo 5: Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası.....	21
Tablo 6: Hasta gruplarının demografik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	30
Tablo 7: Hasta gruplarının komorbidite durumlarına göre grupların karşılaştırılması.....	32
Tablo 8: Hasta gruplarının kan biyokimya parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	35
Tablo 9: Hasta gruplarının idrar biyokimya parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 10: Diyabetik retinopatisi olan ve olmayan Tip 2 Diabetes Mellituslu hastaların biyokimya parametrelerinin kıyaslanması.....	39
Tablo 11: Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda dört değişkenin DR durumu üzerine etkisini değerlendirmek için Binary lojistik regresyon modelleri.....	40
Tablo 12: Görmesi etkilenen ve etkilenmeyen diyabetli hastaları biyokimya parametrelerinin kıyaslanması.....	42
Tablo 13: Tip 2 DM'li hastalarda dört değişkenin görmenin etkilenme durumu üzerine etkisini değerlendirmek için Binary lojistik regresyon modelleri.....	44
Tablo 14: Korelasyon matrisi sonuçları.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Human Asprosin ELISA kiti (Sunred, Shangai, Çin) kalibrasyon eğrisi	28
Şekil 2: Çalışma gruplarının DM süresine ait nonparametrik box plot grafiği.....	31
Şekil 3: Çalışma gruplarının kan basınçlarına ait nonparametrik box plot grafiği. ...	33
Şekil 4: Çalışma gruplarının görmesi etkilenen hasta oranlarını gösteren kümelenmiş çubuk grafiği.	33
Şekil 5: Çalışma gruplarının böbrek fonksiyonlarına ait nonparametrik box plot grafiği	34
Şekil 6: Çalışma gruplarının insülin ve HOMA-IR düzeylerine ait nonparametrik box plot grafiği.....	36
Şekil 7: Çalışma gruplarının asprosin düzeylerine ait nonparametrik box plot grafiği.	36
Şekil 8: Çalışma gruplarının İAKO değerine ait nonparametrik box plot grafiği.....	38
Şekil 9: GEMY ve GENN'deki hastaların kreatinin, eGFR ve İAKO değerlerinin karşılaştırıldığı nonparametrik box plot grafiği.	41
Şekil 10: GEMY ve GENN'deki hastaların asprosin düzeyi ve DRK-Ş değerlerinin karşılaştırıldığı nonparametrik box plot grafiği.	43
Şekil 11: KBH prognozu ile eGFR ve asprosin düzeyleri arasında yapılan korelasyon grafiği.	46
Şekil 12: DRK-şiddeti ile eGFR ve asprosin düzeyleri arasında yapılan korelasyon grafiği.	47
Şekil 13: Tip 2 DM nedeniyle takip edilen hastaların DR komplikasyonunu belirlemek için tanı amaçlı kullanılan asprosin düzeylerinin ROC performans analizi.....	48
Şekil 14: Tip 2 DM nedeniyle görmesi etkilenen ve etkilenmeyenleri belirlemek için tanı amaçlı kullanılan asprosin düzeylerinin ROC performans analizi.....	49

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Dünya çapında en önemli önlenebilir görme kaybı nedeni olan diyabetik retinopati (DR)'nin erken tanısında biyokimyasal biyobelirteç ihtiyacı günümüzde hala karşılanamamıştır. Yakın zamanda keşfedilen asprosin hem DR tanısı hem de klinik şiddeti ile ilişkili bir biyobelirteç olarak umut vadetmektedir. Bu çalışmamızda amacımız asprosin ve DR klinik şiddeti ve diğer biyokimyasal parametreler ile olan ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Mart 2022 ve Ocak 2023 tarihleri arasında göz polikliniğinde rutin göz muayeneleri yapılan DR gelişmemiş tip 2 DM (DM-NR), nonproliferatif DR (NPDR) ve proliferatif DR (PDR) gelişen tip 2 DM hastaları dahil edildi (sırasıyla 30, 31 ve 26 hasta). Hastaların klinik özellikleri kayıt altına alındı, glukoz, HbA1c, kreatinin, lipid paneli, CRP, insulin, idrar albumin, idrar kreatinin ve asprosin düzeyleri ölçüldü. HOMA-IR, Trigliserid glukoz indeksi (TyG) ve idrar albumin kreatinin oranı (İAKO) hesaplandı. Bulunan sonuçlar SPSS programı ile analiz edildi.

BULGULAR: DM-NR'nin asprosin düzeyleri NPDR ve PDR'den daha yüksek saptandı ($p=0,0032$) ancak NPDR ve PDR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. DR olan hastalarda olmayanlara göre asprosin belirgin derecede düşüktü ($p=0,0002$). DR klinik şiddeti ile asprosin arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (Spearman $r = -0,3588$, 95% CI: $-0,534$ ile $-0,15$, $p=0,0006$). Asprosin ile eGFR ve İAKO değerleri ve kronik böbrek hastalığı prognozu arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,005$).

SONUÇLAR: Literatür verileri ve çalışma sonuçlarımız göz önünde bulundurulduğunda asprosinin farklı dokularda çeşitli etki gösteren multifonksiyonel bir molekül olduğunu düşünmekteyiz. Asprosin düzeylerinin DR'nin tanısında önemli bir tanısal gücü bulunur ve destekleyici diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımı yararlı olabilir. DR patogenezinde asprosinin koruyucu rol oynayabileceği konusunda destekleyici ileri klinik çalışmalarının yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tip 2 DM, Diyabetik Retinopati, Asprosin

ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM: The need for a biochemical biomarker in the early diagnosis of diabetic retinopathy (DR), which is the most prominent preventable cause of vision loss worldwide, has still not been met today. Recently discovered asprosin shows promise as a biomarker related to both the diagnosis of DR and its clinical severity. Our aim in this study is to investigate the relationship between asprosin and DR clinical severity and other biochemical parameters.

METHODS: Our study included patients with TYPE 2 DM without DR (DM-NR), type 2 DM with nonproliferative DR (NPDR) and proliferative DR (PDR) patients who underwent routine eye examinations in the eye outpatient clinic between March 2022 and January 2023 (30, 31 and 26 patients, respectively). The clinical features of the patients were recorded and glucose, HbA1c, creatinine, lipid panel, CRP, insulin, urinary albumin, urinary creatinine and asprosin levels were measured. HOMA-IR, Triglyceride glucose index (TyG) and urinary albumin to creatinine ratio (IACO) were calculated. The results were analyzed with the SPSS program.

RESULTS: Asprosin levels of DM-NR were found to be higher than NPDR and PDR ($p=0,0032$), but the difference between NPDR and PDR was statistically insignificant. Asprosin was significantly lower in patients with DR than in patients without DR ($p=0,0002$). A significant negative correlation was found between clinical severity of DR and asprosin (Spearman $r = -0,3588$, 95% CI: $-0,534$ to $-0,15$, $p=0,0006$). No correlation was found between asprosin and eGFR and UACR values and chronic kidney disease prognosis ($p>0,005$).

CONCLUSION: Considering the literature data and our study results, we think that asprosin is a multifunctional molecule with various effects in different tissues. Asprosin levels have significant diagnostic power in the diagnosis of DR and may be useful in combination with other supportive biomarkers.. We recommend that further clinical studies be conducted to support that asprosin may play a protective role in the pathogenesis of DR.

Keywords: Tip 2 DM, Diyabetik Retinopati, Asprosin

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), pankreasın insülin üretiminde veya periferik dokulardaki insüline karşı gelişen cevabında yetersizliğin rol oynadığı kronik ve sistemik bir metabolizma hastalığıdır (1). Dünya çapında yaklaşık 537 milyon diyabet hastası bulunmakta ve sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (2).

DM'un mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati (DR) önlenebilir görme kaybının en önde gelen nedeni sayılmaktadır (3). DR komplikasyonu, tanı anında tüm DM hastalarının yaklaşık %20'sini oluşturması nedeniyle önemlidir. DM vakalarının çoğunluğunda hastalığın tanı anı ile DR komplikasyonunun klinik tanısı arasında geçen asemptomatik süre içerisinde nöral retinal hasar ve mikrovasküler değişiklikler devam etmektedir. Dolayısıyla DR'nin önlenmesi elzemdir ve bu ancak erken tanı ve tedaviyle mümkün olabilmektedir (4–6).

Görünür fundoskopik muayene bulgularından önce retinanın fonksiyonel anomalilerinin saptanmasında, elektoretinografi, mikroperimetri, kontrast duyarlılık testleri ve retinal oksimetri kullanımı önerilmektedir. Ancak bu yöntemlerin pratik olmaması kanda saptanabilen daha basit biyokimyasal parametrelere ihtiyaç oluşturmaktadır. (4–6) DR patofizyolojisinde rol alabileceği düşünülen bu biyokimyasal parametreler hakkında yapılan çalışmalar henüz ihtiyacı tam olarak karşılayamamaktadır (7).

Asprosin ilk kez 2016'da tanımlanan peptid yapıda bir hormondur ve bu ihtiyacı karşılayabilme potansiyeli taşıyabilir. Başlıca beyaz yağ dokuda sentezlenen ve sirkadiyen ritme sahip olan asprosin molekülü, glukoz homeostazında görevlidir. Yapılan çalışmalarda hepatik glukoz üretimini artırdığı ve iştah üzerinde olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. Mezenkimal stromal hücrelerde reaktif oksijen radikallerinin üretimini azaltarak erken hücre ölümünü engellediği gösterilmiştir. Ayrıca makrofajlarda lipid birikimini azaltarak ateroskleroza engellediği bildirilmektedir (8–11). Bu bilgiler asprosin ve DR arasında muhtemel bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ancak yapılan literatür taramasında DR ile asprosin düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

Bu araştırmada, DR komplikasyonu gelişen ve gelişmeyen tip 2 DM'li hastalarda asprosin düzeyleri llerek DR evreleri ile asprosin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca asprosinin rutin biyokimyasal parametreler ile olan ilişkisi de araştırılacaktır.



GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunun göreceli veya mutlak eksikliği ve/veya insülinin periferik dokulardaki etkisine karşı gelişen insülin direnci nedeni ile ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden ve hipergliseminin uzun dönem etkisi ile birden fazla organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan kronik bir metabolizma hastalığıdır (1,12).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılı diyabet raporuna göre 1980'de 180 milyon olan diyabet hastası sayısı, 2014 yılına gelindiğinde 422 milyona çıkmıştır. Erişkin popülasyonda global ölçekte DM prevalansı 1980'de %4,7 iken 2014'te bu sayı neredeyse iki katına çıkarak %8,5'e ulaşmıştır (13).

International Diabetes Foundation (IDF), 2021 yılında 10. baskısını yayımladığı DM atlasında DM prevalansındaki artışın devam etmesi konusuna dikkat çekerken diyabetin bireyler, aileler ve ülkelerin sağlığı ve refahı için küresel bir sorun olduğunu vurgulamaktadır. Bu atlasın yayımlandığı yıl itibariyle dünya çapında 20-79 yaş aralığındaki yetişkin bireylerin 537 milyonunun (aynı yaş grubundaki yetişkin bireylerin %10,5'i) DM hastası olduğu belirtilirken hasta sayısının 2030 yılında 630 milyon ve 2045 yılında ise 783 milyona ulaşabileceği tahmin edilmektedir. DM prevalansı tahminlerinin yaşa göre arttığı, 2021 yılında en düşük prevalansın 20-24 yaş aralığındaki bireyler arasında iken en yüksek prevalansın 55-59 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir. 20-79 yaş arasındaki erkeklerde DM prevalansı %10,8 ile kadınların DM prevalansından (%10,2) daha yüksektir (2).

Yaşam kalitesini artırmak, komplikasyonların oluşumunu önlemek veya geciktirmek ve erken yaştaki ölümleri engellemek için mümkün olan en erken zamanda diyabet tanısının konulması esastır. 2021'de 20-79 yaş arası bireylerin neredeyse yarısının (%44,7; 239,7 milyon) diyabet hastalığından habersiz olduğu saptanmıştır. Global ölçekte tanı almamış tüm diyabet vakalarının %87,5'i orta-düşük gelir düzeyine sahip ülkelerdedir. Bununla birlikte gelir düzeyi yüksek ülkelerde bile diyabet vakalarının neredeyse üçte birine (%28,8) tanı koyulmamıştır. Avrupa bölgesindeki diyabet hastası sayısının 2021'de 61 milyon olduğu, 2030'da 67 milyon ve 2045'te 69 milyon olacağı tahmin edilmektedir (2).

Etkisi bölgeden bölgeye değişse de diyabet global olarak önemli bir ölüm nedenidir. COVID-19 pandemisi ile ilişkili ölüm riskleri hariç bırakıldığında 2021’de 20-79 yaş arasındaki yaklaşık 6,7 milyon yetişkinin diyabet veya komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Bu miktar aynı yaş grubunda küresel olarak tüm nedenlerden kaynaklanan ölümlerin %12,2’sine karşılık gelir. Diyabete bağlı bu ölümlerin %32,6’sı çalışma çağındaki bireylerde meydana gelmiştir (2).

Türkiye’de de ülke genelinde diyabet prevalans çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan önemli bir tanesi 1997-1998 yılları arasında 20 yaşın üstündeki 24788 kişinin dahil edildiği Türkiye Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I Çalışması)’dır. TURDEP-I çalışmasında diyabet hastalığı prevalansı %7,2 olarak saptanmıştır (14).

2013 yılında yayımlanan ve TURDEP-I çalışmasının devamı niteliğindeki Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) 20 yaş ve üstündeki 26499 kişinin katılımı sağlanmış olup Türkiye genelinde diyabet prevalansı %13,7’ye ulaşmıştır. TURDEP-I çalışması diyabet prevalans verisi ile karşılaştırıldığında artış %90 olduğu gözlenmiştir (15).

Türkiye’deki kronik böbrek hastalığının prevalansını araştıran ilk epidemiyolojik çalışma olan CREDIT çalışmasında ise 18 yaşın üzerindeki 10872 kişi dahil edilmiştir ve diyabet prevalansı %12,7 olarak saptanmıştır (16).

DSÖ’nün 2016 yılında yayımladığı raporda Türkiye’de 30-70 yaş aralığındaki kişilerde diyabet prevalansı %13,2 (kadınlarda %14,2; erkeklerde %12,2) olarak saptanmıştır (17).

2.2. Tanı kriterleri ve tarama testleri

Diyabetik hastalarda yaşam kalitesinin korunması için temel başlangıç noktası erken tanıdır. Kişi tanı almakta ve tedavi olmakta ne kadar gecikirse diyabet komplikasyonlarının da o derece ağır olma ihtimali bulunmaktadır (13). Diyabet semptomu olmayan tüm yetişkinlerin tip 2 DM risk faktörleri açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Diyabet riskinin artmış olduğu bireyler Tablo 1’de verilmiştir (1).

Tablo 1: Diyabet riski yüksek bireyler ve önerilen tarama sıklığı

1. Vücut ağırlığı ne olursa olsun, 35 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. VKİ ≥ 25 kg/m ² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir. <ul style="list-style-type: none">• Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler• Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler• Makrozomik (doğum tartısı 4 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar• Hipertansif bireyler (KB $\geq 140/90$ mmHg)• Dislipidemikler (HDL-kolesterol < 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)• Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar• İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler• Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar• Düşük doğum tartılı doğan kişiler• Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler• Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar• Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler• Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar• Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
4. GDM tanısı almış kadınlarda doğum sonrası değerlendirmede diyabet saptanmasa da üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

APG: Açlık plazma glukoz, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus, KB: Kan basıncı, HDL-kolesterol: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, PKOS: Polikistik over sendromu, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (APG: 100-125 mg/dl), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (OGTT 2.st PG: 140-199 mg/dl), YRG: Yüksek risk grubu (A1C: %5,7-6,4; 39-47 mmol/mol).

Diyabetin tanı ve sınıflaması ile ilgili yıllar içerisinde önemli gelişmeler olmuştur. 1997 yılında American Diabetes Association (ADA) tarafından yayımlanan diyabet ve diğer glukoz metabolizma bozuklukları tanı ve sınıflama kriterleri 1999 yılında DSÖ tarafından küçük değişiklik ile kabul edilmiştir. DSÖ'nün yayımladığı bu raporda sınıflamada hem diyabetin farklı etiyolojik tipleri hem de hastalık evrelemesi yer almıştır. Hastalık evrelemesi normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı,

insulin tedavisi gerekmeyen DM, kan şekeri kontrolü için insulin tedavisi gerektiren DM ve sağkalım için insulin tedavisi gerektiren DM şeklindedir. Sonraki yıllarda ise DSÖ ve ADA tarafından DM tanı kriterleri arasına glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) eklenmiştir. Güncel kullanımda olan DM tanı kriterleri Tablo 2’de verilmiştir (1).

Tablo 2: Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri *

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	Yüksek Risk Grubu
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c**	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikâr DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

**Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

2.2.1. Açlık Plazma Glukozu (APG)

En az 8 saatlik açlık sonrası venöz plazmada saptanan glukoz miktarıdır. Ölçüm glukoz oksidaz veya heksokinaz metotları ile gerçekleştirilir ve mg/dl olarak raporlanır. Kolay uygulanması ve ucuz olması önemli tercih sebeplerindedir (1).

2.2.2. OGTT 2. Saat Plazma Glukozu

Açlık plazma glukozu alınan hastaya 5 dakika içerisinde 300 ml su içinde eritilmiş 75 g anhidroz glukoz verilir. 2 saat sonrasında hastadan venöz plazma glukoz tayini glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemleri ile yapılır. OGTT öncesi hastaların en az 150 g/gün karbonhidrat alacak şekilde diyetlerini düzenlemeleri gerekir (18,19). Açlık plazma glukozu tayinine göre daha sensitif ve spesifik olmasına rağmen hem biyolojik varyasyonunun yüksek olması hem de emek ve maliyetinin daha fazla olması rutin kullanımını zorlaştırır (20).

2.2.3. Rastgele Plazma Glukozu

Hastanın açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında alınan venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz metotlarıyla yapılan glukoz ölçümüdür. Diyabet semptomlarının bulunduğu durumda rastgele plazma glukoz ölçümünde 200 mg/dl ve üzerindeki glukoz değerleri DM tanısı koydurur. Test sonuçları 200 mg/dl olan eşik değere yakın olduğunda ise hastaya semptomlar hakkında bilgi verilerek 3-6 ay içerisinde test tekrarlanmalıdır (1).

2.2.4. Glikozillenmiş Hemoglobin A1c (HbA1c)

Uzun yıllar boyunca standardizasyon sorunları ve tanı eşiği belirsizliği nedenleri ile tanı araçları arasına alınmayan HbA1c testi, 2011 yılında DSÖ'nün yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda ölçüm metodunun güvenilir olması ve referans aralığının uluslararası değerlere göre standardize edilmesi koşulları ile tanı kriterleri arasında yer alması uygun görülmüştür. HbA1c ölçümü "National Glycohemoglobin Standardization Program" (NGSP) tarafından sertifikalandırılmış ve "The Diabetes Control and Complications Trial"e (DCCT) göre standardize edilmiş olan bir yöntem ile yapılması gerekmektedir (21).

ADA, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), IDF ve European Association for the Study of Diabetes (EASD) tarafından oluşturulan Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesinin kararına göre HbA1c eşik değeri %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlenmiştir (21).

APG ve OGTT ile kıyaslandığında HbA1c, birden fazla avantaja sahiptir. Ölçüm için açlık gerektirmemesi, günler arasındaki ölçümleri arasında değişkenliğin daha az olması, preanalitik kararlılığın daha güzel olması bu avantajlara örnek

verilebilir. Ancak maliyetin daha yüksek olması, tanı eşik değerlerinde sensitivitesinin daha düşük olması, gelişmekte olan ülkelerdeki erişimin daha zor olması ve bazı kişilerdeki ortalama plazma glukoz değerleri ile HbA1c değerleri arasındaki korelasyonun daha sınırlı olması gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Ayrıca National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre tanı eşik değeri %6,5 (48 mmol/mol) kabul edildiğinde tek başına HbA1c testinin HbA1c, APG ve 2. saat OGTT plazma glukozu değerlerinin üçünün kullanılarak diyabet tanısı konulan hastaların sadece %30'una tanı koydurduğu görülmüştür (22). Tüm bu sınırlamalara rağmen Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2009 yılında diyabet taramalarının artırılması amacıyla HbA1c testinin tanı kriterleri arasına eklemiştir (23).

HbA1c son 3 ayın ortalama plazma glukozunu indirekt olarak gösteren bir değerdir ve bazı durumlarda plazma glukozu ile HbA1c arasında uyumsuzluk görülebilir. Eritrosit yaşam döngüsünün hızlandığı orak hücreli anemi, gebelik (ikinci, üçüncü trimester), hemodiyaliz, HIV tedavisi (24,25), glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği (26), demir eksikliği anemisi (27,28), son üç ay içinde kan transfüzyonu, eritropoetin tedavisi gibi durumların varlığında tanıda HbA1c yerine plazma glukozu tercih edilmelidir.(1,21)

2.2.5. Prediyabet

Prediyabet, glukoz seviyelerinin normal değerlerin üzerinde ancak DM tanısı için eşik değerlerin altında olduğu durum olarak tanımlanabilir. Hastada BAG ve/veya BGT ve/veya HbA1c'nin %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) arasında olması durumunda hasta prediyabet olarak tanımlanır. Klinik tanıdan ziyade DM ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak sayılabilen prediyabet, abdominal veya viseral obezite, yüksek trigliserid ve/veya düşük HDL kolesterolün eşlik ettiği dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (29).

ADA'nın 2022 yılında yayımladığı son yayına göre BAG tanımı için açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) ve BGT tanımı için ise OGTT ikinci saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/L) aralığında olması gerekir. Ancak DSÖ ve diğer birçok DM komitesinin BAG tanımı için önerdiği alt sınır 110 mg/dl (6,1 mmol/L)'dir.

Glukoz ölçümlerinin yanı sıra birçok prospektif çalışmada HbA1c'nin DM progresyonunu tahmin etmede önemli olduğu gösterilmiştir. 44203 katılımcının ortalama 5,6 yıl boyunca takip edildiği 16 kohort çalışmasının sistematik incelemesinde HbA1c değerlerinin %5,5-6,0 (37-42 mmol/mol) aralığında olanlarda 5 yıllık insidans %9-25 iken; %6,0-6,5 (42-48 mmol/mol) aralığında olanlarda ise 5 yıllık DM gelişme riskinin ise %25-50 olduğu saptanmıştır (30). TURDEP-II çalışmasında HbA1c değerinin %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) aralığında olmasının izole BAG ve BGT'den daha ciddi ve kombine glukoz intoleransı (BAG + BGT)'na benzer ciddiyette görülmüştür (15). Bu nedenlerden dolayı HbA1c değeri %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) arasında olan hastalar prediyabet olarak tanımlanmalıdır, artmış DM riskleri, DM gelişimi ve komorbiditelerinin önlenmesi konusunda uyarılmalıdır (21).

2.3. Diabetes Mellitus Semptomları

Hastalarda görülen klasik semptomlar arasında poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, ağız kuruluğu, halsizlik ve noktüri sayılabilir. Hastalar bu klasik semptomların yanı sıra bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı veya tekrarlayan enfeksiyonlar ile hekime başvurabilir (1).

2.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus sınıflandırılması 4 başlık halinde yapılabilir (Tablo 3). Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM), Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) ve Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) primer DM formları; diğer spesifik DM tipleri sekonder DM formları olarak tanımlanmaktadır (1).

Tablo 3: Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diabetes mellitus (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diabetes mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik DM tipleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)	<ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid
<ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 	

<ul style="list-style-type: none"> • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (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 (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APLL1 (MODY14) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) <p>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri <p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
--	--

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik 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.

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Önceki yıllarda juvenil başlangıçlı diyabet veya insülin bağımlı diyabet şeklinde isimlendirilmiş olan tip 1 DM, tüm DM hastalarının %5-10 kadarını oluşturur. Hastalığın patofizyolojisinin temelinde pankreas β hücrelerinin yıkımı yatmaktadır. Hastaların %90'ında otoimmün; %10'unda ise non-immun (idiyopatik) yıkım gerçekleşir. Otoimmün hasarda görev alan otoantikörler arasında adacık hücre antikoru, glutamik asit dekarboksilaz antikoru, insülin otoantikoru, anti tirozin fosfataz antikoru, anti-fogrin antikoru, anti çinko transport protein 8 antikörleri yer alır (21). Ayrıca tip 1 DM hastalarının diğer otoimmün hastalıklara (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Çölyak hastalığı, Addison hastalığı) yatkınlığı bulunmaktadır (31–34).

β hücre yıkım düzeyi hastalar arasında değişkenlik gösterebilir, özellikle infantlar ve çocuklarda hızlı seyrederken yetişkinlerde daha yavaş seyir izlemektedir (35).

Çocuk ve adolesanların hekime ilk başvuruları genellikle hastalığın ilk belirtisi olan diyabetik ketoasidoz (DKA) kliniği ile olmaktadır (36). Hastaların bir kısmında ise enfeksiyon ve stres durumlarında hızla kliniğin kötüleştiği orta düzeyde açlık hiperglisemisi görülür. Yetişkinler uzun yıllar boyunca DKA'dan korunmaya yetecek kadar β hücre fonksiyonuna sahip olabilir, aylar boyu remisyonda olabilir ancak nihai durumda DKA riski ve insülin bağımlılığı ile yüzleşmek zorunda kalabilmektedirler (37,38).

2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Önceki yıllarda “insülin bağımlı olmayan diyabet” şeklinde tanımlanan tip 2 DM, tüm DM formlarının en fazla görülen (%90-95) formunu oluşturmaktadır. Genetik, çevresel ve davranışsal birçok değişkenden etkilenen multifaktöriyel bir tablo olan bu DM formundaki hastalarda göreceli insülin eksikliği, periferik dokularda insülin direnci ve hiperglisemi bulunur (21,39).

Tip 2 DM gelişiminde genetik yatkınlık önemli ölçüde etkilidir, özellikle birinci dereceden aile bireylerinde tip 2 DM varlığı riski oldukça artırmaktadır (40). Tip 2 DM'in doğal seyrinin genel olarak ilerleyen yaş ile ilişkili olarak artan insülin direnci, azalan β hücre fonksiyonu ve yetersiz insülin sekresyonu şeklinde

tanımlanmasının yanı sıra tip 2 DM yatkınlığı olan kişilerde β hücre fonksiyonunun bozulmasında etkili olan birincil genetik faktörlerin de bu seyre katkıda bulunduğu varsayılmaktadır (41,42).

Tip 2 DM hastaları yıllar boyunca tanı almadan hayatlarını sürdürebilir. Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve hastalığın ilk dönemlerinde hiperglisemi semptomlarının doktora başvuruya neden olacak kadar sık ve ağır olmaması bu durumun nedenlerinden sayılabilir. Hastalar tanı almadıkları dönem içerisinde dahi makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından risk altındadır (21).

Obezite, sedanter yaşam tarzı ve yüksek kalorili diyetler tip 2 DM'in tüm dünyada artan prevalansının temel etkenleri arasındadır (43,44). Tip 2 DM hastalarının büyük çoğunluğu fazla kilolu, obez veya artmış vücut yağ oranına (özellikle abdominal yağlanma) sahiptir. Bu durum yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınması, adipokin regülasyonunun bozulması gibi çeşitli inflamatuvar mekanizmalar ile insulin direncine katkı sağlamasını destekler (45).

Tip 2 DM patofizyolojisiyle ilgili insulin etkisi ve sekresyon döngüsündeki kusurlar nedenli yüksek kan glukoz konsantrasyonları görülür (46). İnsulin direnci, insulin duyarlı hücrelerin insuline verdikleri metabolik cevapta azalmayı, sistemik açıdan ise dolaşımdaki insuline plazma glukoz düzeylerinin bozulmuş/azalmış cevabını ifade eder (47). İnsulin direnci ile ilişkili üç ana ekstra-pankreatik organ bulunur, iskelet kası, yağ doku ve karaciğer.

Tip 2 DM gelişiminde insulin direncinde ekstra-pankreatik hedef organlardan en önemlisi iskelet kasıdır (48). Fizyolojik şartlar altında insulinin etkisi ile plazmadan miyosit içine glukoz alımı ve miyosit içinde glukojen sentezi artar. Bu süreçte etkili olan insulin reseptörü, post-reseptör sinyal molekülleri, GLUT4 moleküllerinin mutasyonlarının (47) yanı sıra çevresel faktörlerin de insulin direncine katkıda bulunabileceği bilinmektedir. Kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinen obezite intermiyoseluler ve perimuskular yağ dokusundaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımı yolu ile miyosit inflamasyonuna, miyosit metabolizması bozulmasına ve insulin direncine yol açmaktadır (49).

Adipoz dokuda insulinin iki temel etkisi bulunur. Bu etkiler adiposit içine glukoz alımı ve trigliserid sentezini indüklemek ve trigliserid yıkımını inhibe edip kan

dolaşımından adipositlere serbest yağ asidi ve gliserol alımını artırmak şeklinde sayılabilir (50). Yüksek plazma insulin düzeylerine rağmen insuline adipoz dokudaki bozulmuş cevabın sonucu olarak lipoliz inhibisyonunda azalma, adiposit içine glukoz alımı azalması ve plazmaya artan serbest yağ asidi salımı görülür (51).

Karaciğerde insulin sadece glukoz üretimi ve kullanımını değil aynı zamanda lipid metabolizmasını da etkiler. İnsulin hepatosit üzerinde etkisini insulin reseptörleri ve ardından gelen ikincil haberciler [insulin reseptör substratları, fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfat, protein kinaz B] yolu ile glukojen sentezi, glukoneogenez, glikolizis ve lipid sentezi dahil olmak üzere çoklu metabolik süreçlerde gösterir (52). Karaciğerde insulin direnci, glukojen sentezini bozmakta, glukagonun etkisi ile artan glukoz üretimini baskılayamamakta, lipogenezi ve proinflamatuvar proteinlerin üretiminde artışa yol açmaktadır. Adipositokinler ve sitokinler gibi proinflamatuvar proteinlerin aşırı üretimi oksitadif stres gibi durumlarla birlikte karaciğerde insulin direncini ağırlaştıracak inflamatuvar duruma katkı sağlar (53).

Tip 2 DM hastalarında normal veya artmış insulin seviyeleri gözlene de plazma glukoz düzeylerini normal seviyelerde tutmadaki başarısızlık insulin sekresyonunun kusurlu olması ve insulin direncini kırmak için yetersiz olmasını yansıtmaktadır (21).

β hücre disfonksiyonu ile insulin sekresyonu azalmaktadır ve bu durum da kan glukozunun fizyolojik düzeylerinin korunmasını sınırlamaktadır. Tanı anında insulin direnci ise karaciğerde glukoz üretiminde artışa, kas, karaciğer ve yağ dokuda glukozun hücre içine alımındaki ve kullanılmasındaki azalmaya yol açmaktadır. Her iki sürecin birlikteliği hipergliseminin gelişimine katkı sağlamakta ve tip 2 DM gelişimine yol açmaktadır (54,55).

Obezitede olduğu gibi yüksek kalorili diyetin hiperglisemi ve hiperlipidemi ile sıkı birlikteliğinin yanı sıra kronik inflamasyon ve insulin direncine katkısı bulunmaktadır. Bu koşullar altında genetik yatkınlığı olan β hücrelerini daha çok etkileyen birtakım toksik etkenlere inflamasyon, endoplazmik retikulum stresi, metabolik / oksidatif stres örnek verilebilir (56).

Hastalar tip 2 DM tanısı almadan önceki dönemde genellikle insulin direnci tabloya hakim olmaktadır. İnsulin sekresyonundaki ciddi düşüş ise hastalığın ilerleyen

dönemlerinde ya da araya giren enfeksiyon ve inflamasyon gibi metabolik stres durumları nedeniyle alevlenmektedir (1).

2.5. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetes mellitus komplikasyonları akut (metabolik) ve kronik (dejeneratif) olmak üzere iki ana başlık halinde değerlendirilebilir. Akut komplikasyonlar içerisinde hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum ve laktik asidoz sayılabilir. Mortalite riskinin bulunması nedeniyle akut komplikasyonlara erken müdahale kritik öneme sahiptir. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler komplikasyonlar, serebrovasküler komplikasyonlar, periferik vasküler komplikasyonlar ve diyabetik ayak alt başlıklarına ayrılırken; mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati olmak üzere 3 alt başlık halinde incelenebilir (1).

2.5.1. Kronik komplikasyonlar

2.5.1.1. Makrovasküler komplikasyonlar

Koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık veya ateroskleroz kaynaklı periferik arter hastalığı şeklinde tanımlanabilen aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, DM hastalarının en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup 2018 yılında yayımlanan ADA raporunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için yılda yaklaşık 37,7 milyar dolar harcandığı bildirilmiştir (57).

Diyabetes mellitus hastalarında makrovasküler komplikasyonların altında ateroskleroz yatmaktadır. Koroner, serebral ve periferik arter duvarlarında meydana gelen kronik inflamasyon ve endotel hasarı ile başlayan ateroskleroz süreci, DM hastalarında DM olmayanlara göre hayatın daha erken dönemlerinde başlar, daha yaygın ve multisegmenter tutulumludur. KAH açısından tip 2 DM bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca tip 2 DM hastalarında diyabeti olmayan kişilere göre özellikle KAH riski 2 – 4 kat daha fazladır. DM olan hastalar ile daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş DM olmayan hastaların akut koroner hadise geçirme riskleri benzerdir. Bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda yılda en az bir kez kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon (HT), obezite/fazla kilolu olmak, dislipidemi, sigara

kullanımı, ailede KAH öyküsü ve albuminüri) yönünden tüm DM hastaları değerlendirilmelidir (1,58).

Yaşam tarzı değişikliği (sağlıklı kiloya ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sigaranın bırakılması, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite), glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü, kardiyovasküler risk değerlendirmesine göre statin tedavisi ve endikasyon var ise antiagregan tedaviler ile DM hastalarının tedavileri kardiyovasküler hastalık yönünden düzenlenmelidir (1).

Periferik arter hastalığı, koroner, intrakraniyal arterler ve aorta dışındaki arterlerin etkilendiği tablodur. DM hastalarında normal popülasyona göre risk 2 kat daha yüksektir. En sık görülen semptomu intermitan kladikasyo olmakla birlikte arter lümenin daralmasıyla birlikte ağrının istirahatte görülmesi, ülser ve gangrene kadar ilerleyen semptomlar görülmektedir. Periferik arter hastalığının alt ekstremitte amputasyonları için major risk faktörlerinden olması erken tanı ve tedavi açısından önem arz etmektedir (1,59).

Diabetes mellitus, periferik arterler ve koroner arterlerde olduğu gibi serebrovasküler arteriyel dolaşımı da etkilemektedir. DM hastalarındaki inme sıklığı DM olmayanlara göre 3 kat daha yüksektir (58,60). İnme sonrası oluşan klinik durum üzerinde de etkili olan tip 2 DM, inme ilişkili demans gelişme riskini 3 kat artırırken, tekrar inme geçirme riskini iki katına çıkarır ve hem toplam mortaliteyi hem de inme ilişkili mortaliteyi de artırmaktadır (61–63).

2.5.1.2. Mikrovasküler komplikasyonları

2.5.1.2.1. Diyabetik nöropati

ADA'nın 2007 yılı raporuna göre, DM'lu hastalarda diğer sebeplerin dışlandığı periferik sinir disfonksiyonu semptom ve bulgularının varlığı şeklinde tanımlanan diyabetik nöropati diyabetin en yaygın görülen kronik komplikasyonlarından biridir (1,64). Diyabetik periferik nöropati tanısı için nöropati etyolojisinde rol oynayan toksinler (alkol), nörotoksik tedaviler (kemoterapi), vitamin B12 eksikliği, hipotiroidizm, malignite (multiple miyelom, bronkojenik karsinom), enfeksiyon (HIV), vaskülitler gibi durumların dışlanması gerekir (65). Hipergliseminin şiddeti ve süresi diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetik nöropati gelişme riskini de artırmaktadır. Amputasyonların %80'inden fazlası diyabetik nöropati

sonucu ayak yaralanması ve ülserasyonuna bağlı gerçekleşmektedir (66). Morbidite ve mortalitesi göz önüne alındığında diyabetik nöropatinin önlenmesi, tanısı ve tedavisinin son derece önemli olduğu açıktır (67).

Semptomları etkilenen sinir lifine göre değişmekle birlikte en sık görülen semptomu dizestezi (yanma, karıncalanma, elektriklenme vb.), uyuşma ve ağrı olsa da hastaların yaklaşık %50'si asemptomatiktir. Semptomsuz olan hastalarda da ağrısız ayak ülserleri görülebilme riskinden dolayı rutin değerlendirme önemlidir (67). Tüm tip 2 DM hastaları ve 5 yıldan fazla süredir tanılı tip 1 DM hastaları her yıl diyabetik periferik nöropati açısından değerlendirilmelidir (68).

Diyabetik nöropati hipoglisemi farkındasızlığı, istirahatte taşikardi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, diyare ve konstipasyon, erektil disfonksiyon, sessiz MI ve ani kardiyak ölüme kadar gidebilen spektrumda görülebilir.

Altta yatan sinir hasarının tedavisi için glisemik kontrolün sağlanması dışında güncel, spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Glisemik kontrol diyabetik periferik nöropati ve kardiyak otonomik nöropatiyi etkili şekilde kontrol etmekte, nöropatinin progresyonunu azaltmakta ancak nöronal kaybı geriye döndürememektedir (69–71). Kardiyak otonom nöropati ve nöropatik ağrıda semptomatik tedavi, yaşam kalitesini artırır (1).

2.5.1.2.2. Diyabetik nefropati

Uzun dönemde erişkin yaştaki DM'li hastaların %20-40 kadarında oluşan konik böbrek hastalığı (KBH) en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olarak görülmektedir. Son dönem böbrek hastalığı nedenlerinin başında gelen diyabetik nefropati, tüm vakaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (72). Tip 1 ve tip 2 DM hastalarında diyabetik böbrek hastalığının bulunması kardiyovasküler açıdan riski artırmaktadır (73).

Nefropatinin erken dönem değerlendirilmesi için albuminüri ölçümü ve tahmini glomerül filtrasyon hızı (eGFR) hesabı gerekmektedir. Albuminüri tespitinde altın standart yöntem 24 saatlik idrarda albumin tayini olsa da uyum zorlukları nedeniyle taramada en zahmetsiz şekilde rastgele spot idrar albumin/kreatinin oranı (İAKO) tercih edilmektedir (72). İdrarda eşzamanlı olarak kreatinin ölçümü olmaksızın sadece albumin ölçümü uygun maliyetli olsa da yanlış negatiflik ve yanlış

pozitifliğe sebep olabilecek hidrasyondaki değişikliklere sekonder idrar albumin konsantrasyonundaki varyasyonlar nedeniyle tercih edilmemektedir (74).

Güncel albuminüri kategorizasyonu eski terminolojide bulunan mikroalbuminüri ve makroalbuminüri yerine İAKO <30 mg/g Cr ise normal; İAKO >300 mg/g Cr ise yüksek idrar albumin atılımı şeklinde yapılmaktadır. Gün içi yaklaşık %20 gibi yüksek biyolojik varyasyonu nedeniyle 3-6 aylık dönemde yapılan üç ölçümden en az ikisinin normalden yüksek bulunması gerekir (72). Son 24 saatte yapılan yoğun egzersiz, yüksek ateş, enfeksiyon, konjestif kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varlığında idrar albumin atılımı böbrek hasarından bağımsız olarak yüksek bulunabilmektedir (75).

Serum kreatinin ölçümü ile e GFR hesaplanması için günümüzde tercih edilen CKD-EPI formülüdür (76). “Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO)” çalışma gurubunun 2012 yılında yayınladığı kılavuzda sunulan bu formülde bulunan hastanın ırkına göre yapılan düzeltme faktörü, Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation-NKF) ve Amerikan Nefroloji Derneği (American Society of Nephrology-ASN) tarafından kaldırılması önerilmiştir (77).

Tip 1 DM’li erişkinlerin tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM hastalarının ise tanı anında diyabetik nefropati açısından değerlendirilmesi, nefropati tespit edilmez ise taramanın her yıl tekrar edilmesi önerilir. eGFR ve albuminuriye göre KBH prognozu değerlendirilir (Tablo 4) (78).

Tablo 4: eGFR ve albuminuri kategorilerine göre KBH prognozu

				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g Cr	30-300 mg/g Cr	>300 mg/g Cr
eGFR kategorileri (ml/dk/1,73 m ²) Tanım ve aralık	E1	Normal veya yüksek	≥90	1 (KBH bulgusu varsa)	1	2
	E2	Hafif azalmış	60-89	1 (KBH bulgusu varsa)	1	2
	E3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59	1	2	3
	E3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44	2	3	3
	E4	Ciddi derecede azalmış	15-29	3	4+	4+
	E5	Böbrek yetersizliği	<15	4+	4+	4+

- KBH: Kronik böbrek hastalığı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
- KBH progresyonu, morbidite ve mortalite riski en iyiden en kötüye doğru (yeşil, sarı, turuncu, kırmızı, koyu kırmızı) sıralanmıştır.
- Yeşil: böbrek hasarının diğer göstergelerinin (görüntüleme ve biyopsi) varlığı yanı sıra albuminuri ve eGFR normal olsa da KBH tanısı önerilir.
- Renkli kutucuklardaki sayılar hasta takibinin yıl içindeki sayısını göstermektedir.

2.5.1.2.3. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş aralığındaki yetişkinlerde önlenabilir görme kaybının en sık sebebidir (3). Tüm dünyada toplum yaş ortalamasının giderek artması, diyabet hastalarının artan yaşam süreleri ve diyabet riskini artıracak yaşam tarzı değişikliğinin yaygınlaşması diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonlarından biri olan DR'nin önlenmesi, erken tanı ve tedavisini zaruri kılmaktadır. 2020 yılı itibari ile dünya genelinde yaklaşık 103 milyon olan DR hasta sayısının 2045 yılında %55'lik bir artış ile yaklaşık 160 milyona ulaşması

beklenmektedir (4). Ülkemizde tip 1 DM hastalarında DR sıklığı %20,2; tip 2 DM hastalarında ise %21,3 olarak bulunmuştur (79).

Diyabet süresinin yanı sıra kronik hiperglisemi, nefropati, hipertansiyon ve dislipidemi DR ile ilişkisi olan ve DR riskini artıran faktörlerdir (80–84). Sıkı glisemik kontrolün hedef alındığı tedavi modelinin DR progresyonunu engellediği ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir (85). Örneğin HbA1c değerinde %10 düşüşü sağlayacak tedavinin retinopati progresyon riskini %43 oranında azalttığı bildirilmiştir (86).

DR gelişiminde rol oynayan mekanizmalar arasında artan polyol yolağı, diaçilgliserol (DAG) – protein kinaz C (PKC) yolağı aktivasyonu, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonu artışı, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) oluşumunun artması, oksidatif stres, subklinik inflamasyon ve lökostaz bulunmaktadır.

Artan hücre içi glikozun metabolizasyonu için kullanılan mekanizmalardan biri olan polyol yolağında bulunan aldoz redüktaz enzimi kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kullanarak fazla glukozu sorbitole indirger. Sorbitol sonrasında kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) kullanan sorbitol dehidrojenaz enzimi ile fruktoza çevrilir (87). Hücre zarından geçemeyen ve hücre içinde biriken sorbitolün ozmotik hasar vermesinin yanı sıra oluşan fruktoz, AGEs oluşumuna katkı sağlayan fruktoz 3-fosfat ve 3-deoksiglukozona dönüştürülür (88,89). NADPH, antioksidan savunmada önemli rolü olan redükte glutatyonun oluşumunda görevli glutatyon redüktaz enziminin kofaktörüdür. Artan polyol yolağı aktivitesi nedeniyle NADPH kullanımının artması ve redükte glutatyon oluşumunun azalması retina hücrelerini oksidatif strese karşı duyarlı hale getirmektedir (90).

Hiperglisemi sonucu artan DAG sentezi PKC aktivasyonunda artışa sebep olur. PKC birçok metabolik yolakta görev alan bir molekül olması nedeniyle endotelial permeabilite, VEGF ekspresyonu artışı, lökosit aktivasyonu ve adezyonu artışı (lökostaz) gibi etkilere yol açmaktadır (91–93).

Sağlıklı kişilerde dahi embriyonik dönemden itibaren yavaş ama sabit şekilde oluşan AGEs DM hastalarında hiperglisemi nedeniyle belirgin şekilde artar. AGEs, proteinlerin serbest amino grupları ile indirgen şekerlerin non-enzimatik reaksiyonu sonrası oluşur. AGEs karakteristik etkilerini hücrel matriks, bazal membran ve vasküler alanda kovalent bağlar ile proteinlerin yapı ve fonksiyonunu değiştirerek

gösterir. Ayrıca hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile proinflamatuvar olaylarda rol alır (94).

Hiperglisemi, AGEs ve oksidatif stresin inflamasyona yol açmasının yanında inflamatuvar cevabın kendisi de artan sitokinler, adezyon molekülleri, VEGF ekspresyonu, AGEs reseptör ekspresyonu ve nitrik oksit aracılığı ile DR patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Retinada subklinik inflamasyon endotelial nitrik oksit sentaz aracılığı ile intraoküler kan basıncı artışına, VEGF'ye bağlı yeni ve zayıf damarlar oluşumuna ve vasküler permeabilite artışına ve lökostaza yol açar. Lökostaz, kapiller okluzyonlara, reaktif oksijen radikalleri aracılı hücre ölümlerine ve lokal inflamatuvar yanıtın artışına sebep olur (95–97).

Oksidatif stres, antioksidan savunma ve reaktif oksijen radikalleri arasındaki dengesizlik olarak da tanımlanabilir (98). Brownlee ve arkadaşları oksidatif stresi DR patofizyolojisinde hasara yol açan biyokimyasal yolları etkileyen ortak bir mekanizma olarak tariflemişlerdir. Reaktif oksijen radikallerinin DNA'da zincir kırıklarına ve bununla bağlantılı olarak poli-(ADP-riboz)-polimeraz (PARP) enzimi aktiflenmesine yol açtığını, aktive olan PARP enziminin glikolizde görevli gliseraldehit fosfat dehidrojenaz enzimini inhibe ettiğini, glikolitik metabolitlerin birikimine ve AGEs oluşumu, polyol yolağı aktivite artışına, PKC aktivite artışına yol açtığını öne sürmüşlerdir (99).

Patogenezde rol aldığı düşünülen yukarıdaki mekanizmalar VEGF, IGF-1 gibi büyüme faktörleri ile ilişkilidir. Embriyonel dönemde vasküler gelişim sürecinde önemli olan VEGF, doğumdan sonra azalmaktadır. Ancak DR sürecinde artan retinal iskemik ile ilişkili olarak hipoksi ile tetiklenen VEGF artışı görülür (100). VEGF iskemik retinada anjiyogenezi uyarır, kan retina bariyeri yıkımına, endotelial proliferasyona, vasküler permeabilite artışına sebep olur. Bu etkilerini hücre membranında bulunan reseptörlerine bağlanmasının ardından kalsiyum kanalları ve mitojen aktivatör protein (MAP) kinaz yolağı aracılığı ile gerçekleştirir (101,102).

Uluslararası klinik diyabetik retinopati hastalık şiddeti skalası kriterlerine göre DR nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılır (Tablo 5)(103,104).

Tablo 5: Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası

Hastalık Şiddeti Seviyesi	Dilate Fundus Muayene Bulguları
Retinopati yok	Patolojik bulgu yok
Hafif NPDR	Sadece mikroanevrizmalar
Orta NPDR	Sadece mikroanevrizmalardan fazla ancak şiddetli NPDR'den az patolojik bulgu
Şiddetli NPDR	
Amerika Birleşik Devletleri Kriterleri	PDR bulgusu bulunmaması ve aşağıdakilerden herhangi birinin olması (4-2-1 Kuralı) <ul style="list-style-type: none">• Dört kadranda ciddi intraretinal hemoraji ve mikroanevrizmalar• İki veya daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma• Bir veya daha fazla kadranda orta derecede IRMA
Uluslararası Kriterler	PDR bulgusu bulunmaması ve aşağıdakilerden herhangi birinin olması <ul style="list-style-type: none">• Dört kadranda 20'den fazla mikroanevrizma• İki veya daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma• Bir veya daha fazla kadranda belirgin IRMA
Çok Şiddetli NPDR	Şiddetli NPDR bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması
PDR	Aşağıdakilerden bir veya her ikisinin varlığı <ul style="list-style-type: none">• Neovaskülarizasyon• Vitroz/Preretinal hemoraji
IRMA: İntraretinal mikrovasküler anomali; NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati; PDR: proliferatif diyabetik retinopati	

Nonproliferatif diyabetik retinopati: Mikroanevrizmalar, venöz boncuklanmalar, intraretinal hemorajiler ve atılmış pamuk görünümünde yumuşak eksudalar gibi retinal damarlar ile ilişkili anormalliklerle karakterizedir (104).

Proliferatif diyabetik retinopati: İlerleyen retinal iskemi sonrası gelişen neovaskülarizasyon ve buna bağlı gelişen hemorajiler ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterizedir. Optik disk üzerinde ve retinanın diğer kısımlarında gelişen yeni damarlar kanamaya eğilimli olduğundan vitroz hemorajiler meydana gelir. Bu yeni

damarlar çevrelerindeki fibroblastlar nedeniyle gerçekleşen kontraksiyon vitroretinal traksiyon, retina dekolmanına yol açabilmektedir (104).

DR'de klinik açıdan önemli bir diğer bulgu olan diyabetik maküla ödemi hem NPDR hem de PDR evrelerinde görülebilir. DM'un sebep olduğu kan retina bariyeri bozulması sonucu makülada fokal veya diffüz vasküler sızma, retinal kalınlık artışı ve maküla ödemeine yol açmaktadır. Diyabetik maküla ödemi, PDR'ye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom DR'de görme kaybının başlıca nedenleri olarak sayılabilir (1).

Optimal glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, lipid düşürücü tedaviler ve yaşam tarzı değişiklikleri DR gelişim riskini ve progresyon hızını azaltmaktadır (1).

2.6. Asprosin

Asprosin, yakın zamanda keşfedilen ve glukoz homeostazında görevli olan bir protein yapıda hormondur. İlk kez kliniğinde özellikle yüzü ve ekstremiteleri tutan parsiyel lipodistrofi görülen neonatal progeroid sendromu (NPS) hastalarında keşfedilmiştir. Bu keşif aşamasında iki farklı NPS hastasında diğer lipodistrofik hastalarda sık görülen insulin direnci araştırılmış ancak açlık plazma insulin seviyelerinde kontrol grubuna göre 2 kat düşük değerler ile birlikte normal glukoz düzeyleri görülmüştür. Yapılan genetik inceleme sonrası literatürde bulunan diğer beş farklı NPS vakasına benzer şekilde FBN1 geni mutasyonu tespit edilmiştir. FBN1 geni tarafından kodlanan, 2871 aminoasit uzunluğunda olan proproteinin C terminal ucundan bölünmesi sonrası fibrillin-1 ve 140 aminoasitlik yan ürün elde edilmektedir. Söz konusu FBN1 mutasyonu bu bölünme alanında saptanmıştır. 140 aminoasitlik bu yan ürün olan asprosin, FBN1 geninde bulunan 11 aminoasit kodlayan exon 65 ve 129 aminoasit kodlayan exon 66 tarafından kodlanan 30 kDa ağırlığında bir proteindir (105).

Plazma asprosin düzeyleri beslenme ile ilişkili sirkadiyen ritim gösterir, gece açlığı sonrası yükselen asprosin düzeyleri beslenme sonrası düşmektedir. Başlıca adipoz dokuda olmak üzere karaciğer, böbrek, kalp dokusu gibi birçok dokuda bulunan asprosin, hepatosit hücre membranında bulunan reseptörüne bağlanarak G protein, cAMP ve protein kinaz A (PKA) aracılığı ile hepatik glukoz üretimini artırmaktadır. Aynı yolları kullanan glukagon ve katekolaminler asprosinin hepatik glukoz

üretimini etkilemezken insulin hücre içi cAMP düzeyini düşürerek asprosinin hepatositteki PKA ve glukoz üretimini baskılamaktadır (105).

Asprosinin plazma glukoz düzeylerini artırma etkisine karşın açlıkla artan ve beslenme ile azalan asprosin düzeyleri akla glukozun negatif feedback ile asprosin düzeylerini azaltması hipotezini getirmekte ve bu hipotezi destekler nitelikte hücre kültüründe matür adipositlerin yüksek glukoz maruz kalanlarında kontrol grubuna göre ortamda daha düşük adiposit konsantrasyonları tespit edilmiştir. Aynı çalışmada glukoz maruziyeti sonrası hücre içi asprosin düzeylerinde bir azalma saptanmamış olması, glukozun negatif feedback etkisinin asprosinin transkripsiyon, biyosentez ve işleme evrelerini etkilemediğini, salımını etkileyebileceğini göstermektedir (105).

Asprosinin hepatositte etki gösterebilmesi için bağlandığı hücre yüzey reseptörünün OLFR734 olarak tanımlanmıştır. OLFR734 mRNA, olfaktör epitel ve olfaktör bulb başta olmak üzere karaciğer, böbrek ve testislerde bulunur. Karaciğere spesifik OLFR734 reseptörü baskılanmış olan farelerde baskılanmamış olanlara göre asprosin maruziyeti sonrası glukoneogenik genlerde ve dolaşımdaki glukoz konsantrasyonlarında düşüklük saptanmıştır (8).

Asprosinin iştah üzerindeki etkisini değerlendirmek için NPS kliniği oluşturulan farelerde kontrol grubuna göre NPS hastası kişilerde olduğu gibi yağ doku azalması, iştahsızlığa bağlı düşük kalori alımı ve düşük asprosin düzeyleri saptanmıştır. Asprosinin kan beyin bariyerini geçerek iştahtan sorumlu agouti-related peptide-expressing (AgRP⁺) nöronlarını hepatositlerdeki etkisine benzer şekilde OLFR734 reseptörünü kullanarak G proteini-cAMP-PKA aracılığı ile uyarır ve AgRP⁺ nöronlarının dinlenme membran potansiyelini ve ateşleme frekansını artırır. Aynı zamanda iştahı baskılamada görevli pro-opiomelanokortin (POMC⁺) nöronlarının ateşleme frekansı ve dinlenme membran potansiyelini azaltmaktadır (9,106,107).

Jung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada asprosinin miyositlere bağlandığı, insulin reseptör substrat-1 (IRS-1) ve protein kinaz B (Akt; serin/treonin-spesifik protein kinaz) fosforilasyonunun inhibisyonu ile insulin direncine katkı sağladığı, miyositlere insulin bağımlı glukoz alımında azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca endoplazmik retikulum stresi, dolaşımdaki makrofaj kemoatraktan protein-1

(MCP-1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Asprosinin bu etkilerinin protein kinaz C delta (PKC δ)- sarko/endoplazmik retikulum Ca²⁺ ATPaz 2 (SERCA2) yolağı ile gerçekleştirmektedir (108). Bu bulgulardan farklı olarak miyositler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada asprosin tedavisi sonrası farelerdeki miyositlerde Akt fosforilasyonunu etkilemeden AMPK fosforilasyonunu artırarak GLUT4 düzeylerinin ve miyosit içine glukoz alımının arttığı gösterilmiştir (109).

Palmitat oksidatif stres ve ER stresini artıran, pankreas β hücrelerinde inflamasyon ve apoptoza yol açan bir doymuş yağ asitidir (110). Palmitatın pankreas β hücrelerinden asprosin salgılanmasını arttığı, asprosinin susturulmasının ise palmitatın zararlı etkilerini iyileştirdiği ve bu bilgilerden yola çıkılarak asprosinin palmitatın etkilerine otokrin olarak aracılık ettiği gösterilmiştir. Asprosinin pankreas β hücrelerindeki bu etkilerini toll-like reseptör 4 (TLR4) ekspresyonu ve c-jun N-terminal kinaz (JNK) fosforilasyonunu artırarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir (111).

Asprosinin tip 2 DM ile ilişkisi birden fazla çalışmada incelenmiştir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 DM hastalarında asprosin düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve açlık plazma glukoz düzeylerini bağımsız olarak tahmin edebileceği gösterilmiştir (112). Wang ve arkadaşları ise plazma asprosin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre bozulmuş glukoz toleransı ve yeni tanı almış tip 2 DM hastalarında daha yüksek saptamışlardır (113).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik kurul onayı

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırma Etik Kurulu'na sunulmuş olup, 05.04.2022 tarihi ve 3507 sayılı kararı ile onay almıştır.

3.2. Hasta seçimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz polikliniğine rutin muayene için başvuran 87 tip 2 DM hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma Mart 2022 – Ocak 2023 tarihleri arasında tamamlanmıştır.

3.2.1. Kabul kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olma
- Tip 2 DM tanılı olma
- Tip 2 DM ve DR tanılı olma

3.2.2. Ret kriterleri

- 18 yaş altı olma
- Gebelik
- Malignite
- Morbid obezite
- Bilinen enfeksiyon veya kronik inflamatuvar hastalık

Göz polikliniğinde muayeneleri tamamlanan, kabul ve ret kriterlerini karşılayan hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra hastalardan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” onamları alındı. Hastaların anamnezinde sigara kullanım öyküsü (varsa paket-yıl olarak kaydedildi), DM tanı süresi, HT, hiperlipidemi, KAH ve kalp yetmezliği (KY) ek hastalıkları sorgulandı, boy, kilo ve

kan basıncı ölçümleri yapıldı ve kayıt altına alındı. Quetelet indeksi ile vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

$$[\text{Quetelet indeksi} = \text{vücut ağırlığı (kg)}/\text{boy uzunluğunun karesi (m}^2\text{)}]$$

3.3. Çalışma grupları

Aynı klinisyen tarafından göz dibi muayeneleri yapılan hastalar, Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası (Tablo 5) baz alınarak diyabetik retinopati komplikasyonu olmayan (DM-NR), nonproliferatif diyabetik retinopati komplikasyonu olan (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati komplikasyonu olan (PDR) şeklinde 3 gruba ayrıldı (sırasıyla 30, 31 ve 26 hasta) (103). Ayrıca NPDR grubu hafif, orta ve şiddetli olmak üzere kendi içinde üç gruba ayrıldı (sırasıyla 12, 10 ve 9 hasta). Bunun yanında hastalar veri analizi için görmesi etkilenmeyen (GEMY) (DM-NR, hafif ve orta NPDR hastaları) ve görmesi etkilenen (GENN) (şiddetli NPDR ve PDR hastaları) olacak şekilde 2 gruba ayrıldı (sırasıyla 52 ve 35 hasta).

3.4. Laboratuvar analizi

Biyokimyasal parametreler için en az 8-10 saat açlık sonrası sabah (08:00-09:00 saatlerinde) antekübital venden oturur pozisyonda bir adet EDTA'lı tüpe, bir adet jel seperatörlü tüpe (Sarstedt, Nümbrecht, Almanya) kan örnekleri ve spot idrar örneği (Sarstedt, Nümbrecht, Almanya) alındı.

EDTA'lı tüpe alınan tam kan örneği kullanılarak aynı gün içerisinde ADAMS A1c HA-8180V (Arkray, Kyoto, Japonya) cihazında HbA1c düzeyleri HPLC (High performance liquid chromatography) yöntemi ile ölçüldü. Spot idrar örneklerinde kreatinin ve albumin ölçümleri Cobas 8000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazı kullanılarak yapıldı. Ölçüm sonuçlarından İAKO hesaplandı ve İAKO değerleri 30 mg/g kreatinin'den yüksek olan hastaları nefropati komplikasyonu gelişmiş hasta olarak tanımlandı.

Jel seperatörlü tüpe alınan kan örnekleri 30 dk pıhtılaşması için oda ısısında bekletildikten sonra 20 dk 1000 g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serumlar ependorflara porsiyonlanarak – 80 °C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Hedef hasta sayısına ulaşıldığında, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan serum örnekleri önce $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 12 saat sonra $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 12 saat bekletilerek kademeli olarak çözdürüldü. Tüm örnekler çalışma öncesinde oda ısısında 30 dk bekletildikten sonra Cobas 8000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazında glukoz, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, insulin, CRP düzeyleri ölçüldü. HOMA-IR formülü $[\text{HOMA IR} = \text{Açlık glukozu}(\text{mg/dl}) \times \text{Açlık insulini}(\mu\text{U/ml}) / 405]$ kullanılarak insulin direnci hesaplandı. Trigliserid – glukoz indeksi {TyG indeksi = $\ln[\text{Açlık trigliseridi}(\text{mg/dl}) \times \text{Açlık glukozu}(\text{mg/dl}) / 2]}$ formülü kullanılarak hesaplandı (114). CKD – EPI formülü $\{e\text{GFR} = 142 \times (\text{Scr}/A)^B \times 0,9938^{\text{yaş}} \times 1,012[\text{kadın}] \}$ kullanılarak eGFR hesaplandı (77).

- Kadınlar için
 - $\text{SCr} \leq 0,7$ ise $A = 0,7$ $B = -0,241$
 - $\text{SCr} > 0,7$ ise $A = 0,7$ $B = -1,2$
- Erkekler için
 - $\text{SCr} \leq 0,9$ ise $A = 0,9$ $B = -0,302$
 - $\text{SCr} > 0,9$ ise $A = 0,9$ $B = -1,2$

Hastaların KBH prognozları eGFR ve albuminüri kategorilerine göre Tablo 4 baz alınarak belirlendi.

3.5. Asprosin düzeylerinin belirlenmesi

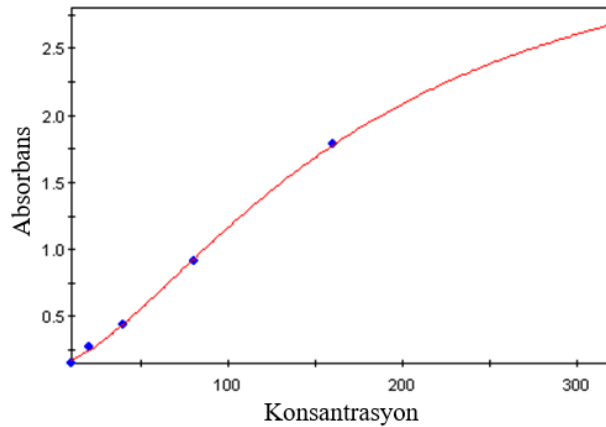
Asprosin analizinde Sunred markalı Human Asprosin ELISA kiti (Shangai, Çin) (Katalog No: 201 – 12 –7193) kullanıldı. Sensitivitesi $0,756\text{ ng/ml}$ olan kitin, ölçüm aralığı $1 – 300\text{ ng/ml}$ 'dir. Çalışma içi varyasyon katsayısı $< \%10$; çalışmalar arası varyasyon katsayısı ise $< \%12$ 'dir. Yıkama basamaklarında BIO-TEK ELx50 (Vermont, ABD); okuma aşamasında ise BIO-TEK ELx500 (Vermont, ABD) cihazları kullanıldı.

3.5.1. ELISA çalışma prosedürü

ELISA kiti reaktiflerinin tamamı çalışma başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi. 320 ng/ml konsantrasyona sahip standart solüsyon $\frac{1}{2}$ oranında seri dilüsyonlar ile sırasıyla $160 – 80 – 40 – 20 – 10\text{ ng/ml}$ olacak şekilde standart dilüent

kullanılarak dilüe edildi ve 1 stok standart, 5 dilüe edilmiş standart ve 1 standart dilüent (kör) kullanılarak kalibrasyon eğrisi oluşturmak için x ekseninde yer alacak 7 konsantrasyon noktası belirlendi. 30 kat konsantre haldeki yıkama solüsyonu distile su ile hazırlandı.

Daha önceden insan asprosin molekülüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikor ile kaplanmış olan 96 kuyucuklu ölçüm plağındaki kuyucuklara 50 µl standart ve kör solüsyonları ve 40 µl hasta serum numuneleri pipetlendi. Hasta serum numunelerinin olduğu kuyucuklara önce 10 µl biotin ile işaretlenmiş asprosin monoklonal antikor ve daha sonra tüm kuyucuklara 50 µl streptavidin – HRP (Horse Radish Peroksidaz) konjugat çözeltisi eklendi. 60 dk boyunca 37 °C’de karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklarda sandviç formu oluşturabilen (antikor – antijen – biotin ile işaretli antikor – streptavidin HRP) kompleksler dışındaki moleküllerin ortamdaki uzaklaştırılması amacıyla kuyucuklara 5 kez yıkama işlemi uygulandı. Tüm kuyucuklara sırasıyla 50 µl kromojen A ve kromojen B solüsyonları eklenmesinin ardından 10 dk boyunca 37 °C’de karanlık ortamda inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kromojenlerin ortamda mevcut olan sandviç komplekslerinde bulunan enzim ile reaksiyonu sonucu oluşan mavi renk reaksiyonu, stop solüsyonunun eklenmesi ile sarıya döndürüldü. 450 nm’de her kuyucuk içindeki çözeltinin absorbansı ölçüldü. Standart ve kör solüsyonlarının absorbans değerleri ve konsantrasyonlar ile kalibrasyon eğrisi çizildi (Şekil 1). Bu kalibrasyon eğrisi baz alınarak hasta serum numunelerinin verdiği absorbansdan asprosin düzeyleri hesaplandı.



$$y = (A - D)/(1 + (x/C)^B + D)$$

$$A=3.6102 \quad B=-1.6052 \quad C=171.3232 \quad D=0.1383 \quad R \text{ Kare} = 0.9996$$

Şekil 1: Human Asprosin ELISA kiti (Sunred, Shangai, Çin) kalibrasyon eğrisi

3.6. İstatistiksel analiz

Deneysel çalışma verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Software (25 version, Chicago, USA) ve MedCalc Version 15.8 istatistik programı kullanıldı. Grup sayısı iki olan bağımsız grupların nonparemetrik verilerinin analizinde Mann-Whitney Test ve parametrik verilerinin analizinde Unpaired t Test uygulandı. Grup sayısı ikiden fazla olan bağımsız grupların nonparemetrik verilerinin analizinde Kruskal-Wallis Test (Nonparametric ANOVA) uygulandı. Nonparametrik verileri grafiksel olarak göstermek için çubuk grafik yöntemi kullanıldı. Nonparametrik verilere sahip bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi, Spearman correlation analizi ile yapıldı. Kategorik değişkenlere ait verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. DR ve görmenin etkilenmesi (bağımlı değişkenleri) üzerine etkisi olduğu düşünülen asprosin, HbA1c, HOMA-IR ve İAKO gibi bir dizi bağımsız değişkenin etki derecelerini ve odds ratio'sunu (OR) belirlemek ve bağımlı değişkeni tahmin etmek için binary logistik regresyon analizi uygulandı.

Tip 2 DM'li hastalarda asprosin düzeylerinin, DR'li hastaları belirlemeye yönelik tanısal performansını ve optimal cut-off değerini saptamak için receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı. Ayrıca çalışmada mevcut denek sayısı ile çalışmanın gücünü belirlemek amacı için post-hoc power analizleri yapıldı (PS: Power and Sample Size Calculations Version 3.0).

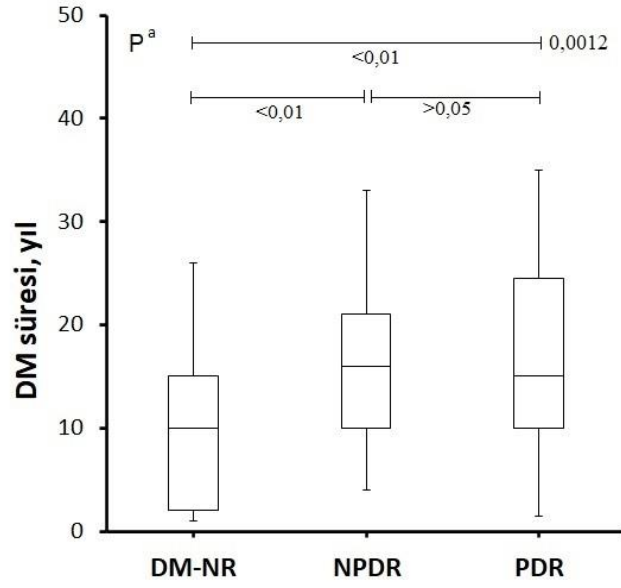
BULGULAR

Toplam 87 (K/E: 39/48) hastadan oluşturulan DM'li hasta gruplarının yaş ve VKİ'nin ortalaması; DM-NR'nin 59±10 yıl ve 29,8±3,7 kg/m², NPDR grubunun 61±13 yıl ve 28,0±3,7 kg/m² ve PDR grubunun 57±13 yıl ve 29,3±5,8 kg/m² idi (Tablo 6). Hastaların cinsiyet, yaş ve VKİ'si açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla p=0,2384, p=0,3515 ve p=0,2469).

Gruplar DM süresi açısından kıyaslandığında (Tablo 6, Şekil 2); NPDR ve PDR'ye (16,6±7,3 ve 16,8±8,6 yıl) kıyasla DM-NR'nin DM süresinin (9,5±7,5 yıl) daha düşük olduğu saptandı (p=0,0012). Sigara, SAK ve GSK açısından ise gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p>0,05).

Tablo 6: Hasta gruplarının demografik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

	DM-NR	NPDR	PDR	p değeri
n	30	31	26	-
Cinsiyet, K(%)	17(%57)	13(%42)	9(%35)	^b 0,2384
Yaş, yıl	59±10 60(29-77)	61±13 61(37-84)	57±13 60(35-74)	^a 0,3515
VKİ, kg/m²	29,8±3,7 29,2(23,9-39,6)	28,0±3,7 27,6(19,7-36,9)	29,3±5,8 28,4(19,3-39,8)	^a 0,2469
DM süresi, yıl	9,5±7,5 10,0(1,0-26,0)	16,6±7,3 16,0(4,0-33,0)	16,8±8,6 15,0(1,5-35,0)	^a 0,0012
Post test, p	<0,01, <0,01, >0,05			
Sigara, n	7(%23)	13(%42)	12(%46)	^b 0,1630
SAK, paket yıl	16±5 18(10-20)	23±17 18(3-50)	26±13 30(6-40)	^a 0,6769
GSK, paket yıl	40±35 20(20-80)	24±30 24(3-45)	21±11 20(5-35)	^a 0,8385
a Kruskal-Wallis Test [nonparametric ANOVA, post-test (Dunn's Multiple Comparisons Test)]. b Ki-Kare testi. Grupların tüm verileri ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. DM-NR: Non-retinopatik diabetes mellitus grubu, NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati grubu, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati grubu, K: Kadın, SAK: Sigarayla aktif kullananlarda paket yıl, GSK: Geçmişte sigara kullananlarda paket yıl				



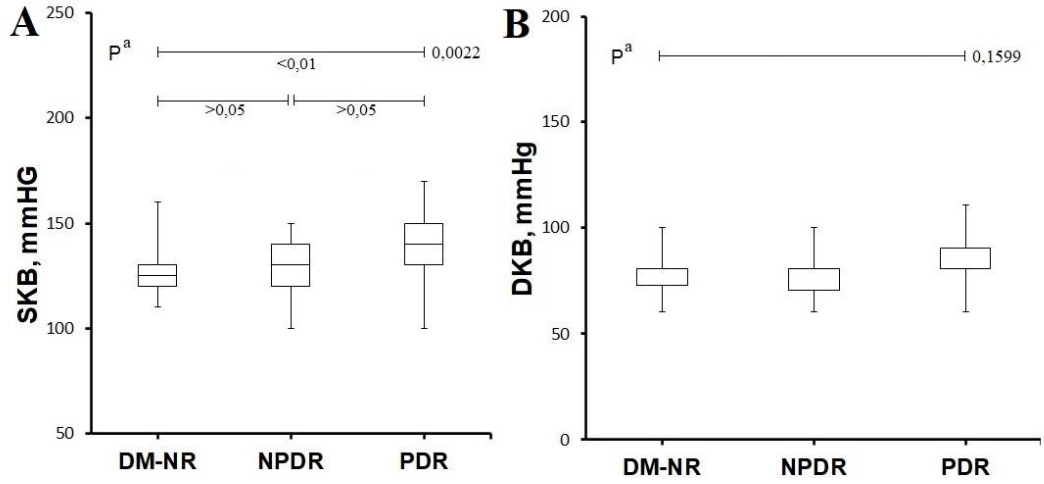
Şekil 2: Çalışma gruplarının DM süresine ait nonparametrik box plot grafiği.

Non-retinopatik diabetes mellitus grubunun (DM-NR) DM süresi, hem non-proliferatif diyabetik retinopati grubu (NPDR) hem de proliferatif diyabetik retinopati grubundan (PDR) daha düşük olduğu görülmektedir. a Karşılaştırma Kruskal-Wallis Testi (nonparametrik ANOVA).

Hasta grupları komorbidite durumlarına göre incelendiğinde (Tablo 7Tablo 7); gruplar arasında komorbidite, HT, hiperlipidemi, KY ve KAH sıklığı açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0,05$). DM-NR'nin nefropati sıklığı NPDR ve PDR'ye kıyasla istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0,0001$). Benzer şekilde sistolik kan basıncı (SKB) açısından diğer gruplar arasında fark yokken DM-NR'nin SKB değeri PDR'ye kıyasla istatistiksel olarak daha düşüktü ($p = 0,0022$). Gruplar arasında diastolik kan basıncı (DKB) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Şekil 3). PDR'nin görmesi etkilenen hasta sayısı DM-NR ve NPDR kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,0001$) (Şekil 4).

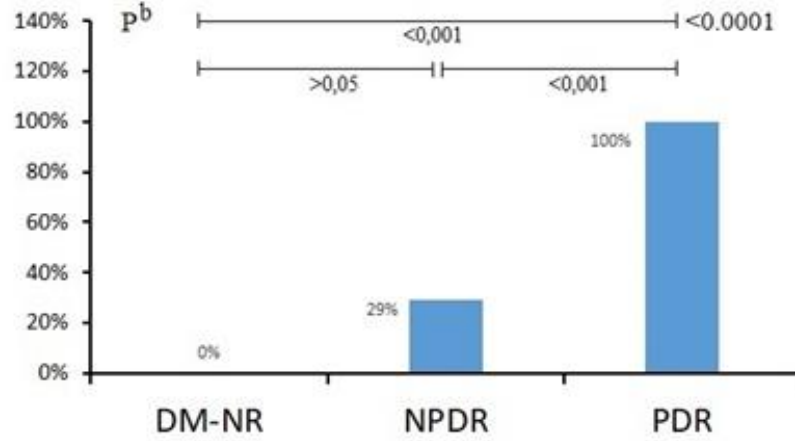
Tablo 7: Hasta gruplarının komorbidite durumlarına göre grupların karşılaştırılması

	DM-NR	NPDR	PDR	p değeri
n	30	31	26	-
Komorbidite, n	15(%50)	15 (%48)	19(%73)	^b 0,1225
Hipertansiyon, n	13(%43)	13(42)	16(%62)	^b 0,2734
Hiperlipidemi, n	2(%7)	1(%3)	3(%12)	^b 0,4705
Kalp yetmezliği, n	1(%3)	2(%6)	3(%12)	^b 0,4823
KAH, n	2(%7)	4(%13)	3(%12)	^b 0,7088
Nefropati, n(%)	5(%17)	21(%68)	18(%69)	^b <0,0001
Post test, p	<0,001, <0,001, >0,05			
SKB, mmHg	126±11 125(110-160)	130±13 130(100-150)	139±17 140(100-170)	^a 0,0022
Post test, p	>0,05, <0,01, >0,05			
DKB, mmHg	80±9 80(60-100)	78±8 80(60-100)	84±13 80(60-110)	^a 0,1599
GEHS, n	0	9(%29)	26(%100)	^b <0,0001
Post test, p	>0,05, <0,001, <0,001			
a Kruskal-Wallis Test [nonparametric ANOVA, post-test (Dunn's Multiple Comparisons Test)]. b Ki-Kare testi. Grupların tüm verileri ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. DM-NR: Non-retinopatik diabetes mellitus grubu, NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati grubu, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati grubu, KAH: Koroner arter hastalığı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, GEHS: Görmesi etkilenen hasta sayısı				



Şekil 3: Çalışma gruplarının kan basınçlarına ait nonparametrik box plot grafiği.

A) Diğer gruplar arasında fark yokken proliferatif diyabetik retinopati grubu (PDR)'nda sistolik kan basıncının (SKB), non-retinopatik diabetes mellitus grubu (DM-NR)'na kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. B) Diastolik kan basıncı (DKB) açısından ise gruplar arasında fark görülmemektedir. a Karşılaştırma Kruskal-Wallis Testi (nonparametrik ANOVA)

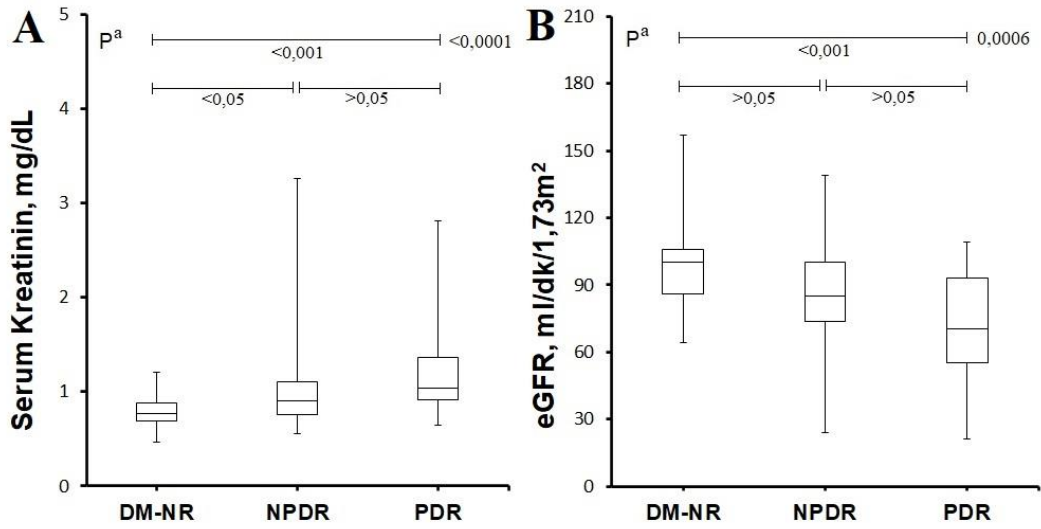


Şekil 4: Çalışma gruplarının görmesi etkilenen hasta oranlarını gösteren kümelenmiş çubuk grafiği.

Proliferatif diyabetik retinopati grubu (PDR)'nun görmesi etkilenen hasta sayısı non-retinopatik diabetes mellitus grubu (DM-NR) ve non-proliferatif diyabetik retinopati grubu (NPDR)'na kıyasla istatistiksel olarak oldukça yüksek olduğu görülmektedir. b Ki-Kare testi.

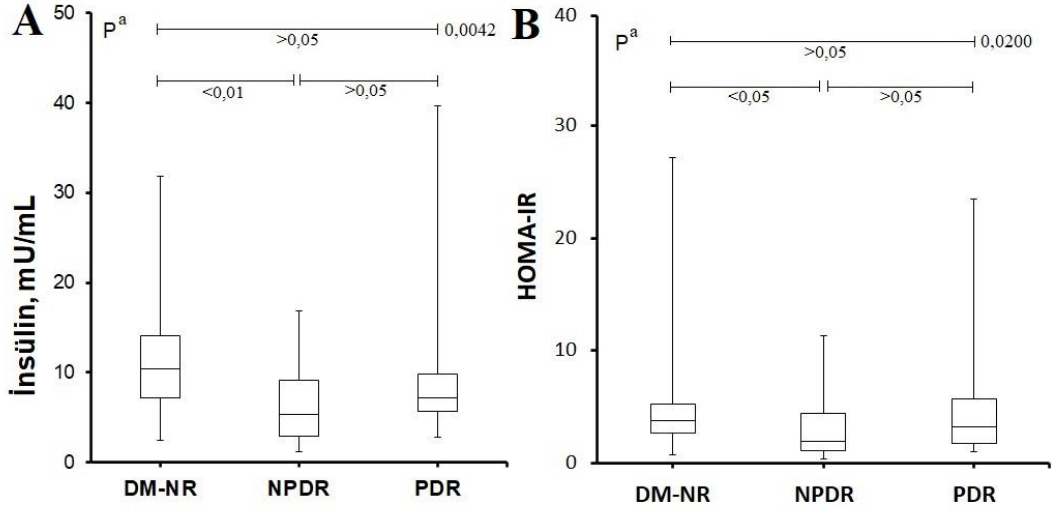
Gruplar kan biyokimya parametreleri açısından kıyaslandığında (Tablo 8); glukoz, total kolesterol, trigliserid, TyG, HDL, LDL, CRP ve HbA1c açısında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). DM-NR'nin kreatinin düzeyi hem NPDR hem de PDR'den daha düşük bulunurken ($p<0,0001$) DM-NR'nin eGFR değeri PDR'den daha yüksek saptandı ($p=0,0006$) (Şekil 5). Gruplar insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri açısından kıyaslandığında diğer gruplar arasında fark yokken DM-NR'nin insülin ve HOMA-IR değeri NPDR'den daha yüksek saptandı ($p<0,05$) (Şekil 6).

Çalışma grupları asprosin düzeyleri açısından incelendiğinde (Tablo 8); DM-NR'nin asprosin düzeyi hem NPDR hem de PDR'den daha yüksek bulunurken NPDR ve PDR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,0032$) (Şekil 7) Şekil 7.



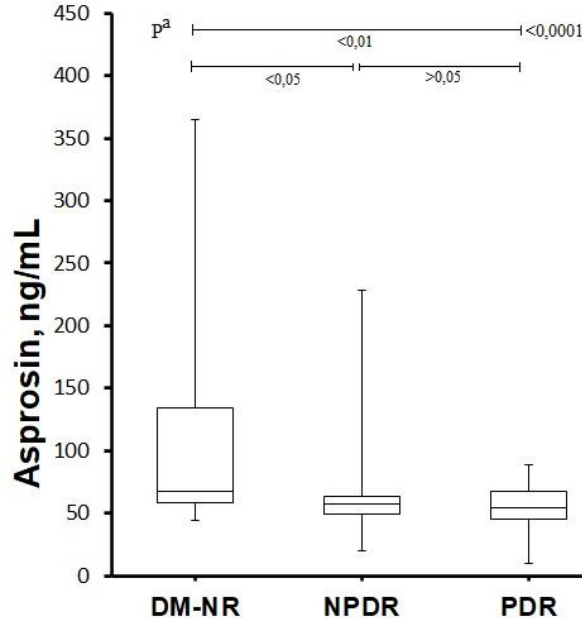
Şekil 5: Çalışma gruplarının böbrek fonksiyonlarına ait nonparametrik box plot grafiği

Non-proliferatif diyabetik retinopati grubu (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati grubu (PDR)'na kıyasla non-retinopatik diabetes mellitus grubu (DM-NR)'nun A) serum kreatinin düzeyleri daha düşük ve B) eGFR değerleri daha yüksek olduğu görülmektedir. a Karşılaştırma Kruskal-Wallis Testi (nonparametrik ANOVA)



Şekil 6: Çalışma gruplarının insülin ve HOMA-IR düzeylerine ait nonparametrik box plot grafiği.

Non-retinopatik diabetes mellitus grubu (DM-NR)'na kıyasla non-proliferatif diyabetik retinopati grubu (NPDR)'nun A) insülin B) HOMA-IR düzeyleri daha düşük olduğu izlenmektedir. a Karşılaştırma Kruskal-Wallis Testi (nonparametrik ANOVA)



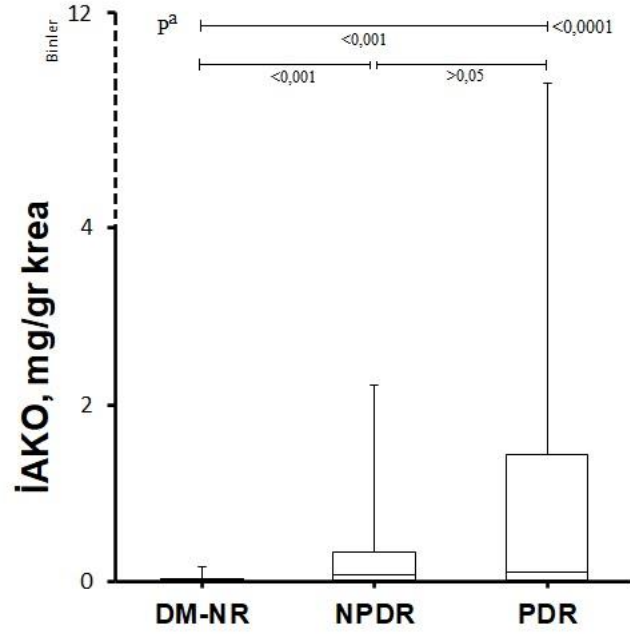
Şekil 7: Çalışma gruplarının aspirin düzeylerine ait nonparametrik box plot grafiği.

Non-proliferatif diyabetik retinopati grubu (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati grubu (PDR)'nun aspirin düzeyleri non-retinopatik diabetes mellitus grubu (DM-NR)'a kıyasla daha düşük olduğu izlenmektedir. a Karşılaştırma Kruskal-Wallis Testi (nonparametrik ANOVA).

Hasta gruplarının idrar biyokimya parametreleri açısından kıyaslandığında (Tablo 9); DM-NR'nin İAKO değeri hem NPDR hem de PDR'den daha düşük bulundu ($p<0,0001$) (Şekil 8). Benzer şekilde DM-NR'nin KBH prognozunun hem NPDR hem de PDR'den daha iyi olduğu bulundu ($p<0,0001$).

Tablo 9: Hasta gruplarının idrar biyokimya parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması

	DM-NR	NPDR	PDR	p değeri
n	30	31	26	-
İ. Albumin, mg/L	15±28 8(2-152)	270±519 68(1-2300)	1069±2673 62(2-13315)	^a <0,0001
Post test, p	<0,001, <0,001, >0,05			
İ. Kreatinin, mg/L	84±39 76(20-169)	80±44 62(34-197)	78±45 67(28-217)	^a 0,5151
İAKO, mg/gr krea	17±29 8(2-161)	360±631 78(2-2226)	1357±2514 101(4-10395)	^a <0,0001
Post test, p	<0,001, <0,001, >0,05			
KBH prognozu	0±0 0(0-1)	1±1 1(0-4)	2±1 1(0-4)	^a <0,0001
Post test, p	<0,001, <0,001, >0,05			
a Kruskal-Wallis Test [nonparametric ANOVA, post-test (Dunn's Multiple Comparisons Test)]. b Ki-Kare testi. Grupların tüm verileri ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. DM-NR: Non-retinopatik diabetes mellitus grubu, NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati grubu, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati grubu, İAKO: İdrar albumin-kreatinin oranı, KBH: Kronik böbrek hastalığı (KBH prognozu en iyi prognoz:0, iyi prognoz:1, orta prognoz:2, kötü prognoz:3 en kötü prognoz:4)				



Şekil 8: Çalışma gruplarının İAKO değerine ait nonparametrik box plot grafiği.

DM-NR grubunun İAKO değeri hem NPDR hem de PDR gruplarından daha düşük olduğu görülmektedir. a Karşılaştırma Kruskal-Wallis Testi (nonparametrik ANOVA)

Diyabetik retinopatisi olan ve olmayan tip 2 DM'li hastaları biyokimya parametreleri açısından incelendiğinde (Tablo 10Tablo 10); glukoz, total kolesterol, trigliserid, TyG, HDL, LDL, CRP, HbA1c ve HOMA-IR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). DR olanların, DR olmayanlara kıyasla serum kreatinin düzeyleri belirgin derecede daha yüksek ve eGFR değerleri belirgin derecede daha düşüktü ($p<0,01$). DR olanların, DR olmayanlara kıyasla insülin düzeyleri daha düşük iken, İAKO değerleri daha yüksek ve KBH prognozu daha kötü bulundu ($p<0,05$).

Diyabetik retinopatisi olan ve olmayan hasta grupları asprosin düzeyleri açısından incelendiğinde, DR olanların, DR olmayanlara kıyasla asprosin düzeyleri belirgin derecede daha düşük olduğu saptandı ($p= 0,0002$) (Tablo 10Tablo 10).

Tip 2 DM'nin morbiditesinin bir göstergesi olan DR durumu (bağımlı değişkenler) üzerine Asprosin, İAKO, HOMA-IR ve HbA1c bağımsız değişkenlerinin etkisini belirlemek için kullanılan Binary lojistik regresyon analiz verileri incelendiğinde (Tablo 11) DR durumunu tahmin etmek için oluşturulan 4 bağımsız değişkenli model toplamda uygun gözükmeyle birlikte (Omnibus Test, $p < 0,0001$), İAKO, HOMA-IR ve HbA1c'nin modellerdeki etkisi istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0,05$).

Binari lojistik regresyon analizinde saptanan OR sonuçlarına göre asprosin düzeylerindeki bir birimlik artışın DR olasılığını 0,983 kat azalttığı tespit edildi ($p < 0,01$) (Tablo 11).

Tablo 11: Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda dört değişkenin DR durumu üzerine etkisini değerlendirmek için Binary lojistik regresyon modelleri

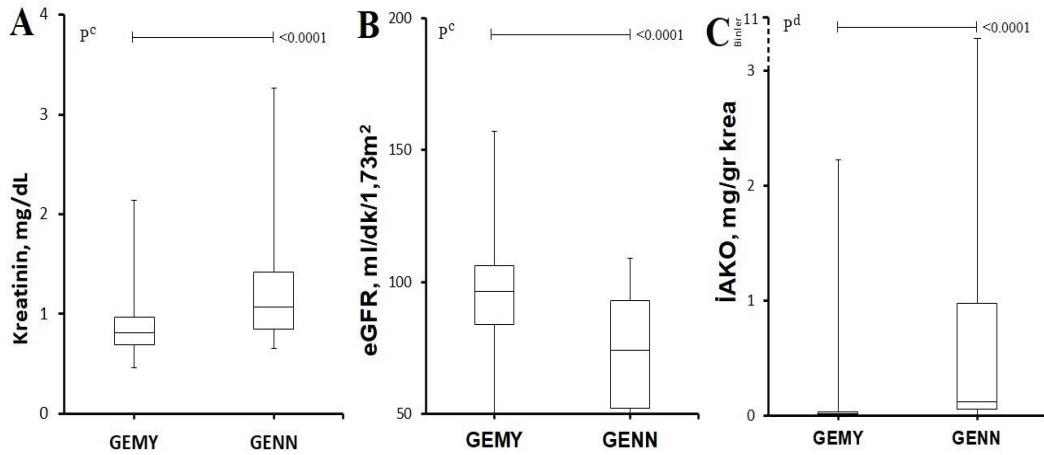
Bağımsız Değişken	B	SE	OR	95% CI		P değeri
Asprosin	-0,017	0,009	0,983	0,966	0,999	0,042
İAKO	0,017	0,010	1,017	0,998	1,036	0,081
HOMA-IR	-0,278	0,147	0,757	0,567	1,011	0,059
HbA1c	0,218	0,180	1,244	0,874	1,771	0,226
Constant	0,259	1,546	1,295			0,867

[DR]= 0,259 – 0,017*[Asprosin] + 0,017*[İAKO]- 0,278*[HOMA-IR] + 0,218*[HbA1c]
Doğru tahmin yüzdesi: %83,9, Omnibus Test of model: $p < 0,0001$, Hosmer-Lemeshow test: Chi square 17.385 $p = 0,026$, Nagelkerke R square: 0,552

İstatistiksel anlamlılık düzeyi: $p < 0,05$, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, Nagelkerke R square değeri bağımsız modeldeki değişimin yüzde kaçını bu modelle tahmin edebildiğini verir. Modelin, yanıt değişkenini (DR) orta düzeyde açıkladığını ifade etmektedir. Asprosin'e ait Odds oranı açıklayıcı değişkenlerdeki bir birimlik değişim bağımlı değişkeninde 0,983 kat kadar azalış meydana getiriyor. Odds oranı'nın güven aralığı 1 değerini içermemesi durumunda P değeri anlamlıdır. P değeri 0,05'ten büyük olursa model için bağımsız değişken anlamsızdır. Ayrıca bu basit modelden elde edilen ve B katsayılarından oluşturulan formül, DR olasılığının tahmininde kullanılabilir. Olasılık değeri 0,5 kesim noktası üzerinde ise olayın gerçekleştiği şeklinde (1 olarak) kabul edilir.

Biyokimyasal parametreler açısından GENN ve GEMY grupları karşılaştırıldığında (Tablo 12); glukoz, total kolesterol, trigliserid, TyG, HDL, LDL, CRP, HbA1c, insülin ve HOMA-IR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$). GENN'lerin, GEMY'ye kıyasla serum kreatinin düzeyleri belirgin derecede daha yüksek, eGFR değerleri belirgin derecede daha düşük ve İAKO değerleri daha yüksekti ($p < 0,01$) (Şekil 9). GENN'lerin, GEMY'ye kıyasla, KBH prognozu daha kötü ve DRK-şiddeti daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). GENN grubuna; 9 NPDR ve 26 PDR hastası yer alırken; GEMY grubu ise 30 DM-NR ve 22 NPDR hastası içermekteydi.

Asprosin düzeyleri açısından GEMY ve GENN hasta grupları incelendiğinde, GENN'in asprosin düzeyleri belirgin derecede daha düşük olduğu saptandı ($p = 0,0039$) (Tablo 12 ve Şekil 10).



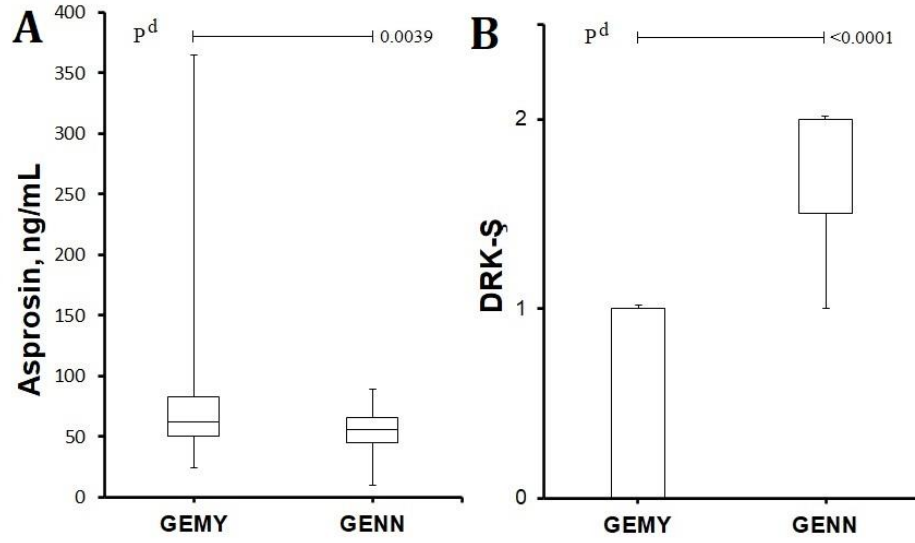
Şekil 9: GEMY ve GENN'deki hastaların kreatinin, eGFR ve İAKO değerlerinin karşılaştırıldığı nonparametrik box plot grafiği.

GENN'e kıyasla GEMY'nin A) kreatin düzeyi daha düşük, B) eGFR değeri daha yüksek ve C) İAKO değerinin daha düşük olduğu görülmektedir. c Unpaired t test, d Mann-Whitney Test.

Tablo 12: Görmesi etkilen ve etkilenmeyen diyabetli hastaları biyokimya parametrelerinin kıyaslanması

	GEMY	GENN	P değeri
n	52	35	
Glukoz, mg/dL	169±78 150(78-517)	174±78 170(87-514)	^c 0,7406
Kreatinin, mg/dL	0,85±0,28 0,82(0,46-2,14)	1,30±0,66 1,07(0,65-3,26)	^c <0,0001
eGFR, ml/dk/1,73m²	94±21 97(26-157)	69±25 74(21-109)	^c <0,0001
T.Kolesterol, mg/dL	185±41 183(112-275)	177±47 168(84-280)	^c 0,3723
Trigliserid, mg/dL	170±91 139(41-490)	138±65 120(54-308)	^c 0,0818
TyG,	9,3±0,7 9,4(7,6-11,4)	9,2±0,7 9,2(7,7-10,8)	^c 0,3224
HDL, mg/dL	53±16 50(28-102)	46±12 42(28-72)	^c 0,0533
LDL, mg/dL	100±30 93(36-175)	103±39 95(36-192)	^c 0,6631
CRP, mg/L	3,5±3,2 2,4(0,1-14,1)	4,4±6,3 1,7(0,4-26,6)	^d 0,5915
HbA1c, %	8,4±2,7 8,0(5,5-19,1)	8,5±2,0 8,4(5,5-14,4)	^c 0,8975
İnsulin, mU/mL	9,9±6,4 9,2(1,2-31,8)	8,5±6,9 7,1(1,6-39,7)	^c 0,1496
HOMA-IR,	4,1±4,0 3,6(0,3-27,2)	4,0±4,4 3,0(0,4-23,4)	^d 0,4699
İAKO	127±427 14(2-2226)	1153±2204 184(4-10395)	^d <0,0001
Asprosin, ng/mL	90±71 62(25-365)	54±16 56(10-89)	^d 0,0039
KBH prognozu	0±1 0(0-4)	2±1 2(0-4)	^d <0,0001
DRK-Ş	0±0 0(0-1)	2±0 2(1-2)	^d <0,0001

^c Unpaired t test, ^d Mann-Whitney Test. Grupların tüm verileri ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. GEMY: Görmesi etkilenmeyen grup, GENN: Görmesi etkilenen grup, TyG: Triglicerid glukoz indeksi, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, İAKO: İdrar albumin-kreatinin oranı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, DRK-Ş: Diyabetik retinopati klinik şiddeti



Şekil 10: GEMY ve GENN'deki hastaların asprosin düzeyi ve DRK-Ş değerlerinin karşılaştırıldığı nonparametrik box plot grafiği.

GENN'e kıyasla GEMY'nin A) asprosin düzeyi daha yüksek, B) DRK-Ş değeri daha yüksek olduğu görülmektedir. d Mann-Whitney Test.

Tip 2 Diabetes Mellitus'un morbiditesinin bir diğer göstergesi olan görmeyi etkileme durumu (bağımlı değişkenler) üzerine Asprosin, İAKO, HOMA-IR ve HbA1c bağımsız değişkenlerinin etkisini belirlemek için kullanılan Binary regresyon analiz verileri Tablo 13 Tablo 13'dedir. Görmenin etkilenme durumunu tahmin için oluşturulan 4 bağımsız değişkenli model toplamda uygun gözükmeyle birlikte (Omnibus Test, $p < 0,0001$), HOMA-IR ve HbA1c'nin modellerdeki etkisi istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0,05$).

Binari logistik regresyon analizinde saptanan OR sonuçlarına göre asprosin düzeylerindeki bir birimlik artışın görmenin etkilenme olasılığını 0,95 kat azaltırken İAKO değerindeki bir birimlik artışın görmenin etkilenme olasılığını 1,002 kat arttırdığı tespit edildi ($p < 0,01$) (Tablo 13 Tablo 13).

Tablo 13: Tip 2 DM'li hastalarda dört değişkenin görmenin etkilenme durumu üzerine etkisini değerlendirmek için Binary lojistik regresyon modelleri

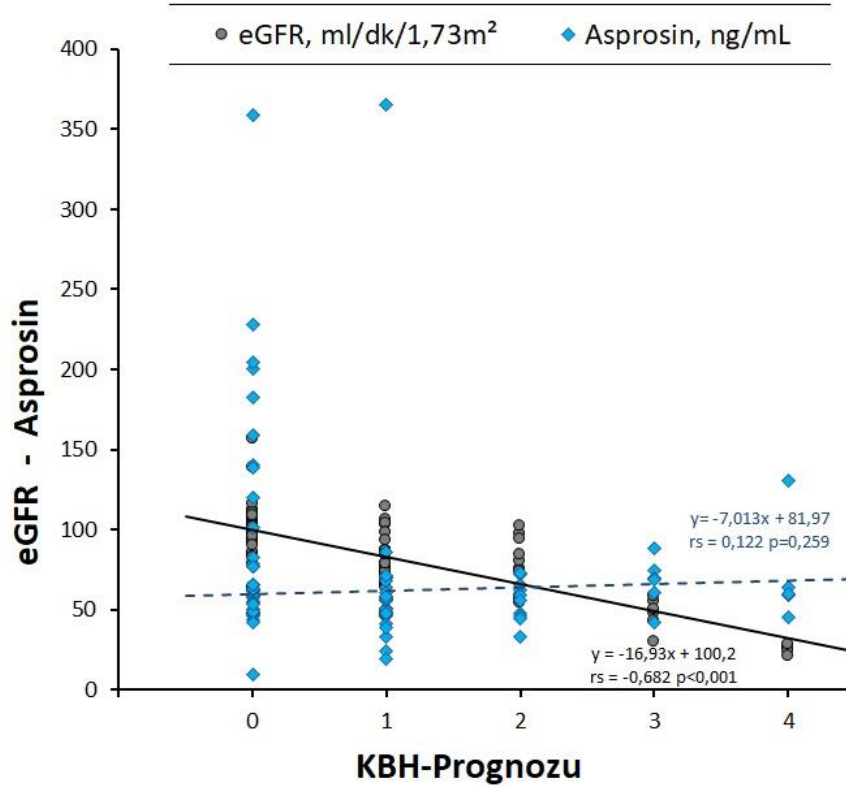
Bağımsız Değişken	B	SE	OR	95% CI		P değeri
Asprosin	-0,051	0,018	0,950	0,917	0,985	0,006
İAKO	0,002	0,001	1,002	1,000	1,003	0,012
HOMA-IR	0,043	0,102	1,044	0,855	1,274	0,672
HbA1c	-0,043	0,118	0,958	0,760	1,207	0,713
Constant	2,366	1,498	10,656			0,114

[DR]= 2,366 – 0,051*[Asprosin] + 0,002*[İAKO]+0,043*[HOMA-IR] – 0,043*[HbA1c]
Doğru tahmin yüzdesi: %77,0, Omnibus Test of model: p<0,0001, Hosmer-Lemeshow test: Chi square 4.746 p=0,784, Nagelkerke R square: 0,409

İstatistiksel anlamlılık düzeyi: p<0,05, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, Nagelkerke R square değeri bağımsız modeldeki değişimin yüzde kaçını bu modelle tahmin edebildiğini verir. Modelin, yanıt değişkenini (GENN) orta düzeyde açıkladığını ifade etmektedir. Asprosine ait Odds oranı açıklayıcı değişkendeki bir birimlik değişimin bağımlı değişkende 0,95 kat kadar azalış meydana getiriyor. Odds'un güven aralığı 1 değerini içermemesi durumunda P değeri anlamlıdır. P değeri 0,05'ten büyük olursa model için bağımsız değişken anlamsızdır. Ayrıca bu basit modelden elde edilen ve B katsayılarından oluşturulan formül, DR olasılığının tahmininde kullanılabilir. Olasılık değeri 0,5 kesim noktası üzerinde ise olayın gerçekleştiği şeklinde (1 olarak) kabul edilir.

Korelasyon matrisi analizinde HOMA-IR ile HbA1c, glukoz, trigliserid, TyG ve insulin düzeyleri arasında saptanan korelasyonlar (sırasıyla $r=0,311$, $r=0,610$, $r=0,316$, $r=0,523$, $r=0,765$), total kolesterol düzeyleri ile trigliserid, TyG, HDL ve LDL düzeyleri arasında saptanan korelasyonlar (sırasıyla $r=0,48$, $r=0,335$, $r=0,322$, $r=0,916$) ve benzer şekilde TyG ile HbA1c, glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL ve HOMA-IR düzeyleri arasında saptanan korelasyonlar (sırasıyla $r=0,411$, $r=0,632$, $r=0,335$, $r=0,813$, $r=0,38$, $r=0,523$) güncel bilgilere göre bilindik sonuçlardı (Tablo 14).

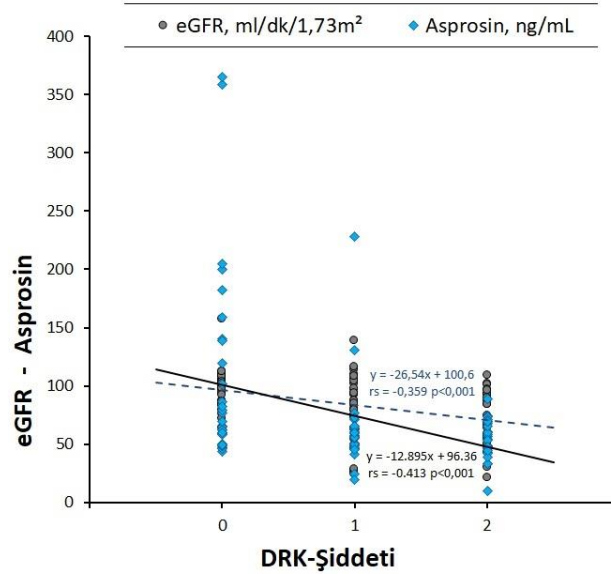
Korelasyon matrisi sonuçlarına göre KBH-P ile serum kreatinin ve İAKO düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu gözlenirken (sırasıyla $r=0,789$ ve $r=0,615$) KBH-P ve eGFR değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,78$) (Tablo 14). Bu sonuçlar uygun istatistiksel yöntemlerle tekrar analiz edildiklerinde; KBH-P ile serum kreatinin (Spearman $r = 0,6180$ $p<0,0001$) ve İAKO düzeyleri (Spearman $r = 0,8775$ $p<0,0001$) arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu gözlemlendi. KBH-P ve eGFR düzeyleri arasında da korelasyon matrisine benzer değerde negatif korelasyon olduğu saptandı (Spearman $r = -0,6819$, 95% CI: -0,783 ile -0,546, $p<0,0001$). Ancak KBH-P ve asprosin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu (Spearman $r = -0,1223$, 95% CI: -0,33 ile 0,097, $p=0,2591$) (Şekil 11).



Şekil 11: KBH prognozu ile eGFR ve asprosin düzeyleri arasında yapılan korelasyon grafiği.

KBH prognozu ve eGFR değerleri arasında orta derecede negatif bir korelasyon olduğu gözlenirken KBH prognozu ve asprosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözükmemektedir. rs: Spearman r korelasyon katsayısı

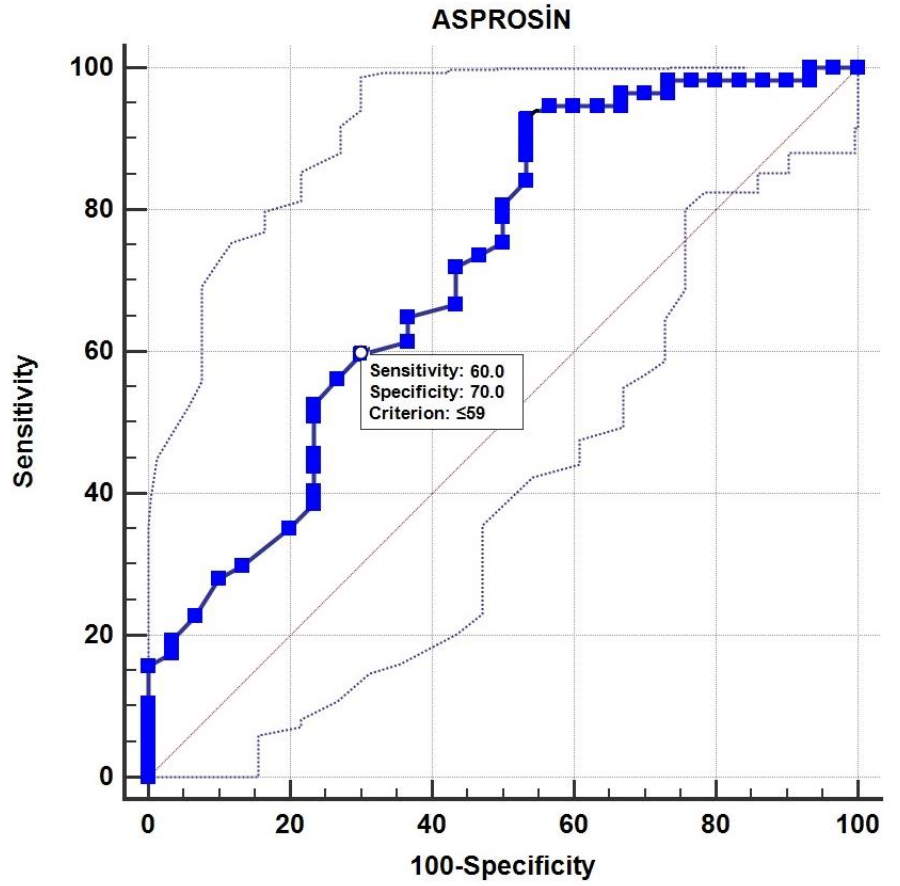
Korelasyon matrisi sonuçlarına göre DRK-Ş ile KBH-P, serum kreatinin, İAKO düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu gözlenirken (sırasıyla $r=0,462$, $r=0,358$ ve $r=0,353$) DRK-Ş ile eGFR ve asprosin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,41$ ve $r=-0,37$) (Tablo 14). Bu sonuçlar uygun istatistiksel yöntemlerle tekrar analiz edildiklerinde; DRK-Ş ile KBH-P (Spearman $r=0,5099$, 95% CI: 0,33 ile 0,65, $p<0,0001$), serum kreatinin (Spearman $r=0,4792$, 95% CI: 0,29 ile 0,63, $p<0,0001$) ve İAKO düzeyleri (Spearman $r=0,4773$, 95% Confidence interval: 0,29 ile 0,63, $p<0,0001$) arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu gözlemlendi. DRK-Ş ile eGFR ve asprosin düzeyleri arasında da korelasyon matrisine benzer değerde istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla Spearman $r=-0,4127$, 95% CI: -0,578 ile -0,215, $p<0,0001$ ve Spearman $r=-0,3588$, 95% CI: -0,534 ile -0,15, $p=0,0006$) (Şekil 12). DRK-Ş ve asprosin düzeyleri arasında saptanan bu ilişkiden KBH ile yakın ilişkisi olduğu düşünülen diğer değişkenlerin etkisini arındırmak için İAKO ve eGFR değişkenlerinin etkisi kontrol edildiğinde (sabit tutulduğunda) DRK-Ş ve asprosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı kısmi bir korelasyon olduğu bulunmuştur. ($r_{\text{partial}}=-0,363$ $p=0,001$)



Şekil 12: DRK-şiddeti ile eGFR ve asprosin düzeyleri arasında yapılan korelasyon grafiği.

DRK-şiddeti ile eGFR değerleri ve asprosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon olduğu gözlenmektedir. rs: Spearman r korelasyon katsayısı

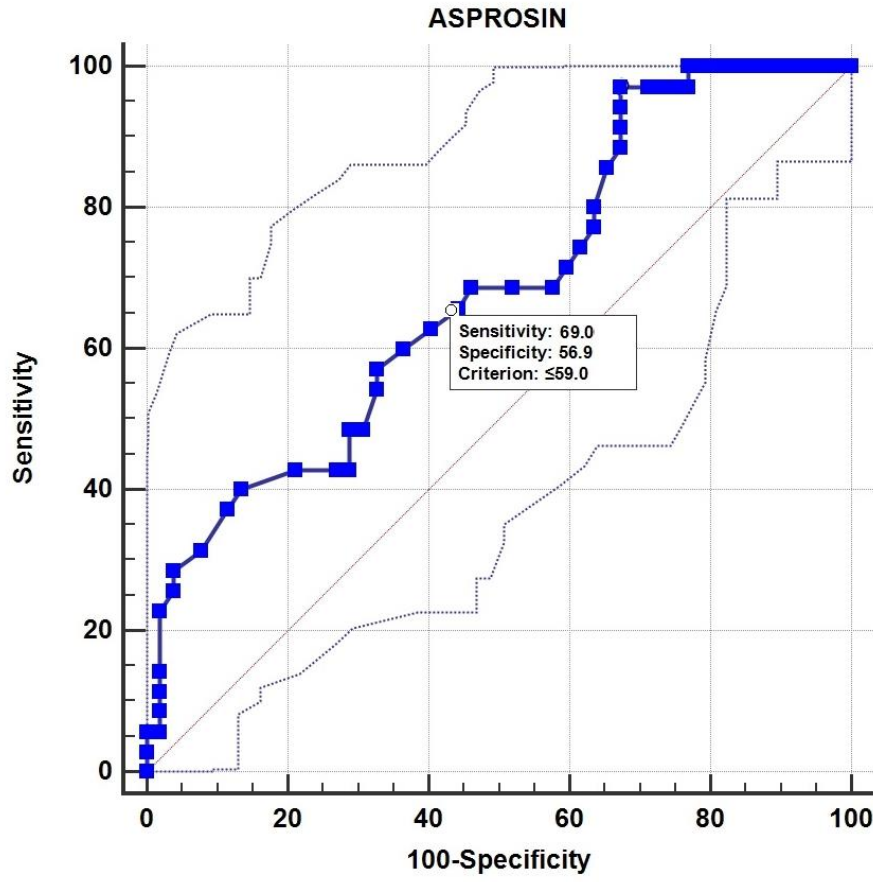
DR olan ve GENN hastaları tespit edebilmek için asprosin parametresinin tanısal gücünü (performansı) değerlendirmek ve en iyi eşik değeri (cut-off point) belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde (Şekil 13), en uygun eşik değeri ≤ 59 ng/ml olarak belirlendi. Bu eşik değerde asprosin testinin DR için sensitivitesi %60, spesifitesi %70 ve AUC (Area Under The Curve) 0,716 olarak saptandı ($p=0,0003$). Bu eşik değerde asprosin testinin GENN'in tespitinde sensitivitesi %69, spesifitesi %56,9 ve AUC (Area Under The Curve) 0,684 olarak saptandı ($p=0,0015$) (Şekil 14).



Variable= Asprosin	Classification variable= Retinopati
Sample size=87, Positive group (1) = 57 (65.5%)	Negative group (0) = 30 (34.5%)
Area under the ROC curve (AUC) = 0.716	Standard Error = 0.0601
95% Confidence interval = 0.610 to 0.808	z statistic = 3.599
Significance level P (Area=0.5)	0.0003

Şekil 13: Tip 2 DM nedeniyle takip edilen hastaların DR komplikasyonunu belirlemek için tanı amaçlı kullanılan asprosin düzeylerinin ROC performans analizi.

Şekil, asprosin düzeylerinin ≤ 59 ng/mL optimum kesme değerindeki hassasiyetini ve özgüllüğünü göstermektedir.



Variable= Asprosin		Classification variable= Görmeyi etkileyen RP	
Sample size=87, Positive group (1) = 35 (40.2%)		Negative group (0) = 52 (59.8%)	
Area under the ROC curve (AUC) = 0.684		Standard Error = 0.0580	
95% Confidence interval = 0.575 to 0.779		z statistic = 3.167	
Significance level P (Area=0.5)	0.0015		

Şekil 14: Tip 2 DM nedeniyle görmesi etkilenen ve etkilenmeyenleri belirlemek için tanı amaçlı kullanılan asprosin düzeylerinin ROC performans analizi.

Şekil, asprosin düzeylerinin ≤ 59 ng/mL optimum kesme değerindeki hassasiyetini ve özgüllüğünü göstermektedir.

4.1. Post-Hoc Power Analizi

Araştırma sonunda DR olan ve olmayan Tip II DM'li hastaların değerleri arasında saptanan fark baz alınarak yapılan post-hoc power analizinde, çalışmanın gücü [α -tip hata=0,05, $n=57$, δ (popülasyon ortalaması arasındaki fark) 47,3, σ (grup içi standart sapma) 58, m (kontrolün deney grubuna oranı): 0,5818] 0,946 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Tip 2 DM prevalansı her yıl giderek artan, dünya genelinde yarım milyonu aşan sayıda hastanın etkilendiği, morbidite ve mortalite açısından önemi yadsınamayan ve hasta yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hasta hayatını tehdit eden ve hızlı müdahaleyi gerektiren akut komplikasyonlarının yanı sıra DM'in uzun dönem hasarıyla ilişkili olarak gelişen kronik komplikasyonları bulunmaktadır. En önemli kronik komplikasyonlardan biri olan DR, önlenebilir görme kaybı sebeplerinin başında gelen, erken tanı ve tedavinin kritik olduğu kontrolsüz tip 2 DM'in mikrovasküler komplikasyonudur (1,2,4). Bu nedenle DR'nin erken tanı ve tedavisinde kullanılacak ve henüz fundoskopik muayene ile saptanamayan mikrovasküler değişiklikleri belirleyebilecek biyokimyasal belirteçlerin saptanabilmesi önemlidir. Ancak bu konuda kullanılacak bir biyobelirteç arayışı devam etmekte ve günümüze kadar gelen süreçte bu konuda yapılan çalışmalar da yeterli değildir (7).

Yakın zamanda keşfedilen asprosin DR riski altındaki tip 2 DM hastalarının belirlenmesi, DR komplikasyonunun erken tanınması ve alternatif tedavi ve takip protokollerinin oluşturulması amacıyla kullanılabilme potansiyeli taşıyabilecek bir molekül olarak görülmektedir. Asprosin molekülü; obezite (116), tip 2 DM (117), polikistik over sendromu (PKOS) (118), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (119), diyabetik nefropati (120) gibi birçok hasta grubunda çalışılmıştır. DR ve asprosin ilişkisini gösteren iki çalışmaya rastlanmıştır (121,122). Ancak yaptığımız tüm literatür taramasında DR klinik şiddetinin asprosin ile ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Bu sebeple çalışmamızda DR klinik şiddeti ve asprosin düzeyleri arasındaki ilişki yanı sıra asprosin düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Bu çalışmada DM-NR, NPDR ve PDR grupları arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından fark saptanmaması, asprosin düzeylerinde saptanan farkların yaş, cinsiyet ve VKİ'den bağımsız olarak ortaya çıktığının delili olarak kabul edildi. Ayrıca gruplar arasında sigara kullanım öyküsü, aktif sigara kullanan hastalardaki paket yıl sayısı, geçmişte sigara kullanan hastalardaki paket yıl sayısı ve ek hastalıklar yönünden

anlamli fark bulunamaması da aynı yönde değerlendirilmesi gereken bir bulgu olarak değerlendirildi.

Diyabetik retinopati gelişimi ve progresyonu tip 2 DM tanı süresi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (104). Güncel literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda DM süresi açısından hasta grupları karşılaştırıldığında DM-NR grubunun tanı süresinin hem NPDR hem de PDR gruplarından daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak NPDR ve PDR arasında fark saptanamamıştır. Bunun muhtemel sebebi DM tanı süresinin DR gelişikten sonraki progresyon sürecinde kötü glisemik kontrolden daha az etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir (123).

Çalışmamızda hasta gruplarından DM-NR'nin SKB değerleri PDR'ye kıyasla düşük saptanmasının yanında DKB açısından gruplar arasında fark bulunamamasının olası sebeplerine yönelik yaptığımız literatür çalışmasında farklı sonuçlarla karşılaştık. Şöyle ki; kan basıncı ve DR gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar arasında olan 1919 tip 2 DM hastasının dahil edildiği United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında tanı anında ve 6 yıl sonra retinal fotoğrafları alınan hastaların DR gelişimi incelendiğinde SKB değerlerinin DR insidansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (124). Bu bulgunun aksine Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında ise tip 1 DM hastalarının 14 yıl izlemi sonunda DR'nin PDR'ye progresyonunda SKB yerine DKB'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Klein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tip 2 DM hastalarında ise SKB ve DKB'nin DR gelişimi ile ilişkisi olmadığı gözlenmiştir (126). Yukarıda bahsi geçen farklı bulgular, sonuçların çalışma popülasyonun özellikleri ile ilişkili olarak değişebileceğini göstermektedir.

Hiperglisemi ve plazma glukozunun son 3 aylık durumunu yansıtan HbA1c, DR klinik şiddetinin progresyonuna etki eden faktörlerdir. Glukoz ve HbA1c düzeylerindeki artışın DR progresyonunu hızlandırdığı, azalmanın ise DR riskini azalttığı belirtilmektedir (127). Çalışmamızda glukoz ve HbA1c düzeyleri açısından DM-NR, NPDR ve PDR grupları arasındaki ve DR gelişen grup ve gelişmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızın literatürden farklı sonuçlarının olası nedenleri arasında DR gelişiminin hipergliseminin tetiklediği hasara sekonder gerçekleşen kronik bir süreç olmasına karşın HbA1c düzeylerinin sadece son

3 aylık süreç hakkında bilgi vermesi, daha uzun bir süreç olan DR hakkında vereceği bilginin kısıtlı olması sayılabilir. Diğer bir neden grup katılımcı sayılarının görece düşük olması sayılabilir. Grup katılımcı sayısının artması ile bulduğumuz fark belirgin düzeyde saptanabilecektir. Bir başka neden ise DR ile glisemik durum değişikliklerini açıklamakta kullanılan metabolik hafıza fenomenidir. Hayvan deneyleri ile desteklenen bu fenomende hiperglisemi ile tetiklenen oksidatif stres, transkripsiyon faktörlerinin fonksiyon bozuklukları ve elektron transfer zincirini kontrol eden enzim değişiklikleri gibi birçok süreç önemli epigenetik değişiklikler (ör: DNA ve histon metilasyonları) ile bozulmaktadır ve bu hasra süreçlerinin deney hayvanlarının hiperglisemiden normoglisemiye dönmelerini takiben birkaç ay devam edebileceği bildirilmektedir (128–130). Anlaşıldığı üzere HbA1c normal düzeylere inse dahi patolojik süreçlerin devam edebileceği görülmektedir. Bu durum neden gruplar arasında fark bulamadığımızı bir başka cevap niteliğindedir.

Plazma lipid paneli testlerinin (total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL) yüksek düzeylerinin DM ile ilişkili olduğu ve DR komplikasyonu açısından riski artırdığı belirtilmiş (131) olmasına rağmen DR klinik şiddeti ile plazma lipid paneli testleri arasındaki ilişki hakkındaki çalışma sonuçları çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada DR klinik şiddeti ile yüksek trigliserid, düşük HDL düzeyleri arasında ilişki saptanırken diğer bir çalışmada ise DR klinik şiddetinin total kolesterol, LDL, trigliseritten ziyade yalnızca HDL ile ilişkili olduğu saptanmıştır (132,133). Çalışmamızda ise hem DM-NR, NPDR ve PDR arasında hem de DM-NR ve DR arasında total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun sebebi çalışmalar arasındaki grup farklılıklarına bağlı gerçekleşmiş olabilir.

Diyabetik retinopati patogenezinde yer alan subklinik inflamasyon nedeniyle DR ve CRP ilişkisi konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDR'de NPDR'ye göre daha yüksek CRP düzeyleri bulunmuştur (134). Bu bulguların aksine Kang ve arkadaşları ise DR komplikasyonu gelişmiş ve gelişmemiş grup arasında anlamlı fark saptayamamışlardır (135). Çalışmamızda CRP düzeyleri açısından DM-NR, NPDR ve PDR grupları arasında ve DM-NR ve DR grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

İnsulin direncini tahmin etmede kullanılan Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp testi yöntemi altın standart olsa da uygulama zahmeti ve pahalı olması nedeniyle HOMA-IR indeksi alternatif bir belirteç olarak kullanılmaktadır (136). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HOMA-IR değerlerinin DR gelişiminde etkisinin önemli olduğu belirtilmiştir (137). Diğer bir çalışmada PDR grubunda insülin direncinin DR gelişmemiş tip 2 DM hastaları ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (138). Bu bulguların aksine çalışmamızda DM-NR grubunda insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinin NPDR ve PDR'ye kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca DR gelişmemiş olanlarda DR gelişmiş olanlara kıyasla insülin düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Bunun olası sebebini değerlendirmek için yaptığımız literatür taramasında Kuo ve arkadaşları DR gelişen grupta DR gelişmeyen gruba kıyasla daha düşük insulin seviyeleri saptamışlardır(139). Tüm bu bulgular birlikte incelendiğinde DR gelişmemiş olan grubun hem DM tanı sürelerinin daha düşük olması hem de DR gibi kronik bir mikrovasküler komplikasyon geliştirmemiş olması, bu grubun hiperglisemi ile tetiklenen kronik hasar sürecine maruziyetinin daha minimal olduğunu ve bu hasara daha az maruz kalan pankreas β hücrelerinin insulin sekresyonu kapasitesinin daha iyi olacağını dolayısıyla DM-NR grubunun insulin düzeylerinin daha yüksek olarak saptandığını gösterir..

DM'in mikrovasküler komplikasyonlarından olan nefropati ve retinopati arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş olup aynı zamanda birbirleri için de risk faktörü olarak görülmektedirler (140). 648 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada nefropati sıklığının DR klinik şiddeti ile pozitif korele olduğu ve DR'nin (özellikle PDR klinik şiddet evresinin) nefropati için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (141). Diyabetik nefropati ile ilişkili parametrelerden kreatinin düzeyleri ve eGFR değerleri açısından gruplar kıyaslandığında DM-NR'de kreatinin düzeyleri NPDR ve PDR'den düşük bulurken, NPDR ve PDR arasında fark saptamadık. Benzer şekilde DR komplikasyonu gelişen hastalarda DR komplikasyonu gelişmemiş olanlara göre daha yüksek kreatinin değerleri gözlemledik. eGFR değerleri de kreatinin ile ilintili olarak PDR grubunda diğer gruplara nazaran düşük bulundu. DR komplikasyonu gelişen hastalarda ise DR komplikasyonu gelişmeyenlere kıyasla eGFR düzeyleri daha düşük saptandı. Hasta gruplarını İAKO açısından kıyasladığımızda ise DM-NR grubunda

hem NPDR hem de PDR gruplarına göre İAKO değerlerinde literatüre uygun şekilde anlamlı düşüklük bulunmuştur (142). eGFR ve İAKO değerlerinin birlikte değerlendirilerek KBH açısından prognoz tahmini yapılmaktadır (78). Yapılan prognoz tahminine göre hasta grupları karşılaştırıldığında ise DM-NR grubunun hem NPDR hem de PDR gruplarından anlamlı derecede daha iyi prognozlu olduğunu saptadık. Yine DR komplikasyonu gelişen grubun DR komplikasyonu gelişmeyen gruba göre KBH prognozu daha kötü olarak tespit edildi.

Çalışmamızda biyokimyasal verilerin korelasyon matriks analizi incelendiğinde HOMA-IR değerleri ile HbA1c, glukoz, trigliserid, TyG indeksi ve insülin düzeyleri arasında; total kolesterol düzeyleri ile trigliserid, TyG, HDL ve LDL düzeyleri arasında bulunan pozitif korelasyon güncel literatüre göre bilindik sonuçlardır.

Yapılan çalışmalarda TyG indeksi ve insülin direnci arasındaki ilişki incelenmiş ve HOMA-IR ve öglisemik hiperinsülinemik klemp testlerine benzer sonuçlar saptanmıştır (143,144). Çalışmamızda literatüre uygun olarak TyG ile HOMA-IR değerleri, glukoz, HbA1c, total kolesterol, trigliserid ve HDL düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlemledik.

Çalışmamızdaki biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi amacıyla GENN ve GEMY şeklinde gruplandırılan hastalar kıyaslandığında glukoz, total kolesterol, trigliserid, TyG, HDL, LDL, CRP, HbA1c, insülin ve HOMA-IR değerleri açısından fark saptanmamıştır. Serum kreatinin düzeyleri ve İAKO değerleri GENN’de daha yüksek; eGFR değerleri daha düşük; KBH prognozu daha kötü ve DR klinik şiddeti ise daha yüksek olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda asprosin ile metabolik parametrelerin korelasyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde glukoz, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, HLD ve LDL düzeyleri ile asprosin arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgunun muhtemel sebeplerini araştırmak için yaptığımız literatür taramasında bahsi geçen parametreler ile asprosin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar gözlenmiştir. Asprosin ile HOMA-IR arasında pozitif (118) ve negatif (145) korelasyon; HbA1c ve glukoz ile asprosin arasında pozitif (146) ve negatif (147) korelasyon; trigliserid ve asprosin arasında pozitif (148) ve negatif (145) korelasyon

saptanan çalışmalara rastlanmıştır. Çalışmamızın bulguları ve literatürdeki çelişkili sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde söz konusu farklılıkların çalışma popülasyonlarının farklı özelliklerinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda KBH prognozu ile serum kreatinin düzeyleri ve İAKO değerleri arasında pozitif korelasyon varken; eGFR ile negatif korelasyon gözlemledik. Ancak asprosin düzeyleri ile KBH prognozu arasında anlamlı korelasyon görülmedi. Literatürde DM'un mikrovasküler komplikasyonlarından diyabetik nefropati ile asprosin ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal glukoz toleransı (NGT), diyabetik nefropatisi olmayan tip 2 DM ve erken dönem diyabetik nefropatisi olan tip 2 DM hastalarında serum asprosin düzeyleri incelenmiştir. Diyabetik nefropati grubunda en yüksek düzeylerde görülen asprosin NGT grubunda en düşük düzeylerde saptanmıştır ve asprosin düzeyleri eGFR ve İAKO ile korele görülmüştür (149). Bu bulgulara ek olarak albuminürisi olmayan hastalara göre makroalbuminüri veya mikroalbuminüri olan hastalarda asprosin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (150). Bu çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak asprosin ile KBH prognozu arasındaki ilişki saptayamamamızın muhtemel nedeni literatürdeki çalışmaların diyabetin diğer diğer mikrovasküler komplikasyonlarını göz önünde bulundurmuş olmalarından kaynaklanabilir.

Çalışma gruplarındaki tüm hastaların verileri baz alındığında DR klinik şiddeti ile KBH prognozu, serum kreatinin ve İAKO değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanırken; eGFR ve asprosin ile negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Ancak asprosin ile DR klinik şiddeti arasında, daha yüksek derecede negatif korelasyon bulmayı beklerken düşük derecede negatif korelasyon saptanmasının muhtemel nedeni; korelasyon analizinin iki sürekli değişken arasındaki olası iki yönlü ilişkiyi değerlendirme yöntemi olmasıdır (151). Diğer bir neden ise biyolojik verilerin genellikle Gauss dağılımı göstermeyerek hastalıkla ilişkili yüksek veya düşük düzeylerde kümelenme göstermeleridir. Dolayısıyla çalışmamızda sadece tip 2 DM'lu ve DR'li hastaların verileri dahil edildiğinden asprosin ve DR klinik şiddeti arasında düşük bir korelasyon bulunmuş olabilir. Oysa sağlıklı kişilerin de yer alacağı bir çalışmada asprosin ve DR klinik şiddeti arasında daha yüksek derecede bir korelasyon saptanması olasıdır.

Henüz 2016 yılında yeni keşfedilen asprosin molekülü ile DR arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı yeterli değildir. Oruç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya katarakt operasyonu geçiren 30 DR komplikasyonu olan DM hastası, 30 DR komplikasyonu gelişmemiş DM hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. DR grubunda DR gelişmeyen gruba göre yüksek asprosin düzeyleri saptamışlardır (121). Atlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise serum asprosin düzeyleri DR grubu, sağlıklı kontrol grubu, DR gelişmeyen tip 2 DM grubu ve retinopatisi olan ancak DM hastası olmayan grubu olmak üzere 21 eşit hasta sayısından oluşan 4 grupta incelenmiş ve DR grubunda diğer gruplara göre serum asprosin düzeyleri yüksek bulunmuş ancak DR grubu dışındaki gruplar arasında fark saptanmamıştır (122). Bizim çalışmamızda ise çalışma gruplarının asprosin düzeyleri değerlendirildiğinde literatürden farklı olarak DM-NR'nin hem NPDR hem de PDR'den yüksek olduğu ancak NPDR ve PDR arasında saptanan farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bu bulgu asprosinin DR şiddetinden bağımsız olarak DR tanısında yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca bulgularımızın literatürdeki diğer iki çalışmadan farklı olmasının muhtemel sebepleri arasında önceki yapılan çalışmalarda asprosin düzeyleri üzerinde etkisi olabilecek DM'un diğer komplikasyonları açısından hasta gruplarının değerlendirilmemesi sayılabilir. Bizim yaptığımız çalışmada ise nefropatinin önemli göstergelerinden olan İAKO ve eGFR ile asprosin arasında ilişki incelenmiştir ve arada ilişki bulunamamıştır. Ayrıca asprosin düzeyleri ve KBH-P arasında ilişki yokken DRK-şiddeti arasında ilişki bulunması, saptanan ilişkinin nefropatiden bağımsız olduğunun kanıtı olarak değerlendirildi.

Asprosin molekülünün farklı dokulardaki farklı etki mekanizması göstermesi konusunda birçok çalışma yapılmaktadır. Örneğin asprosin kan beyin bariyerini geçerek AgRP⁺ nöronlarının G proteini-cAMP-PKA yolağı ile aktivitesini artırarak iştah üzerinde olumlu etki gösterir (106). Pankreasta ise TLR4-JNK yolağı ile proinflamatuvar sitokinlerin artışına ve β hücre yıkımına yol açabilmektedir (111). Mezenkimal stromal hücreler üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada asprosinin süperoksit dismutaz 2 enzim aktivitesini artırarak reaktif oksijen radikallerine bağlı oluşan hasarı azalttığı ve hücre sağkalımını artırdığı saptanmıştır (10). Zou ve arkadaşları ise asprosinin p38/Elk-1 yolağı aracılığı ile serbest kolesterolün makrofajdan HDL'ye aktarımında görev alan ABCA1 ve ABCG1 proteinlerinin

ekspresyonunu artırdığı, makrofaj içerisinde lipid birikimini ve köpük hücre oluşumunu azaltarak ateroskleroz açısından koruyucu rol oynayabileceğini bildirmiştir (11). Asprosinin aynı dokuda farklı etki gösterdiği de bildirilmiştir. Jung ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada iskelet kası dokusunda PKC δ -SERCA2 yolağı ile proinflatuar sitokin artışı ve insülin direnci artışına yol açtığı bildirilmektedir (108). Bu bilginin aksine Zhang ve arkadaşlarının yaptığı daha güncel bir çalışmada ise asprosinin AMPK fosforilasyonu aracılığı ile iskelet kasında GLUT4 gen ve protein ekspresyonunu artırdığı ve insülin direncini azaltma yönünde görev aldığı bildirilmiştir (109). Tüm bu yayınlar göz önünde bulundurulduğunda literatürde diyabet komplikasyonları ile asprosin ilişkisini gösteren çalışmaların yanı sıra moleküler mekanizmaları açıklayıcı yönde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Ayrıca yukarıdaki literatür bilgisi ve çalışma bulgularımız bir arada değerlendirildiğinde, asprosinin çeşitli dokularda ve farklı fizyolojik süreçlerde farklı davranış gösterebilen multifonksiyonel özelliğe sahip olduğunu göstermiştir.

Tip 2 DM'in morbiditesini artıran bir komplikasyonu olan DR durumu üzerine asprosin, İAKO, HOMA-IR ve HbA1c değişkenlerinin etkisinin belirlenmesi amacıyla yaptığımız Binary regresyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde diğer değişkenlerin DR durumu oluşumunda katkısı saptanamazken asprosin düzeyindeki 1 birimlik artışın DR olasılığını 0,983 oranında azalttığının saptanması; DR gelişiminde yüksek asprosin düzeylerinin koruyucu rolü olduğunu göstermektedir. Bu bulgu literatürdeki asprosinin retinopati gelişimine olan katkısı olabileceği bilgisi ile örtüşmemesi diğer çalışmaların DM'un diğer komplikasyonlarının göz önünde bulundurulmamasına bağlı olabilir. Binary regresyon analizinde bağımsız değişkenler aynı olacak şekilde bağımlı değişkeni görmenin etkilenme durumu olarak değiştirdiğimizde ise asprosin düzeyindeki bir birimlik artışın görmenin etkilenme olasılığını 0,95 oranında azalttığı bulunmuştur. Bu bulgu da asprosinin koruyucu rolüne ikinci bir dayanak olarak görülmüştür.

Asprosin molekülünün DR komplikasyonunun ve/veya görmenin etkilenme durumunun erken tespiti amacıyla kullanılabilir mi sorusuna yanıt olarak yaptığımız ROC analizinde en uygun eşik değerin ile ≤ 59 ng/ml olarak belirledik. Bu eşik değerde DR komplikasyonu erken tanısı için sensitivite %60, spesifite %70 ve AUC ise 0,716 olarak saptandı. Görmenin etkilenme durumunun erken tespiti için ise bu eşik değerde

sensitivite %69, spesifite %56,9 ve AUC ise 0,684 olarak saptandı. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde asprosinin DR komplikasyonunun erken tespitinde daha kullanışlı olabileceğini göstermektedir. Ancak klinik laboratuvarlarda tanı için kullanılacak testlerinin sensitivitesi ve spesifitesinin toplamının 170 büyük olması tercih edilmektedir (152). Yine de klinik yaklaşımlarda bu değerlere yaklaşan parametrelerin diğer verilerle birlikte kullanılması daha üstün bir test bulunmadığı takdirde hayat kurtarıcı olabilir. Dolayısıyla asprosin parametresinin istatistiksel olarak önemli bir tanısal gücü olmasına rağmen klinikte tek başına kullanılmasının yeterli olmayacağı, diğer destekleyici klinik göstergelerle birlikte daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Nispeten düşük örneklem sayıları ve çalışma gruplarına tip 2 DM olmayan sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmemesi, hasta gruplarının biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmesi aşamasında çalışmamızı sınırlayan etkenlerdendir.

SONUÇLAR

1. Literatür sonuçları ve çalışma bulgularımız bir arada değerlendirildiğinde, asprosinin çeşitli dokularda ve farklı fizyolojik süreçlerde farklı davranış gösterebilen multifonksiyonel özelliğe sahip bir molekül olduğunu düşünmekteyiz.
2. Regresyon analiz sonuçları ve DR hasta gruplarında DM-NR grubundan daha düşük asprosin düzeyleri asprosinin koruyucu rolü olduğunu göstermektedir.
3. Asprosin düzeyleri ve KBH-P arasında ilişki yokken DRK-şiddeti arasında ilişki bulunması, saptanan ilişkinin nefropatiden bağımsız olduğunun kanıtı olarak yorumlandı.
4. Asprosin düzeylerinin DR'nin saptanmasında önemli bir tanısal güce sahiptir ve klinikte diğer destekleyici göstergelerle birlikte faydalı olabilir.
5. Bu bulgular ışığında asprosinin DR patogenezindeki etkileri ve klinik şiddetleri ile olan ilişkisini inceleyen ileri klinik çalışmaların ve asprosin molekülünün metabolik yollarının incelendiği çalışmaların faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
2. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. Available from: www.diabetesatlas.org
3. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Mar 1;40(3):412–8.
4. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov 1;128(11):1580–91.
5. Ulbig MW, Kollias AN. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2010 Feb 5 [cited 2023 Feb 19];107(5):75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186318/>
6. Safi H, Safi S, Hafezi-Moghadam A, Ahmadi H. Early detection of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2018 Sep;63(5):601–8.
7. Storti F, Pulley J, Kuner P, Abt M, Luhmann UFO. Circulating Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation in Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2021 Oct 6 [cited 2023 Feb 21];10(12):8. Available from: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2777958>
8. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. OLF734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab*. 2019 Aug 6;30(2):319-328.e8.
9. Liu Y, Long A, Chen L, Jia L, Wang Y. The Asprosin–OLF734 module regulates appetitive behaviors. *Cell Discovery* 2020 6:1 [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2022 Dec 5];6(1):1–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41421-020-0152-4>
10. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, Zhang B, Feng P, Gao E, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2023 Feb 19];231. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194992/>
11. Zou J, Xu C, Zhao ZW, Yin SH, Wang G. Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway. *J Transl Med* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 19];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902881/>
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1;37 Suppl 1(Supplement_1):S81-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357215>

13. Roglic G, World Health Organization. Global report on diabetes. 86 p.
14. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Sengül S, Salman S, Salman F, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) THE TURDEP GROUP [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/25/9/1551/590186/dc0902001551.pdf>
15. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169–80.
16. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, Ate K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011 Jun;26(6):1862–71.
17. tur_en. [cited 2022 Sep 19]; Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/diabetes/tur_en.pdf?sfvrsn=b614a25e_39&download=true
18. CoNN JW. Interpretation of the glucose tolerance test. The necessity of a stand ard preparatory diet. *American Journal of Medical Sciences*. 1940;199:555–64.
19. Klein KR, Walker CP, McFerren AL, Huffman H, Frohlich F, Buse JB. Carbohydrate Intake Prior to Oral Glucose Tolerance Testing. *J Endocr Soc* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Sep 19];5(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33928207/>
20. WHO_NCD_NCS_99.2.
21. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Sep 19];45(Supplement_1):S17–38. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
22. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Sep 19];33(3):562–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067953/>
23. Nathan DM, Balkau B, Bonora E, Borch-Johnsen K, Buse JB, Colagiuri S, et al. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Sep 19];32(7):1327. Available from: </pmc/articles/PMC2699715/>
24. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated Hemoglobin A1c as Screening for Diabetes Mellitus in HIV-Infected Individuals. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2022 Sep 19];26(4):197. Available from: </pmc/articles/PMC3317391/>
25. Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Sep [cited

2022 Sep 19];32(9):1591–3. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502538/>

26. Leong A, Lim VJY, Wang C, Chai JF, Dorajoo R, Heng CK, et al. Association of G6PD variants with hemoglobin A1c and impact on diabetes diagnosis in East Asian individuals. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2020 Mar 24 [cited 2022 Sep 19];8(1):1091. Available from: </pmc/articles/PMC7103857/>
27. Christy AL, Manjrekar PA, Babu RP, Hegde A, Rukmini MS. Influence of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1C Levels in Diabetic Individuals with Controlled Plasma Glucose Levels. *Iran Biomed J* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 19];18(2):88. Available from: </pmc/articles/PMC3933917/>
28. Kim C, Bullard KMK, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Sep 19];33(4):780–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067959/>
29. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Sep 19];42(Suppl 1):S61–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559232/>
30. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KMK, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Sep 19];33(7):1665–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20587727/>
31. Kylökäs A, Kaukinen K, Huhtala H, Collin P, Mäki M, Kurppa K. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation. 2016;
32. Lu MC, Chang SC, Huang KY, Koo M, Lai NS. Higher Risk of Thyroid Disorders in Young Patients with Type 1 Diabetes: A 12-Year Nationwide, Population-Based, Retrospective Cohort Study. 2016; Available from: <http://nhird.nhri.org.tw>
33. de Block CEM, de Leeuw IH, van Gaal LF. High Prevalence of Manifestations of Gastric Autoimmunity in Parietal Cell Antibody-Positive Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetic Patients* [Internet]. Vol. 84, *J Clin Endocrinol Metab*. 1999. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/11/4062/2864504>
34. Barker JM. Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural History, Genetic Associations, and Screening. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2022 Sep 22];91(4):1210–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/4/1210/2843240>
35. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, Gitelman SE, Gottlieb PA, Herold KC, et al. Fall in C-Peptide During First 2 Years From Diagnosis Evidence of at Least Two Distinct Phases From Composite Type 1 Diabetes TrialNet Data on behalf of the Type 1 Diabetes TrialNet Study Group*. *Diabetes* [Internet]. 2012;61:2066–73. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/61/8/2066/562520/2066.pdf>

36. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D'agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. 2021; Available from: <https://doi.org/10.2337/dc20-0389>
37. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, Walkey HC, Godsland IF, Misra S, et al. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: An ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Sep 22];155:107789. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31326456>
38. Hope S v, Wienand-Barnett S, Shepherd M, King SM, Fox C, Khunti K, et al. Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *British Journal of General Practice* [Internet]. 2016 May;66(646):e315–22. Available from: <https://bjgp.org/lookup/doi/10.3399/bjgp16X684961>
39. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus - Present and future perspectives. Vol. 8, *Nature Reviews Endocrinology*. 2012. p. 228–36.
40. Feero WG, Guttmacher AE, Mccarthy MI. *Genomic Medicine Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity*. Vol. 24, *n engl j med*. 2010.
41. Gerich JE. Is Reduced First-Phase Insulin Release the Earliest Detectable Abnormality in Individuals Destined to Develop Type 2 Diabetes? [Internet]. Available from: http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/51/suppl_1/S117/371999/db02t200s117.pdf
42. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2003 Jan 11;46(1):3–19. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-002-1009-0>
43. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet* [Internet]. 2016 Apr 9 [cited 2022 Sep 26];387(10027):1513–30. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616006188/fulltext>
44. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 2239–51.
45. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–34.
46. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy [Internet]. Vol. 365, *thelancet.com*. 2005. Available from: <http://www.eatlas.idf.org>

47. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* [Internet]. 2017 Jul 1;23(7):804–14. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm.4350>
48. Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* [Internet]. 2002 Sep;90(5):11–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914902025547>
49. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):43–54.
50. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Oct 16];66(4):815–22. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/66/4/815/16020/Role-of-Adipose-Tissue-Insulin-Resistance-in-the>
51. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab*. 2020 Apr 1;34:27–42.
52. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Oct 17];28(7):497–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416361>
53. Leclercq IA, da Silva Morais A, Schroyen B, van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences>. Vol. 47, *Journal of Hepatology*. 2007. p. 142–56.
54. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. 2017; Available from: www.nature.com/nrendo
55. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(MAR):37.
56. Christensen AA, Gannon M. PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES AND INSULIN RESISTANCE (M-E PATTI, SECTION EDITOR) The Beta Cell in Type 2 Diabetes. [cited 2022 Oct 13]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1196-4>
57. Economic Costs of Diabetes in the U. 2018; Available from: <https://doi.org/10.2337/dci18-0007>
58. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* [Internet]. 2002 May 15 [cited 2022 Oct 26];287(19):2570–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020339/>
59. Clark N. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2022 Oct 26];26(12):3333–41. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/26/12/3333/21851/Peripheral-Arterial-Disease-in-People-With>

60. HIMMELMANN A, HANSSON L, SVENSSON A, HARMSSEN P, HOLMGREN C, SVANBORG A. Predictors of stroke in the elderly. *Acta Med Scand* [Internet]. 1988 [cited 2022 Oct 26];224(5):439–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3202014/>
61. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer’s Disease and Dementia with Stroke in a Multiethnic Cohort [Internet]. Vol. 154, *American Journal of Epidemiology*. 2001. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/154/7/635/107434>
62. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Long-Term Risk of First Recurrent Stroke in the Perth Community Stroke Study [Internet]. 1998. Available from: <http://ahajournals.org>
63. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Death From Stroke. *Stroke* [Internet]. 1996 [cited 2022 Oct 26];27(2):210–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.27.2.210>
64. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Oct 28];30 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192377/>
65. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Oct 28];9(6):423–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19954686/>
66. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Apr [cited 2022 Oct 28];28(4):956–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15793206/>
67. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes [Internet]. Vol. 26, *Clinical Diabetes* •. 2008. Available from: <http://clinical.diabetesjournals.org>
68. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Oct 28];40(1):136–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999003/>
69. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S185–94. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S185/138917/12-Retinopathy-Neuropathy-and-Foot-Care-Standards
70. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2022 Oct 28];14(9):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139473/>

71. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet [Internet]*. 2010 Aug 7 [cited 2022 Oct 28];376(9739):419–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20594588>
72. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*. 2014 Oct 1;37(10):2864–83.
73. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Lambers Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet [Internet]*. 2012 [cited 2022 Oct 30];380(9854):1662–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23013602/>
74. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SK, Leib A, Burrows NR, Shrestha SS, et al. The cost-effectiveness of using chronic kidney disease risk scores to screen for early-stage chronic kidney disease. *BMC Nephrol [Internet]*. 2017 Mar 13 [cited 2022 Oct 30];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288579/>
75. Tankeu AT, Kaze F, Noubiap JJ, Chelo D, Dehayem Y, Sobngwi E, et al. Exercise-induced albuminuria and circadian blood pressure abnormalities in type 2 diabetes Observational Study. *World J Nephrol [Internet]*. 2017 [cited 2022 Oct 30];6(4):209–16. Available from: <http://www.f6publishing.com>URL:<http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v6/i4/209.htm>DOI:<http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v6.i4.209>
76. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. [cited 2022 Oct 31]; Available from: www.publicationethics.org
77. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases [Internet]*. 2022 Feb [cited 2022 Oct 31];79(2):268–288.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638621008283>
78. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *Am J Med [Internet]*. 2016 Feb 1 [cited 2022 Oct 31];129(2):153-162.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391748/>
79. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, et al. Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEM-D study). *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. 2018 Dec 1 [cited 2022 Nov 10];146:138–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244051/>

80. Nwanyanwu KH, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Nov 13];36(6):1562–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23275374/>
81. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Nov 13];117(1):63–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19880184/>
82. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in hispanics with NIDDM. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 1998 [cited 2022 Nov 13];31(6):947–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9631838/>
83. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Nov 13];112(5):799–805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15878059/>
84. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Nov 13];121(12):2443–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172198/>
85. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* [Internet]. 1995 Apr [cited 2022 Nov 13];102(4):647–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7724182>
86. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995 Aug;44(8):968–83.
87. Kinoshita JH. A thirty year journey in the polyol pathway. *Exp Eye Res* [Internet]. 1990 [cited 2022 Nov 14];50(6):567–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2115448/>
88. Steinmetz PR, Balko C, Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 1973 Apr 19 [cited 2022 Nov 14];288(16):831–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4266466/>
89. Szwergold BS, Kappler F, Brown TR. Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats. *Science* [Internet]. 1990 [cited 2022 Nov 14];247(4941):451–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2300805/>
90. Barnett PA, Gonzalez RG, Chylack LT, Cheng HM. The effect of oxidation on sorbitol pathway kinetics. *Diabetes* [Internet]. 1986 [cited 2022 Nov 14];35(4):426–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3956880/>

91. Wang QJ. PKD at the crossroads of DAG and PKC signaling. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Nov 14];27(6):317–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678913>
92. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2022 Nov 14];47(6):859–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9604860>
93. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* [Internet]. 1997 [cited 2022 Nov 14];46(9):1473–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9287049/>
94. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications: What Is New and What Works. *CLINICAL DIABETES* [Internet]. 2003 [cited 2022 Nov 14];21(4). Available from: <http://diabetesjournals.org/clinical/article-pdf/21/4/186/498107/0186.pdf>
95. Klein BEK, Knudtson MD, Tsai MY, Klein R. The relation of markers of inflammation and endothelial dysfunction to the prevalence and progression of diabetic retinopathy: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2009 Sep;127(9):1175–82.
96. Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 1991 Jul;139(1):81–100.
97. Luty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol*. 1997 Sep;151(3):707–14.
98. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1991 [cited 2022 Nov 15];40(4):405–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010041/>
99. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615–25.
100. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Dec [cited 2022 Nov 16];331(22):1480–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7526212/>
101. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2022 Nov 16];44(5):2155–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714656/>
102. Bates DO, Curry FE. Vascular endothelial growth factor increases microvascular permeability via a Ca(2+)-dependent pathway. *Am J Physiol* [Internet]. 1997 [cited

2022 Nov 16];273(2 Pt 2). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9277485/>

103. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* [Internet]. 2003 Sep;110(9):1677–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642003004755>
104. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* [Internet]. 2020 Jan;127(1):P66–145. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642019320925>
105. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):566–79.
106. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23(12):1444–53.
107. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nature Reviews Genetics* 2005 6:3 [Internet]. 2005 Feb 10 [cited 2022 Dec 5];6(3):221–34. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrg1556>
108. Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Dec 5];234(11):20888–99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.28694>
109. Zhang Y, Zhu Z, Zhai W, Bi Y, Yin Y, Zhang W. Expression and purification of asprosin in *Pichia pastoris* and investigation of its increase glucose uptake activity in skeletal muscle through activation of AMPK. *Enzyme Microb Technol*. 2021 Mar 1;144:109737.
110. Nemezc M, Constantin A, Dumitrescu M, Alexandru N, Filippi A, Tanko G, et al. The distinct effects of palmitic and oleic acid on pancreatic beta cell function: The elucidation of associated mechanisms and effector molecules. *Front Pharmacol*. 2019 Jan 21;9(JAN):1554.
111. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2019 Apr 15;486:96–104.
112. 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. *Clinica Chimica Acta*. 2019 Feb 1;489:183–8.
113. 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.

114. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Dec;6(4):299–304.
115. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences*. Houghton Mifflin; 2003. (*Applied Statistics for the Behavioral Sciences*).
116. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *Int J Endocrinol*. 2019 Mar 27;2019:1–8.
117. 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*. 2020 Mar 1;11(2):349–55.
118. 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 Endocrinology*. 2019 Mar 4;35(3):220–3.
119. Ke F, Xue G, Jiang X, Li F, Lai X, Zhang M, et al. Combination of asprosin and adiponectin as a novel marker for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2020 Oct;134:155184.
120. Goodarzi G, Setayesh L, Fadaei R, Khamseh ME, Aliakbari F, Hosseini J, et al. Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep*. 2021 Jul 25;48(7):5443–50.
121. Oruc Y, Celik F, Ozgur G, Beyazyildiz E, Ugur K, Yardim M, et al. ALTERED BLOOD AND AQUEOUS HUMOR LEVELS OF ASPROsin, 4-HYDROXYNONENAL, AND 8-HYDROXY-DEOXYGUANOSINE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CATARACT WITH AND WITHOUT DIABETIC RETINOPATHY. *Retina* [Internet]. 2020 Dec;40(12):2410–6. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/IAE.0000000000002776>
122. Atli H, Onalan E, Yakar B, Kaymaz T, Duzenci D, Karakulak K, et al. The relationship of serum asprosin level with diabetic and non-diabetic retinopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2022 Mar;26(6):2117–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35363361>
123. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Feb 1;39(2):233–52.
124. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* [Internet]. 2001 [cited 2023 Feb 22];44(2):156–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11270671/>
125. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* [Internet].

- 1998 Oct 1 [cited 2023 Feb 22];105(10):1801–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9787347/>
126. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is Blood Pressure a Predictor of the Incidence or Progression of Diabetic Retinopathy? *Arch Intern Med* [Internet]. 1989 Nov 1;149(11):2427–32. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.1989.00390110033008>
 127. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):124–36.
 128. Zhong Q, Kowluru RA. Epigenetic changes in mitochondrial superoxide dismutase in the retina and the development of diabetic retinopathy. *Diabetes* [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Feb 23];60(4):1304–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357467/>
 129. Mishra M, Zhong Q, Kowluru RA. Epigenetic modifications of Keap1 regulate its interaction with the protective factor Nrf2 in the development of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Feb 23];55(11):7256–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301875/>
 130. Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Feb 23];58(3):443–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481708/>
 131. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Aiello LM, Aiello LP. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Sep;6(9):494–508.
 132. Ezhilvendhan K, Sathiyamoorthy A, Prakash BJ, Bhava BS, Shenoy A. Association of Dyslipidemia with Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Hospital-Based Study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021 Nov;13(Suppl 2):S1062–7.
 133. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Mar;45(3):910–8.
 134. Yang N, Lu YF, Yang X, Jiang K, Sang AM, Wu HQ. Association between cystatin C and diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in China: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(9):1430–40.
 135. Kang ES, Kim HJ, Ahn CW, Park CW, Cha BS, Lim SK, et al. Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Aug;69(2):151–9.
 136. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. METABOLİK SENDROM KILAVUZU HAZIRLAYANLAR.
 137. Liu JH, Tung TH, Tsai ST, Chou P, Chuang SY, Chen SJ, et al. A community-based epidemiologic study of gender differences in the relationship between insulin resistance/beta-cell dysfunction and diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in Kinmen, Taiwan. *Ophthalmologica*. 2006;220(4):252–8.

138. Parvanova A, Iliev I, Filipponi M, Dimitrov BD, Vedovato M, Tiengo A, et al. Insulin Resistance and Proliferative Retinopathy: A Cross-Sectional, Case-Control Study in 115 Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4371–6.
139. Kuo JZ, Guo X, Klein R, Klein BE, Weinreb RN, Genter P, et al. Association of fasting insulin and C peptide with diabetic retinopathy in Latinos with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care* [Internet]. 2014 Oct 1;2(1):e000027. Available from: <http://drc.bmj.com/content/2/1/e000027.abstract>
140. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2013 Mar;56(3):457–66.
141. Abu El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, Moharram OA, Kangave D. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol.* 2002;24:1–11.
142. Prabhu D, Rao A, Rajanna A, Kannan S, Kumar S. Urinary Albumin to Creatinine Ratio to Predict Diabetic Retinopathy: The Eyes Have It! *Cureus.* 2022 Mar;14(3):e22902.
143. Song DK, Lee H, Sung YA, Oh JY. Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Can Predict Impaired Glucose Tolerance in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1404.
144. Mohd Nor NS, Lee S, Bacha F, Tfyali H, Arslanian S. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes.* 2016 Sep;17(6):458–65.
145. Jiang Y, Liu Y, Yu Z, Yang P, Zhao S. Serum asprosin level in different subtypes of polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Rev Assoc Med Bras.* 2021 Apr;67(4):590–6.
146. Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, Lari Najafi M, Gohari A, Behroozikhah MR, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020 Dec 23;12(1):65.
147. Xu L, Cui J, Li M, Wu Q, Liu M, Xu M, et al. Association Between Serum Asprosin and Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Community: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:1877–84.
148. Hong T, Li JY, Wang YD, Qi XY, Liao ZZ, Bhadel P, et al. High Serum Asprosin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol.* 2021 Mar 2;2021:1–7.
149. Zhang H, Hu W, Zhang G. Circulating asprosin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with early-stage diabetic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2020 Aug 26;52(8):1517–22.
150. Xu L, Lin X, Guan M, Liu Y. Correlation Between Different Stages of Diabetic Nephropathy and Neuropathy in Patients with T2DM: A Cross-Sectional Controlled Study. *Diabetes Therapy.* 2018 Dec 9;9(6):2335–46.

151. Mukaka MM. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research [Internet]. Vol. 24, Malawi Medical Journal. 2012. Available from: www.mmj.medcol.mw
152. Wians FH. Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do The Results Mean? Lab Med [Internet]. 2009 Feb 1;40(2):105–13. Available from: <https://academic.oup.com/labmed/article-lookup/doi/10.1309/LM4O4L0HHUTWWUDD>

