



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**DIYABETİK HASTALARIN SERUMLARINDA ÖLÇÜLEN
NGAL, FGF23, SCUBE-1, SİSTATİN C VE
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYLERİNİN
İDRAR ALBÜMİN/KREATİNİN ORANIYLA
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Süleyman Kaan ERDEMİR

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Erdiç DEVRİM**

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK HASTALARIN SERUMLARINDA ÖLÇÜLEN
NGAL, FGF23, SCUBE-1, SİSTATİN C VE
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYLERİNİN
İDRAR ALBÜMİN/KREATİNİN ORANIYLA
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Süleyman Kaan ERDEMİR

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erdinç DEVRİM

**Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından TTU-2023-2991 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA

2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**DİYABETİK HASTALARIN SERUMLARINDA ÖLÇÜLEN NGAL, FGF23, SCUBE-1, SİSTATİN C VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYLERİNİN İDRAR ALBÜMİN/KREATİNİN ORANIYLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 09/03/2023 tarihinde, İ03-117-23 numaralı kararla onaylanmıştır

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Süleyman Kaan ERDEMİR

Tarih: 24.10.2023

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Tıpta Uzmanlık Tezi

Yazar S. Kaan Erdemir

Gönderim Tarihi: 10-Eki-2023 01:56PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2191286628

Dosya adı: Tez_-_Dr._S._Kaan_Erdemir_-_Turnitin.pdf (665.06K)

Kelime sayısı: 14883

Karakter sayısı: 102095

DIYABETİK HASTALARIN SERUMLARINDA ÖLÇÜLEN NGAL, FGF23, SCUBE-1, SİSTATİN C VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYLERİNİN İDRAR ALBÜMİN/KREATİNİN ORANIYLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%20

BENZERLİK ENDEKSİ

%19

İNTERNET KAYNAKLARI

%6

YAYINLAR

%11

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Süleyman Kaan ERDEMİR
Anabilim/Bilim Dalı	: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Erdiñç DEVRİM
Sınav tarihi: 20/10/2023	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Diyabetik Hastaların Serumlarında Ölçülen NGAL, FGF23, SCUBE-1, Sirtatin C ve Matriks Metalloproteinaz-9 Düzeylerinin İdrar Albümin/Kreatinin Oranıyla İlişkisinin Araştırılması	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliđi <input type="checkbox"/> Oy çokluđu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Hasan Serdar ÖZTÜRK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ashhan GÜRBÜZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Erdiñç DEVRİM
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD

ÖNSÖZ

Birlikte çalıştığım süre boyunca, bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen; akademik anlamda, tez çalışmalarım sırasında, uzmanlık eğitimi sürecinde ihtiyacım olan her anda arkamda olan saygıdeğer tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Erdinç Devrim başta olmak üzere, uzmanlık eğitimi dönemi boyunca her zaman deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan Serdar Öztürk'e, Sayın Prof. Dr. İlker Durak'a, Sayın Prof. Dr. Serenay Elgün Ülkar'a, Sayın Prof. Dr. Aslıhan Gürbüz'e, Sayın Prof. Dr. Berrin İmge Ergüder'e ve Sayın Doç. Dr. Özlem Ceylan Doğan'a;

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Doktor Gizem Ekiz Erdemir'e;

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Çiğdem Fidan'a, Dr. Tuğçe Özdemir Tekeli'ye, Dr. Tuğba Özdemir'e ve Dr. Selen Sezen'e, Anabilim Dalımızın yardımsever çalışanları Sema Üyke, Nurhan Soytekin, Nurdan Torunoğlu ve Duygu Cüro'ya; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nın kıymetli çalışanlarına;

Tez çalışmamın planlanması ve ilerlemesinde, tecrübe ve bilgileriyle yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Mustafa Şahin'e, Sayın Prof. Dr. Demet Çorapçioğlu'na, Uzm. Dr. Fatma Avcı Merdin'e ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde görevli asistan doktor ve çalışanlara;

Teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Süleyman Kaan ERDEMİR

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	8
5. GEREÇ ve YÖNTEM	28
6. BULGULAR	37
7. TARTIŞMA	42
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
9. KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
- ADA: Amerikan Diyabet Birliđi
- AKG: Açlık kan glukozu
- ALP: Alkalen fosfataz
- ARB: Anjiotensin reseptör blokörü
- ATP: Adenozin trifosfat
- BAG: Bozulmuş açlık glukozu
- BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri
- BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
- CV: Varyasyon katsayısı
- DAG: Diaçil gliserol
- dk: dakika
- dl: desilitre
- DM: Diabetes mellitus
- DNA: Deoksiribo nükleik asit
- ELISA: Enzim Linked ImmunoSorbent Assay
- FGF23: Fibroblast büyüme faktör 23
- g: Gün
- GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus
- GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
- GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1
- gr: Gram
- H₂O₂: Hidrojen peroksit
- HbA1c: Hemoglobin A1c
- HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein- kolesterol
- HRP: 'Horse Radish' Peroksidaz

HT: Hipertansiyon
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IgA: İmmunglobulin A
KB: Kan basıncı
KBH: Kronik böbrek hastalığı
kDa: Kilodalton
KG: Kan glukozu
kg: kilogram
LDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein- kolesterol
LADA: Yetişkinlerde latent otoimmün diyabet
Lpa: Lipoprotein a
m²: metrekare
mg: miligram
Mg⁺²: Magnezyum
mol: mol
mmol: milimol
MMP-9: Matriks metalloproteinaz - 9
NAD: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADH: Nikotinamid adenin dinükleotit hidrid
NADP: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrid
ng: nanogram
NGAL: Nörtofil jelatinaz ilişkili lipokalin
nm: nanometre
OD: Optik dansite
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
pg: pikogram
PKC: Protein kinaz C

PTH: Parathormon

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

RBP: Retinol Bağlayıcı Protein

SCUBE-1: Domain ve EGF domain içeren sinyal peptidi - 1

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SGLT: Sodyum glukoz taşıyıcı protein 2

SS: Standart sapma

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG: Trigliserid

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü β

TIMP-1: Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1

TİT: Tam idrar tetkiki

TK: Total kolesterol

TURDEP: Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans

UAE: İdrar albümin ekskresyonu

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktör

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL-C: Çok düşük dansiteli lipoprotein - kolesterol

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.2	Diyabetik nefropati tanı algoritması	18
Şekil 5.1	NGAL standart grafiği.....	31
Şekil 5.2	FGF23 standart grafiği.....	32
Şekil 5.3	SCUBE-1 standart grafiği.....	33
Şekil 5.4	Sistatin C standart grafiği.....	34
Şekil 5.5	MMP-9 standart grafiği.....	35



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4.1: TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) 2022 kılavuzuna göre DM tanı kriterleri.....	12
Tablo 4.2 : GFR ve albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu.....	21
Tablo 6.1: Çalışmaya katılan hasta gruplarına göre değerlendirilen parametrelerin incelenmesi.....	39
Tablo 6.2: Diyabet, prediyabet ve kontrol grubunda ölçülen parametrelerin gruplar arası ilişkisinin istatistiksel değerlendirilmesi.....	40
Tablo 6.3 İdrar albümin/kreatinin oranı ile serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, Sirtatin C ve MMP-9 belirteçlerinin korelasyonlarının incelenmesi.....	41



1. ÖZET

DİYABETİK HASTALARIN SERUMLARINDA ÖLÇÜLEN NGAL, FGF23, SCUBE-1, SİSTATİN C VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYLERİNİN İDRAR ALBÜMİN/KREATİNİN ORANIYLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Yaptığımız çalışmada diyabet hastaları, prediyabet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda idrar albümin/kreatinin oranının, serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 düzeyleri ile arasındaki ilişkinin araştırılması ve bu biyobelirteçlerin diyabetik nefropatinin tanı, takip ve prognozun belirlenmesinde kullanımının mümkün olup olmayacağını saptanması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız için 03.05.2023-31.07.2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 20-80 yaş aralığındaki toplam 84 katılımcıdan oluşan klinik olarak tanı konmuş olan diyabet, prediyabet ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere üç grup oluşturuldu. Hastalardan polikliniğe başvuruları sırasında serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 düzeylerinin tayini için ek olarak bir tüp kan alındı. Serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Çalışmada kullanılan idrar albümin/kreatinin oranı, açlık kan glukozu ve lipid profili ise gerekli izinler alındıktan sonra hastane veri tabanından elde edildi.

Bulgular: Serum NGAL ve sistatin C düzeyleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. FGF23 ve SCUBE-1 düzeyleri, diyabet ve prediyabet gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. MMP-9 düzeyleri ise diyabet grubunda diğer iki gruba ve prediyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Yapılan korelasyon çalışmalarında ise idrar albümin/kreatinin oranı ile serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda diyabetik nefropatinin tanı, takip ve prognoz tayininde idrar albümin/kreatinin oranının yerine serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 düzeylerinin kullanılmasının uygun olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte gruplar arasında anlamlı farklar bulunan FGF23, SCUBE-1 ve MMP-9 proteinleri açısından geniş çaplı çalışmaların yapılması klinik açıdan yararlı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Diyabetik nefropati, idrar albümin/kreatinin oranı, NGAL, FGF23, SCUBE-1, Sistatin C, MMP-9

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF NGAL, FGF23, SCUBE-1, CYSTATIN C AND MATRIX METALLOPROTEINASE-9 LEVELS MEASURED IN THE SERUM OF DIABETIC PATIENTS WITH THE URINE ALBUMIN/CREATININE RATIO

Objective: Our study aimed to investigate the relationship between urine albumin/creatinine ratio and NGAL, FGF23, SCUBE-1, cystatin C and MMP-9 levels in diabetic patients, prediabetes patients and healthy control groups, and to determine whether it is possible to use these biomarkers in the diagnosis, follow-up and prognosis of diabetic nephropathy.

Materials and Methods: For this study, three groups were formed; clinically diagnosed diabetes, prediabetes and a healthy control group, consisting of 84 participants between the ages of 20-80 who applied to the Endocrinology and Metabolic Diseases polyclinic of Ankara University Faculty of Medicine Ibni Sina Hospital between 03.05.2023-31.07.2023. An additional tube of blood was taken from the patients for the measurement of serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, cystatin C and MMP-9 levels during their admission to the polyclinic. The parameter levels in serum were measured by the ELISA method. The urinary albumin/creatinine ratio and lipid profile used in the study were provided from the hospital database after obtaining the necessary permissions.

Results: There was no statistically significant difference detected between the groups for serum NGAL and cystatin C levels. FGF23 and SCUBE-1 levels were found significantly increased in the diabetes and prediabetes groups as compared to the control group. MMP-9 levels were found significantly increased in the diabetes groups as compared to the other groups and in prediabetes group as compared to the control group. In the correlation studies, no statistically significant results were found between the urinary albumin/creatinine ratio and serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, cystatin C and MMP-9 levels.

Conclusion: It was determined that it is not appropriate to use serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, cystatin C and MMP-9 levels instead of urinary albumin/creatinine ratio in the diagnosis, follow-up and prognosis of diabetic nephropathy. However, it may be clinically useful to conduct large-scale studies on FGF23, SCUBE-1 and MMP-9 proteins found significantly differ between the study groups.

Keywords: Diabetic nephropathy, urinary albumin/creatinine ratio, NGAL, FGF23, SCUBE-1, Cystatin C, MMP-9

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde ve tüm dünyada diyabet sıklığı giderek artan bir salgın halini almıştır (1). Tüm dünyada ölümlere neden olan bulaşıcı olmayan hastalıklar sıralamasında ilk dört sırada yer almaktadır (2). Diyabet, relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılı verilerine göre tüm dünyada 422 milyon diyabet hastası mevcut olup her yıl 1,5 milyon ölüm diyabet ile doğrudan ilişkilidir (2). Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6,7 olarak bulunmuştur (4). 2013 yılında yayımlanan TURDEP-II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve tip 2 diyabet sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve %13,7'ye vardığı görülmüştür (5). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2022 yılı verilerine göre Türkiye'de tüm popülasyonun %16'sı diyabet hastalığına yakalanmış durumdadır ve 20-79 yaş aralığında 9.020.900 diyabet vakası vardır (6). Sağlık hizmetlerine erişim olanakları göz önüne alındığında tüm dünyadaki diyabet hastalarının yaklaşık sadece %55'ine teşhis konmuştur (3,9 milyon kişi) (2).

Hastalığa ilişkin hazırlanan kılavuzlarda sunulan öneriler, kanıta dayalı bilgiler ve mevcut uluslararası görüş birlikleri ışığında, diyabetli hastaların sağlık sorunlarını azaltmayı, yaşam kalitesini artırmayı, hasta hekim iletişiminin ve sağlık hizmetlerinin geliştirilmesini hedeflemektedir (1). Hiperglisemiden kaynaklanan akut etkilerden daha çok uzun yıllar içinde meydana gelen kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olan bu tabloda günümüzde hedeflenen hem optimal kan glukozdüzenlenmesini sağlamak hem de yapılan takipler ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini önlemektir (2).

WHO tarafından 1999'da yayınlanan raporda, sınıflamaya diyabetin farklı etiyolojik tiplerinin yanı sıra hastalık evrelemesi (normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı, insülin tedavisi gerektirmeyen diabetes mellitus, kan şekeri kontrolü için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus ve sağkalım için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus olmak üzere) dâhil edilmiş ve diyabet sınıflamasında insülin bağımlı diabetes mellitus ya da insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus terminolojileri tip 1 ya da tip 2 diabetes mellitus olarak ifade edilmeye başlanmıştır (1).

Tip 1 diyabet gelişiminde bilinen en önemli iki risk faktörü: genetik ve çevresel etkenlerdir (7). Tüm diyabet hastalarının %10-16'sını Tip 1 diyabet vakaları oluşturmaktadır (8).

Tip 2 diyabet ise obezite, karbonhidrattan zengin ve yüksek kalorili diyet, sedanter yaşam ve genetik ile ilişkilendirilmektedir (9).

Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β hücre yıkımı nedeniyle gelişen Tip 1 diyabetes mellitus otoimmün bir tablodur. Bu vakalar diyabet olgularının %5-10 kadarını oluşturmaktadır. Hastaların %90'ında otoimmün (immün aracılı), %10 kadarında ise non-otoimmün (idiyopatik) β -hücre yıkımı söz konusudur. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, duygusal stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar ve genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç zirve görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Tip 1 diyabetli bireylerde Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, gluten enteropatisi, Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün bozukluklar da kliniğe eşlik edebilir. Tip 1 diyabetli bireyler diyabetik ketoasidoza daha yatkındır (1,2).

Tip 2 diyabet tüm diyabet olgularının %90-95 kadarını oluşturmaktadır. Bu hastalığın fizyopatolojisinde öncelikli olarak insülin direnci bulunmaktadır. Post-reseptör düzeyde hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukoz tutulumu azalmıştır. Bu nedenle gelişen ve hiperglisemi ile seyreden bu tablo insülin direnci olarak tanımlanır. Hipergliseminin yanında hücre içine yeterli glukoz alınamaması nedeniyle hücre içi hipoglisemi vardır (1). Karaciğerde glukoz sentezi aşırı düzeyde artmıştır (10). Artan glukoz düzeyine pankreas yeteri kadar insülin salgılayarak yanıt veremez.

Hepatik glukoz sentezi artışına insülinin yeterince salgılanamaması ve özellikle sabaha karşı daha da artan kortizol, adrenalin ve büyüme hormonu gibi hiperglisemiye neden olan hormonlar neden olmaktadır. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabet tanısı konulmadan uzun yıllar önce başlayarak tabloya hâkim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (1).

Gastrointestinal sistemde gıda alımı sonrası sindirim ile beraber bir dizi sistemik yanıt meydana gelmektedir. Bu yanıtlardan biri inkretinler adı verilen bir grup hormondur. İnkretinler beslenmeye yanıt olarak insülin sekresyonunu stimüle ederler. İnkretin hormon

yetersizliđinin tip 2 diyabet etyopatogenezinde nedensel bir rol oynayabileceđi dűşünülmektedir (11).

Tip 2 diyabetin oluşum mekanizmaları çok sayıda değişkene bağlıdır. Daha önce bahsedilen insűlin direnci, hiperglisemi ve pankreasın yetersiz insűlin yanıtı ile inkretin yetersizliği dışında; pankreas adacık hűcrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizinartması, glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojiderol oynar (1). Buna ek olarak son yıllarda yayınlanan pek çok çalışmada bağırsak mikrobiyotasının tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıkların gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (12).

Tip 2 diyabetes mellitus genellikle 30 yař sonrası ortaya çıkar. Gűclű bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yođunluk arttıka, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yařlarda grűlmeye bařlar. Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur [vűcut kűtle indeksi (VKİ) >25 kg/m²]. VKİ lműne göre obez ya da fazla kilolu olduđu saptanmayan hastalarda da vűcut yađ oranında artıřı saptanabilmektedir. Özellikle bel çevresi geniřliđi ve abdominal yađlanmanın diyabetle yakın iliřkisi olduđu bilinmektedir (13).

Gençlerde grűlen monojenik defektlere bađlı ̢ hűcre disfonksiyonu eriřkin tip diyabetes mellitus tablosuna sebep olabilir (14). Bu hastalar genellikle genç (yař<25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuřakta diyabet olan, normal kiloda, insűlin direnci olmayan ve pankreasrezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insűlin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikolar negatif bulunur (1,2,14).

Bunun yanında Tip 1 ve Tip 2 diyabet tablosu bulunmayan, ancak ekzokrin pankreas patolojileri olan hastalarda (ekzokrin pankreas tűmrleri, kistik fibrozis, hemokromatozis, kronik pankreatit ve geçirilmiş pankreas cerrahisi) bu tabloların sonucu olarak da diyabet grűlebilir. Ayrıca solid organ transplantasyonu (böbrek, karaciđer vb.) yapılan hastalarda imműnsűpresif kullanımı, multisistem yanıt gibi durumlarla iliřkili olarak da diyabet geliřebilir (1,2).

Ek olarak bilinen veya aşıkar diyabeti olmayan gebelerde ikinci ya da űncű trimesterde ortaya çıkan glukoz intoleransı gestasyonel diyabetes mellitus olarak adlandırılır. Bu hastalar, doğum öncesi, doğum sırasında ve doğum sonrasında yakından takip edilen özel bir gruptur (1,2).

Diyabette glisemik kontrolűn sađlanması morbidite ve mortalite oranları açısından en önemli faktördür. Uygun glisemik kontrol sađlanamayan hastalarda makrovaskűler ve mikrovaskűler komplikasyonlar geliřmesi kaçınılmazdır (15). Diyabetik hastaların %60-75'i makrovaskűler komplikasyonlar nedeniyle kaybedilir (16). Makrovaskűler komplikasyonlar aterosklerotik kardiyovaskűler hastalık olarak tanımlanabilir. Bu grup bařlıca akut koroner sendrom, miyokard infarktűsű, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diđer arteriyel

revaskularizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık tablolarını içermektedir (17). Tip 2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı riski diyabet olmayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir ve en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir (18). Uzun dönemde uygun kan şekeri düzeyi ile takip edilemeyen hastalarda çeşitli organ ve sistemlerde ciddi sekeller bırakan mikrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir (1,2). Özellikle retinopati, nefropati, nöropati, yara iyileşmesinde bozulma gibi ciddi morbidite ve mortalite nedenleri ile yakından ilişkilidir (19).

Diyabetik nefropati, hipergliseminin hem doğrudan etkisiyle, hem de çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin lokal ve sistemik olarak artışına yol açarak oluşturduğu böbrek hasarındır (20). Bu tablo glukoz artışının indüklediği bir dizi metabolik ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile birlikte birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Glomerül bazal membranında ve mezengial matrikste sülfatlanmış proteoglikanların ve anyonik bölgelerin kaybının bu bölgelere kondroitin sülfat ve dermatan sülfat gibi proteoglikanların daha fazla birikmesine yol açtığı gösterilmiştir (21). Bütün bu değişiklikler zaman içerisinde böbrek fonksiyon kaybı gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Böbrek fonksiyon kaybının genellikle ilk bulgusu albüminüri olarak saptanmaktadır (22). İlerleyen süreçte bu hasar son dönem böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi zorunluluğu ile sonuçlanır (23). Diyabetik nefropatide gelişen son dönem böbrek yetmezliği; hipertansiyon ile beraber mortaliteyi artırırken aynı zamanda renal replasman tedavisi bu hastaların sağlık sistemine olan maliyetini de yükseltmektedir (1,24). Kontrolsüz kan glukozunun böbrekte yarattığı hasar ve işlev kaybı başlıca glomerüler filtrasyon hızı ve albüminürinin gösterilmesi (idrara albümin/kreatinin oranı) ile tanımlanır ve takip edilir (1). Diyabet tanılı hastalarda nefropatinin erken tanımlanması bu olgularda hem böbrek fonksiyonlarının yakın takibi ve korunmasını; hem de ilerleyen süreçte gelişebilecek kardiyovasküler olayların riskinin azalmasını sağlayacaktır. Bu nedenle diyabetin renal hasarının erken saptanmasına yarayacak potansiyel belirteçlere ihtiyaç vardır (25). Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda renal fonksiyon bozukluğunun tespitinde üriner albümin/kreatinin oranı duyarlı bir yöntem olarak saptanmıştır (26). Mikroalbüminüri olan diyabet hastalarının izleminde proteinüriye ilerleme sürecinde üriner albümin/kreatinin oranı uzun yıllardır izlem için kullanılsa da bu hastaların takiplerinde renal hasarı daha erken dönemde gösterecek farklı belirteçlere ihtiyaç vardır (27). Ayrıca daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir ki diyabetik hastalarda üriner albümin/kreatinin oranında artışın saptandığı dönem glomerüler hasarın hızla ilerlediği döneme karşılık geldiği söylenebilir (28). Hastaların bu aşamaya gelmeden diyabete bağlı nefropatinin saptanması klinik seyir açısından önem arz etmektedir. Bütün bunlar göz önüne alındığında toplumda yaygınlığı, erişkin popülasyonda görülmesi ve kısmen önlenemez olması nedeniyle Tip 2

diyabetes mellitusun dünya çapında tanı, tedavi ve izlem aşamalarında çalışmalara konu olan çok popüler bir endokrinolojik bozukluk olduğu söylenebilir. Diyabetik nefropati de bu hastaların takiplerinde morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli mikrovasküler komplikasyonlardan biri olup, erken tanı konması ve buna yönelik önlem alınması kritiktir.

Bu tez çalışmasında doku hasarının erken göstergeleri olabileceği düşünülen proteinler; nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL),fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), CUB domain ve EGF domain içeren sinyal peptidi 1 (SCUBE-1), sistatin C ve matriks metalloproteinaz 9'un (MMP-9) diyabetli hastalarda böbrek hasarının saptanmasında klinik açıdan faydası olup olmayacağını araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 ile idrar albümin/kreatinin oranı arasındaki ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Buna ek olarak diyabetik ve prediyabetik hastalar ile sağlıklı kişiler arasında bu parametreler arasında nasıl bir değişim gözleendiğinin araştırılması da hedef olarak belirlenmiştir.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. Diyabetes Mellitus

4.1.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı ve Tarihçesi

Diyabet, relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. İnsülin sekresyonunda, etkisinde veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan kalıcı hiperglisemi ile karakterizedir (1,2).

Diyabete ilişkin tanımlamalara; Mısır papirüslerinde, eski Hint ile Çin tıp literatüründe ve Antik Yunan ve Arap hekimlerin çalışmalarında rastlanmıştır. MS 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus diyabetin ilk doğru tanımını yapmış ve diyabet terimini türetmiştir (29). Hipergliseminin ilk tanımı 1776'da Liverpoollu Matthew Dobson (1735-1784) tarafından yayınlanan bir makalede yer almıştır. Poliüri ile başvuran bir hastasının hem serumunun hem de idrarının tadının tatlı olduğunu ve idrar buharlaştırıldığında kokusu ve tadı şekerden ayırt edilemeyen beyaz bir toz meydana geldiğini tespit etmiştir (30).

19. yüzyılın ortalarına kadar hakim teori şekerin yalnızca bitkiler tarafından sentezlenebileceği ve insan metabolizmasının bu ürünleri sadece katabolize edebileceği yönündeydi. Ünlü Fransız Fizyolog Claude Bernard'ın hayvanlar üzerinde yaptığı deneylerde karaciğerin glukoz metabolizması üzerindeki etkisini göstermesi, kan şekeri üzerine yapılacak çalışmalarda ilerlemenin yolunu açmıştır (29).

19. yüzyılın sonunda bilim insanları yaptıkları otopsielerde, karaciğer ve karaciğere ait damarlarda bitkilerdeki nişastaya benzer bir madde olduğunu tespit ederek bu maddeyi glikojen olarak nitelendirdiler. Aynı zamanda bu otopsi serilerinde diyabeti olduğu bilinen vakaların göz, böbrek gibi organlarında da bu hastalıkla ilgili değişiklikler olduğu gösterilmesi ile mikrovasküler komplikasyonlar da ilk defa gün ışığına çıkmıştır (30).

20. yüzyılın başlarında bir köpeğin pankreasının çıkarılmasıyla ölümcül diyabet geliştiğinin keşfedilmesi üzerine bilim insanları pankreas adacıklarından izole ettikleri salgıları diyabet hastalarına enjekte etmeyi denediler. Birkaç başarısız girişimin ardından önceki deneylerin genişletilmesi ile pankreas adacıklarından izole edilen insülinin tip 1 diyabetes mellitus hastalarına uygulayarak diyabet tedavisinde yeni bir dönem başlatıldı (31).

Günümüzde diabetes mellitus, kan şekerinin yüksek düzeyde olmasına yol açan bir grup metabolik hastalıktır. Yeterli miktarda insülin üretilmediğinde veya insülin

kullanılmadığında ortaya çıktığı bilinen mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla seyredilen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak tanımlanabilir (2).

4.1.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus insidansı hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır. Yaş ilerledikçe özellikle tip 2 diyabetes mellitusun görülme sıklığında ciddi artış görülmektedir. International Diabetes Federation (IDF) 2021 verilerine göre tüm dünyada 537 milyon yetişkin diyabet hastası vardır. Bu sayının 2030'da 643 milyona, 2045'te ise 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (32). Cinsiyet dağılımı eşit olup; görülme sıklığı 55 yaş civarında zirveye ulaşır. American Diabetes Assosiation (ADA) verilerine göre tip 2 diyabetin küresel prevalansının 2030 yılına kadar 100.000 kişi başına 7079 kişiye çıkacağı tahmin edilmektedir; bu da dünyanın tüm bölgelerinde devam eden bir artışı yansıtmaktadır (2). Ayrıca yapılan halk sağlığı incelemelerinde cinsiyet farketmeksizin diyabetes mellitus insidansının giderek arttığı belirtilmiştir (33).

Ülkemizde de diyabet, epidemik boyutlarda artmaktadır. 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II)'nin verileri, erişkin yaş grubundaki Türk toplumunda diyabet prevalansının %13,7'ye ulaştığını göstermiştir (5). IDF'in 2022 yılı Diyabet Atlası'na göre Türkiye, hem nüfus hem de prevalans olarak Avrupa'da diyabetin en yüksek olduğu ilk üç ülkeden birisidir (32). Hastalık ortaya çıktıktan 20 yıl sonra tip 1 diyabetlilerin büyük çoğunluğunda, tip 2 diyabetlilerin de yarısından fazlasında mikrovasküler komplikasyonlar gelişir (34). Diyabet, kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Diyaliz ünitelerinde tedavi gören hastaların %50'si diyabetes mellitus vakasıdır. Diyabetli hastaların %20-40'ında diyabetik nefropati gelişmektedir. Diyabetik nefropatili hastaların %10-20'si böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedilir (35). Diyabetin mikrovasküler hasarının zamanında tespiti kronik böbrek yetmezliğine gidişi önlemekte ve morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaya olanak sağlamaktadır.

4.1.3. Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri

Tip 2 diyabet çok sinsi seyreden bir hastalıktır ve semptom vermeden çok uzun yıllar varlığını sürdürebilir. Bu nedenle risk faktörlerini bilmek ve koruyucu önlemler almak uzun vadede büyük avantaj sağlar. Ülkemizde uluslararası sağlık otoritelerinin önerilerine paralel olarak tüm yetişkinlerin demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir (1). Bu önerilere bakıldığında en önemli risk

faktörünün obezite veya fazla kilo ($VKI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve santral obezite (bel çevresi kadında $\geq 88 \text{ cm}$, erkekte $\geq 102 \text{ cm}$) olduğu söylenebilir. Bunun yanında aile öyküsü de DM için önemli bir risk faktörüdür (36). Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler, iri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar da DM gelişimi açısından risk altındadır (1). Hipertansif bireyler (kan basıncı: $KB \geq 140/90 \text{ mmHg}$), dislipidemikler (HDL-kolesterol $\leq 35 \text{ mg/dl}$ veya trigliserid $\geq 250 \text{ mg/dl}$) ve koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar da bir diğer DM adaylarıdır (37). İnsülin direnci ile ilişkili hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans vb.) bulunanlar da artmış risk gruplarından biridir. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler, doymuş yağlardan zengin ve posa içeriği düşük beslenme alışkanlıkları olanlar da DM açısından risk altındadırlar (1,2). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişilerin de DM açısından anlamlı olarak yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir (38). Literatürde solid organ (özellikle böbrek) transplantasyonu yapılmış hastaların da hayatlarının ilerleyen döneminde DM'ye yakalanma açısından yüksek risk altında olduğu saptanmıştır (39). Koruma programlarına alınacak bireyleri tanımlamak amacıyla geliştirilen FINDRISK anketi DM açısından yüksek riskli kişilere uygulanmaktadır. Bu anket sonucunda skoru yüksek olan bireyler öncelikle yaşam tarzı değişikliği ile başlayan bir koruma programına alınmaktadır (40). Bugünkü bilgiler ışığında DM gelişimini önlemek; hem sağlık hizmetleri maliyetini azaltmayı; hem de morbidite ve mortalite oranlarını düşürmeyi kolaylaştıracaktır.

4.1.4. Diyabetes Mellitus Tanısı

WHO tarafından 1999'da yayınlanan raporda, sınıflamaya diyabetin farklı etiyolojik tiplerinin yanı sıra hastalık evrelemesi (normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı, insülin tedavisi gerektirmeyen diabetes mellitus, kan glukozu kontrolü için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus ve sağkalım için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus olmak üzere) dâhil edilmiş ve diyabet sınıflamasında insülin bağımlı diabetes mellitus ya da insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus terminolojileri tip 1 ya da tip 2 diabetes mellitusolarak ifade edilmeye başlanmıştır. 2010 yılından itibaren WHO ve ADA tarafından HbA1c'nin diabetes mellitus tanısında bir tanı kriteri olarak kullanılması kabul edilmiştir (1). Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında açlık kan glukozu (AKG), rastgele kan glukozu (KG), 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat kan glukoz (2. saat KG) düzeyi ve/veya HbA1c tetkiki yapılarak tanı konulabilir (Tablo 4.1). Bu tetkik sonuçlarından elde edilen spektruma göre normalden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan düzeylerin varlığında ise bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı

(BGT) gibi glukoz metabolizmasının diğerk bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Hipergliseminin belirgin klinik semptomlarının olmadığı durumlarda tanı için tarama testi sonuçlarının iki kez anormal olarak sonuçlanmış olması gerekir. Diğerk bir deyişle çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Rastgele KG ölçümü günün herhangi bir zamanında açlık dikkate alınmaksızın yapılan kan glukozu ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki değerler, diyabet semptomları da eşlik ediyorsa diabetes mellitus tanısına götürür (1,2). Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognozdeki önemine dair kanıtların artması sonucunda, HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiş ve diyabet tanısı için HbA1c kesim noktası %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlenmiştir (2).

Ulusal (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: TURDEP-II) ve uluslararası toplumsal temelli çalışmalar, HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, AKG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, metabolik açıdan (vücut ağırlığı, bel çevresi, lipid ve kan basıncı yönünden) daha olumsuz durumda olduklarını göstermektedir (1,2,4,5).

TABLO 4.1: TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) 2022 kılavuzuna göre Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
AKG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.saat KG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele KG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c	≥%6.5 (≥48 mol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Aşık DM'nin tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken İzole BAG, İzole BGT ve BAG + BGT için her iki kriterin bulunması şarttır.

DM: Diabetes mellitus, AKG: Açlık kan glukozu, 2. Saat KG: 2. saat kan glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

4.1.5. Diyabetes Mellitusta Tedavi ve İzlem

Ulusal ve uluslararası kılavuzlarda DM tedavisinin en önemli özelliğinin bireysel oluşturulmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (1,2). Yaşam beklentisi, diyabet süresi, tekrarlayan ciddi hipoglisemi/hiperglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonların varlığı ve eşlik eden diğer hastalıklar tedaviyi ve izlem hedeflerini oluşturan başlıca parametrelerdir. Beslenme tedavisi, prediyabetin, diyabetin ve diyabetle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde, tedavinin vazgeçilmez unsurudur (2). Kılavuzlarda DM tanısı alan hastaların en geç bir ay optimal olarak ilk hafta içerisinde mutlaka diyetisyen desteği alınarak beslenmesinin düzenlenmesi önerilmektedir (1,2). Bunun yanında yaşam tarzı değişiklikleri de tedavinin önemli bir parçasıdır. Sedanter yaşamdan

fiziksel koşullar elverdiğince aktif yaşama geçiş, egzersizler, öğünlerin düzenli tüketilmesi, kilo kontrolü, uyku düzeni ve stresten kaçınma yaşam tarzı değişikliklerinin bileşenleridir. Ayrıca yalnızca DM için değil, komplikasyonlarıyla da ilişkili olabilecek zararlı alışkanlıkların (sigara, alkol vb.) bırakılması da önerilmektedir (1,2). DM hastalarında kan şekeri düzeyinin kontrolü, hastalığın oluşum mekanizması da göz önüne alındığında medikal tedavi ihtiyacını doğurmaktadır. Medikal tedaviler de yine bireye özgü düzenlenir. Tip 2 DM hastalarında öncelikle oral antidiyabetikler tedavinin ilk basamağını oluşturur. Bu amaçla kullanılabilen oral antidiyabetikler başlıca: biguanidler (Metformin), sülfonilüreler (Glipizid, Gliklazid vb.), meglitinidler (Repaglinid...), alfa glukozidaz inhibitörleri (Akarboz, Miglitol vb.), sodyum-glukoz taşıyıcı protein-2 (SGLT-2) inhibitörleri (Empagliflozin...), tiazolidindionlar (Pioglitazon vb.), dipeptidil peptidaz – 4 inhibitörleri (Vildagliptin...) olarak sıralanabilir. Kan şekeri ve komplikasyon kontrolünün sağlanamadığı hasta gruplarında tedaviye subkutan ajanların eklenmesi önerilmektedir (1,2). Bu grupta sıklıkla hızlı-orta-yavaş etkili insülinler (Lispro, Kristalize regüler, Detemir vb.), glukogan benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları (Eksenatid, Liraglutid...) ve amilin analogu (Pramlintid) yer almaktadır. Bu aşamadaki hastaların tedaviye uyumu ve devamlılığı için mutlaka tedavi planına özel eğitim almaları gerekmektedir (1,2). Daha önceki çalışmalarda da eğitim alan hastaların glisemik kontrol ve komplikasyonlardan korunma açısından avantajlı olduğu gösterilmiştir (41).

Diyabet hastalarının kan şekerinin multifaktöriyel değişken olmasından kaynaklı tedavi yanıtı ve komplikasyonlar açısından yakın takibi çok önemlidir. DM tanısı alan her hastanın tanı yaşı ve laboratuvar parametreleri göz önünde bulundurularak ilk muayenede ve devamındaki taramalarda komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi gerekir. Önerilen taramalar özellikle göz dibi muayenesi, kardiyovasküler sistem değerlendirmesi, nefropatiye yönelik tetkikler, nöropatiye yönelik değerlendirme, diyabetik ayak açısından muayene ve yara iyileşmesinin değerlendirilmesi ile ayak ve yara bakımına yönelik eğitimler, davranış terapisi için psikiyatrik değerlendirme ve doğurganlık çağındaki kadınlar için aile planlaması olarak sıralanabilir (1,2).

4.1.6. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM'nin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılır. DM'nin seyri kronik bir süreç olmakla beraber kan şekeri disregülasyonuna bağlı akut tablolar gelişmektedir. Acil müdahale gerektiren ve yaşamı da tehdit edebilen bu tablolar; diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemi olarak sıralanabilir. Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum ve laktik asidoz

başlıca dehidratasyon, metabolik asidoz, sıvı elektrolit imbalansı gibi metabolik olaylarla seyreden akut tablolarıdır. Diyabetik ketoasidoz; glukozun insülin duyarlı dokularca kullanılmaması sebebiyle artan ketogeneze bağlı ketonemi ve ketonüri eşlik etmesiyle diğer tablolardan ayrılır. Hipoglisemi ise en hızlı şekilde müdahale edilmesi gereken, verilen tedavinin görece fazla gelmesi ve/veya öğünlerin içeriğinin yetersiz gelmesi nedeniyle gelişen diyabetik acildir. Tüm bu acil komplikasyonlar; çoğu zaman servis veya yoğun bakıma yatışı gerektiren ciddi morbidite ve mortalite nedenlerini oluşturduğundan, diyabet tedavisinde dikkat edilecek en önemli unsurlardır (1).

DM'nin kronik komplikasyonları ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki grupta incelenir. Makrovasküler komplikasyonları genel olarak DM'nin büyük damarlarda yarattığı endotel hasarı ile ilişkili gelişen klinik tablolar olarak tanımlanabilir. Bu grupta koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı yer almaktadır. Kan şekeri regülasyonu ile beraber kan basıncı, lipid profili, VKİ ve mikrovasküler komplikasyonların kontrolü diyabetli hastalarda morbidite, mortalite ve tedavi maliyetini azaltacak en önemli parametrelerdir (1,2,42). Hedef dokularda gelişen insülin yanıtızsızlığı nedeniyle yüksek seyreden kan şekeri glikotoksisite tablosuna neden olur. Hücrelerde meydana gelen hemodinamik stres, hücresel fonksiyonu değiştirerek poliol yolunda aldoz redüktaz enziminin aktivitesinde artma oluşturur. Sinir, glomerül, lens ve retina gibi insüline bağlı olmayan dokularda hücre içi glukoz seviyesi hiperglisemiye bağlı olarak yükselir. Poliol yolunun en önemli enzimi olan ve bu yolun aktivitesini sınırlayan aldoz redüktaz enzimi glukozu sorbitole dönüştürürken, diğer bir enzim olan sorbitol dehidrogenaz, sorbitolu fruktoza çevirir. Sorbitol hücre zarını geçemediğinden hücre içinde birikir. Sorbitol birikimi, ozmotik etkilerle piridin nükleotidlerinin redoks durumunu değiştirerek (NADH/NAD⁺ oranında ve protein kinaz C'de artış) hücre içi miyoinositol seviyelerini azaltır. Bu durum doku hasarına neden olur (43).

Birçok faktör etkili olmakla birlikte komplikasyonların gelişimi ve prognozunda glisemik kontrol en önemli parametre olarak değerlendirilmektedir. HbA1c'deki %1 oranındaki düşme diyabetle ilişkili tüm komplikasyonlarda %21, diyabetle ilişkili tüm ölümlerde %27, miyokard infarktüsünde %14 ve mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur (44,45,46). Retinopati, nefropati (diyabetik böbrek hastalığı), nöropati (periferik distal nöropati, otonom nöropati, mononöropati) ve diyabetik ayak ülseri DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Diyabetik retinopati, tüm dünyada 20–65 arası yaş grubunda görülen önlenebilir ve / veya tedavi edilebilir en önemli görme kaybı nedenidir. Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Türkiye'deki diyabetlilerin tahminen % 25'inde herhangi bir seviyede

diyabetik retinopati mevcuttur (47). Körlük nedeni genelde, çözilemeyen vitreus içi kanaması, traksiyonel retina dekolmanı veya diyabetik makula ödemidir. 10 yıllık görme kaybı oranı% 20 iken; 25 yıllık diyabetlide % 85'e yükselmektedir (48). Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur. Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken, 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır. Tip 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren çalışmalar vardır (49,50). Diyabetik ayak, diyabet komplikasyonları içinde en ciddi sorun yaratanlardan bir tanesidir. Diyabetik nöropati ve iskemi zemininde gelişebilen bu süreç yeni tedavi yöntemlerine karşın halen tüm diyabet hastalarının %10 yakın bir kısmını riske atmaktadır. Diyabetik ayak problemleri diyabetin diğer kronik komplikasyonlarına göre daha çok hastaneye başvurma nedenidir ve diyabet ilişkili hastane yatışlarının %50 'sini oluşturmaktadır. Diyabetik ayak ülserleri, diyabet hastalarının yaşamları boyunca % 4-10 kadarını etkileme riski olan ciddi bir komplikasyondur. Diyabetik ayak yaraları, finansal yükü dışında, hastaları fiziksel, sosyal açıdan da kötü etkilemekte ve düşük hayat kalitesine yol açmaktadır (51,52).

4.1.7. Diyabetik Nefropati Tanımı ve Fizyopatolojisi

Diyabetin bir diğer mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropati (diyabetik böbrek hastalığı), birçok hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada diyaliz ihtiyacı olan son dönem böbrek yetmezliği tablolarının %40'ı diyabetik nefropati ile ilişkilidir (2,6). Diyabetik nefropati, başka böbrek sorunu olmadan diyabetli bir hastada sürekli proteinüri saptanması veya idrar albümin atılımının 300 mg/gün'den yüksek olmasıdır. DM'de hiperglisemiye eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi ve plazminojen aktivatör inhibitörünün artması renal hasarın patofizyolojisinde önemli rol oynar. Geleneksel tanımlamalarda diyabetik nefropati primer glomerül hasarı olarak kabul edilirken, güncel çalışmalarda fonksiyon bozulma hızının tübülointerstisyel fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43,53). DM gelişmeye başladığı andan itibaren 1-2 yıl içinde renal hasar başlar. Tanı anında kapiller yüzey alanındaki glomerüller genişlemiştir. Glomerüler bazal membran kalınlaşmasını ekstrasellüler matriks elemanları oluşturur. Heparan sülfatın kaybı da membrandaki negatif yükün bozulmasına sebep olur. Glomerül bazal membran kompozisyonunun değişmesi ile elektriksel negatif yük ile ultrafiltrata geçişi engellenen albümin tutulamaz (54). Ancak literatürde bu görüşün aksini savunan ve albüminin elektriksel yük ile değil; heparan sülfatlı bölgelerde büyüklüğe bağlı

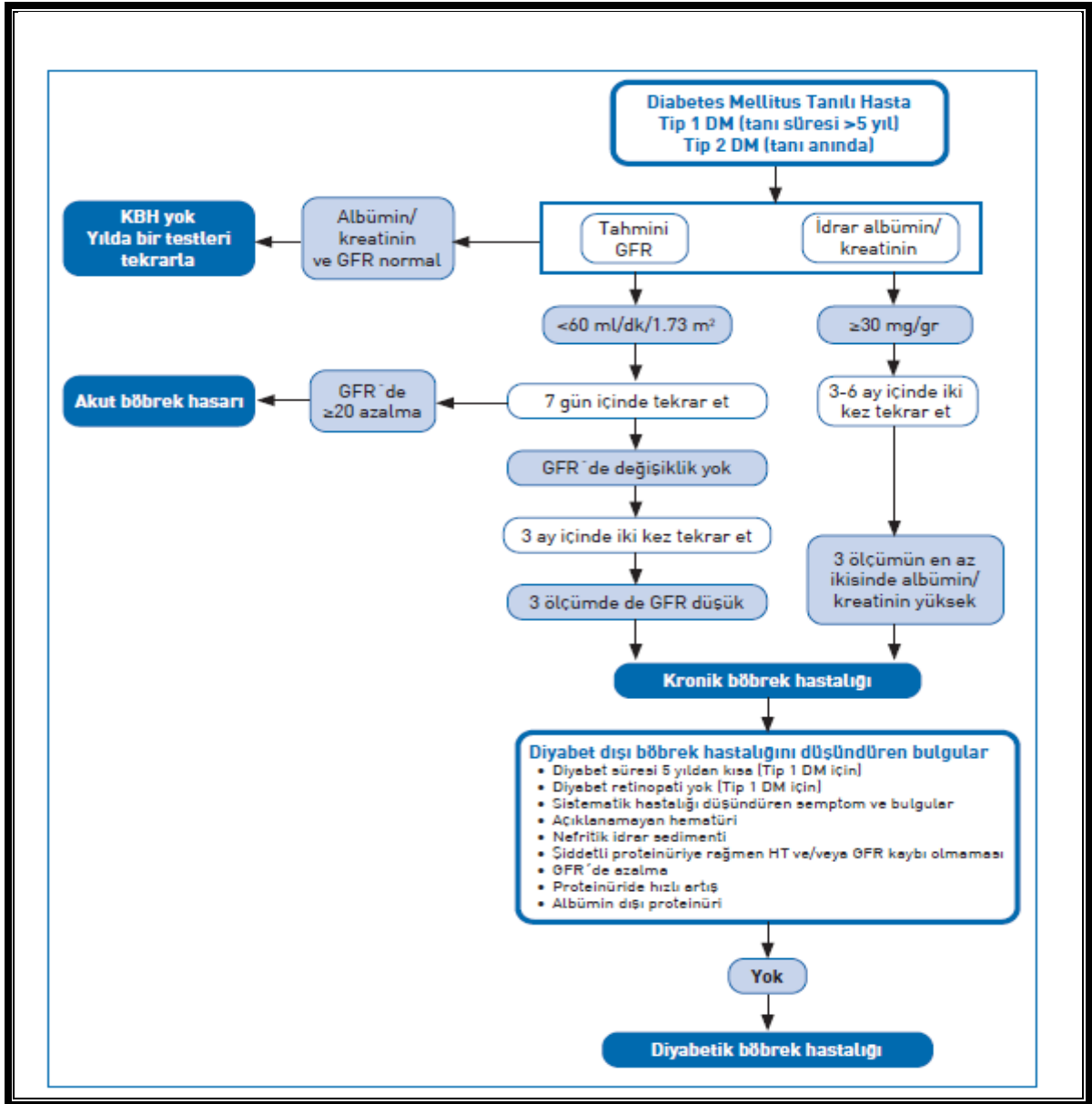
tutulduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (55). Proksimal tübül fonksiyonu, diyabetik nefropatide çok önemli bir yere sahiptir. Proksimal tübüller hiperglisemiye karşı çok duyarlıdır, çünkü glukoz girişi insülden bağımsız olarak gerçekleşir; bu da proksimal tübüleri diyabetik hasara açık hale getirir. Hiperglisemi durumunda proksimal tübül epitelinde SGLT-2 aracılığı ile glukoz hücre içine alınır. Bu geçişte birlikte absorbe edilen sodyumun tübüller hipertrofiye neden olduğu düşünülmektedir (56). Renal fonksiyonun belirteci olan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) anormallikleri diyabetik hastalarda glomerüler ve preglomerüler damarlardaki hasarla ilişkilendirilmiştir. Afferent arteriyollerde gelişen vazodilatasyon, glomerül içi basıncı artırır; bu da glomerüllerden mediatörler salınmasına neden olur. Nitrik oksit (NO), transforme edici büyüme faktörü β (TGF β), endotelin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve özellikle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ile anjiyotensin II salınımı aşırı mezengiyal matriks üretimine, podositlerin hasarlanmasına ve glomerüler bazal membran kalınlaşmasına neden olur (57). Mikroalbuminüri'nin başlıca sebepleri glomerüler endoteldeki anormalliklerin aşırı filtrasyonu tetiklemesi ve tübüller hücrelerden albumin reabsorbsiyonunun azalması olarak sıralanabilir (53,54,57). Diyabetik nefropati tedavisinde RAAS blokajı amacıyla anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB) tedavinin temelini oluşturur. RAAS inhibisyonu glomerüler basıncı düşürür, albumin atılımını azaltır, anjiyotensin II tarafından yapımı indüklenen TGF β salınımını zayıflatır ve aynı zamanda oksidatif stresi de düşürür. Bu sayede renal doku hasarı minimuma indirgenmeye çalışılır (58). Hiperglisemide ortamdaki sinyallerden dolayı nefron içerisinde reaktif oksijen radikallerinin düzeyi artar. Bu da hücre zarında bulunan lipidlerin peroksidasyonu ve DNA hasarı oluşturur. Ayrıca glomerül ve mezengiyal matrikste de sitooksidasyona neden olarak toksisite meydana gelir (59). Renal hasar oluşumunda heksozamin yolağı da rol almaktadır. Glukoz metabolizmasının heksozamin yolağı ile üretilen fruktoz-6-fosfatın glutaminden amino grubu aldığı reaksiyon zinciri ile glukozamin-6-fosfat meydana gelir. Bu son ürün protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve TGF β salınmasına neden olarak glomerüler fibrozisi tetikler (60). Protein kinaz C sitokinler ve hormonların salınım mekanizmasında rol alan intraselüler enzim ailesinin üyesidir. Hiperglisemi diaçil gliserol (DAG) aktivasyonu ile retina ve glomerül gibi küçük çaplı damarlara sahip bölgelerde protein kinaz C aktivitesini artırır. PKC etkisi ile, ekstrasellüler matriks yapımı, hücre boyutları, anjiyogenez, vasküler permeabilite ve hücrel kontraktilite artışı meydana gelir. Ayrıca PKC'nin salınımını artırdığı sitokinler ve büyüme faktörleri de PKC'nin salınımını artırarak bir döngü başlar. Afferent arteriyollerde vazodilatasyon ile GFR artışı, ekstraplomerüler bazal membranda kalınlaşma ve tübülointerstisyel fibrozis bu döngülerin sonucunda kaçınılmaz olarak meydana

gelir (61). Bütün bu mekanizmalar sonucunda gelişen tübülointerstisyel fibrozis ve glomerüler fonksiyon kaybı diyabetik nefropati gelişimine zemin hazırlamaktadır.

4.1.8. Diyabetik Nefropatinin Tanısı

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Rutin uygulamada erken dönem nefropatiyi araştırmak için albuminüri ölçümü ile birlikte GFR hesaplanması gerekir. Diyabetik nefropati taraması, tip 1 diyabet hastalarında diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren yapılmalıdır. Diyabetli hastaların kontrol muayenelerinde öncelikli olarak ve her vizitte tam idrar tetkiki (TİT) yapılması kılavuzlarda önerilmektedir (1,2). Albuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontROLSÜZ HT, ÜRİNER İNFEKSİYON, HIPOVOLEMİ, SON 24 SAATTE YOĞUN EGZERSİZ, YÜKSEK ATEŞ, BELİRGİN HIPERGLİSEMİ, DEKOMPANSE KALP YETMEZLİĞİ vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılması önerilmez (1,2). Diyabetik nefropati taramasında kullanılan başlıca biyobelirteç idrar albümin/kreatinin oranıdır. Bu test tanı anında yapılmalı ve devamında yıllık kontrollerle tekrarlanmalıdır. Eğer hastada eşlik eden kronik böbrek hastalığı varsa 3-6 ay aralıklarla kontrolü kılavuzlarda önerilmektedir (1,2). İdrarda albumin/kreatinin oranının <30 mg/gr olması normal, ≥30 mg/gr olması yüksek idrar albumin atılımı olarak tanımlanır. Yüksek albümin atılımı saptanan hastalar da sabah ilk idrardaki albümin/kreatinin oranına göre mikroalbüminüri (30-300 mg/g) ve makroalbüminüri (>300 mg/g) şeklinde gruplandırılabilir. Bu durumda tek ölçüm ile yetinilmeyerek idrar albümin atılımı 24 saatlik idrar değerlendirmeleriyle doğrulanır. 24 saatlik idrarda üriner albümin ekskresyonu (UAE); 30 mg/günden az ise normoalbüminüri, 30-300 mg/gün mikroalbüminüri, 300 mg/günden yüksek ise makroalbüminüri olarak tanımlanır. 24 saatlik idrarda UAE hızı (mikrogram/dk) bir diğer ölçülebilir parametredir. UAE <20 mikrogram/dk ise normoalbüminüri, 20-200 mikrogram/dk ise mikroalbüminüri, >200 mikrogram/dk ise makroalbüminüri varlığından söz edilebilir (1,2).

Renal fonksiyonu değerlendirmek için en yaygın kullanılan serum kreatinin ölçümü ve GFR hesaplanmasıdır. Bu testin de tanı anında yapılması ve devamında yıllık kontrollerle tekrarlanması ayrıca eğer hastada eşlik eden kronik böbrek hastalığı varsa 3-6 ay aralıklarla kontrolü kılavuzlarda tavsiye edilmektedir (1,2). Buna yönelik tanı algoritması Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda yer alan haliyle şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2 : Diyabetik nefropatinin tanı algoritması (Kaynak: TEMD Diyabetes mellitus komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzundan alınmıştır.)

Diyabetik nefropati hipertansiyon, ödem, proteinüri ve kronik böbrek yetmezliği ile seyreden kronik ilerleyici bir hastalık olması sebebiyle kronik böbrek hastalıkları kategorisinde değerlendirilmekte, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) rehberine göre klinik ve laboratuvar verileri sentez edilerek evrelendirme yapılmaktadır (62).

Diyabetik nefropati renal hasarla seyreden bir patoloji olmasından dolayı doku örneklerinden de tanı koymak mümkündür. Ancak rutin pratikte klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanı konabilen diyabetik nefropatiyi teşhis etmek için biyopsi önerilmemektedir. Ayrıca literatürde bir çalışmada 500'den fazla tip 2 DM'li hastanın renal biyopsi örnekleri incelenmiş ve sadece

%12'sinde saptanan albüminüri diyabet dışında bir nedene bağlanmıştır (63). Günümüzde diyabetik nefropati tanısında biyopsi kullanılmasa da diyabetle ilişkili renal hasarda tabloya özgü histopatolojik bulgular meydana gelmektedir. Bunlardan hastalığa spesifik olanlar nodüler glomerüloskleroz (Kimmelstein Wilson lezyonu) ve renal proksimal tübül hücrelerinde glikojen depozitlerinin (Armani Ebstein bulgusu) gözlenmesidir. Öte yandan bu hastalığa spesifik olmayıp, kronik böbrek hastalığını gösteren glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve diffüz glomerüloskleroz da görülebilir (64).

4.1.9. Diyabetik Nefropati'nin Tedavi ve İzlemi

Diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için, glisemik kontrolün sağlanması önemlidir. Antidiyabetik ilaçlardan özellikle SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 analogları verilebilir; özellikle proteinüri belirgin hasta gruplarında SGLT-2 inhibitörleri iyi bir tercih olacaktır. Hipertansiyondan kaçınmak ve kan basıncının regüle seyri diyabetik nefropatide riski azaltan ve ilerlemeyi yavaşlatan önemli bir faktördür (65). Hipertansiyonu olmayan ancak belirgin idrar albümin/kreatinin oranı yüksekliği olan hastalarda RAAS blokajı amacıyla ACE inhibitörleri ve ARB grubu ilaçlar, kronik böbrek hastalığına ilerleyişi yavaşlatmak için kullanılabilir (1,2). Yapılan bir çalışmada 1715 diyabetik nefropati hastasında ARB ile tedavi sonrasında plasebo verilen gruba göre yaklaşık %20 oranında son dönem böbrek yetmezliği tablosuna gidişte azalma gösterilmiştir (66). Lipid profilinin kontrolü diyabetik nefropati hastalarında son derece önemli bir yer tutmaktadır. Hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlarda hiperlipidemi de fizyopatolojide bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda lipid profili normal sınırlarda seyreden kişilerde diyabetik nefropatinin eş zamanlı hiperkolesterolemisi olan hasta grubuna göre daha ılımlı seyrettiği, yavaş ilerlediği ve tedavilere daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (67). Diyabetik nefropatili hastaların izleminde beslenme, diğer diyabet hastalarından farklı olarak özellikli kısıtlamalar içerir. Bu kısıtlamaların başında; günlük protein alımının sınırlandırılması

(0.8 gr/kg/gün), renal hasarı artırmayacak ancak hastanın glukoz dengesi, yara iyileşmesi, immün sistemi gibi multifaktöriyel fonksiyonları koruyacak şekilde planlanması gelmektedir. Günlük sodyum alımının azaltılması (<2 gr/gün), kan basıncı regülasyonunu, kardiyovasküler sistemin korunmasını ve renal fonksiyonları koruyacağından bu hastalara mutlak şekilde önerilmektedir (1,2,67). Diyabetik nefropatinin ilerleyen dönemlerinde kronik böbrek hasarı ile ilişkili olarak D vitamini eksikliği de değerlendirilmeli, kalsiyum metabolizması ve kemik sağlığı açısından hastalar yakın takip edilmelidir. 30 diyabetik nefropatili hasta ile yapılan bir çalışmada serum kemiğe spesifik alkalen fosfat (ALP), idrar hidroksiprolin, idrar kalsiyum

ve fosforu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış; kemik yıkım göstergesi olan bu belirteçlerin diyabetik nefropatide kemik metabolizmasındaki anormallikleri işaret edebileceği gösterilmiştir (68).

4.1.10. Diyabetik Nefropati'nin Prognozu

Diyabetik nefropatide mümkün olan en erken dönemde mikroalbuminürinin saptanması renal hasarın kontrolü açısından avantaj sağlayacaktır. Diyabet tanısı konduğu anda renal kan akımı artışı ve yüzey alanındaki büyümeye bağlı glomerüller hiperfiltrasyon ve hipertrofi mevcuttur (Evre 1). Bu dönemde böbreklerde glomerüllerde önemli bir morfolojik değişiklik yoktur. İlerleyen yıllarda hiperfiltrasyon yavaşça azalarak normale döner. Histopatolojik olarak nonspesifik bulgular gelişebilirse de, bu dönemde kliniğe yansımaları beklenmez (Evre 2- sessiz evre). Diyabet başlangıcından itibaren 6-15 yıl içerisinde gelişen devamlı mikroalbuminüri ile seyreden ve uzun yıllar devam edebilen bir döneme geçilir (Evre 3). Bu dönemde mikroalbuminüriye çoğu zaman kan basıncı yüksekliği ve GFR azalması eşlik eder. Evre 3'te iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminüriye yönelik tedaviler ve kan basıncı kontrolü ilerlemeyi yavaşlatabilir. İlerleyen dönemde glomerüllerde skleroz gelişimi ile beraber inatçı proteinüri, hipertansiyon, GFR'de azalma birbiri ile korele olarak meydana gelir. Bu evrede histopatolojik bulgular ve klinik yerleşmiştir (Evre 4- aşikar nefropati). Aşikar nefropati tablosunu devamlı proteinüri ile inatçı hipertansiyon ve üre-kreatinin artışı ile seyreden; ödem, sıvı retansiyonu, oligüri gibi ciddi bulguların da olduğu son dönem böbrek yetmezliği tablosu izler (Evre 5-son dönem böbrek yetmezliği). Albüminüri ve GFR ile kronik böbrek yetmezliği evrelendirilmesine ilişkin KDIGO rehberi kategorileri Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olan kronik böbrek yetmezliğinin diyabetle ilişkisi bilinmektedir. Tüm dünyada yaklaşık 4 milyon insan renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon) ile yaşamına devam etmektedir. Tüm hemodiyaliz hastalarının yaklaşık %40'ı diyabetik nefropati ile ilişkilidir.

Tablo 4.2: GFR ve albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu*

				Persistan albüminüri kategorileri		
				Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış <30 mg/g	Orta derecede artmış 30-300 mg/g	Ciddi derecede artmış >300 mg/g
GFR kategorileri (mL/dk/1.73 m ²) Tanım ve aralık	E1	Normal veya yüksek	≥90	Yeşil	Sarı	Kırmızı
	E2	Hafif azalmış	60-89	Yeşil	Sarı	Kırmızı
	E3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59	Sarı	Kırmızı	Kırmızı
	E3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı
	E4	Ciddi derecede azalmış	15-29	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı
	E5	Böbrek yetersizliği	<15	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı

Yeşil: Düşük risk (başka nedenli böbrek hastalığı yokse, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk
Kaynak: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150

*TEMED Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndan alınmıştır.

4.2. Proteinürinin İdrarda Saptanması

İdrarla günlük protein atılımı fizyolojik koşullarda 150 mg'nin altındadır ve idrar volümüne bağlı olarak 2-10 mg/dl arasında değişir. Tekrarlanan ölçümlerde 150 mg/gün üzerinde protein atılımının saptanması proteinüri olarak adlandırılır. Proteinürinin idrarda saptanması girişim gerektirmeyen, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle avantajlıdır. Molekül ağırlığı yaklaşık 69 kDa olan albumin minimal düzeyde ultrafiltrata geçebilir (69). Tübüler hasarın bir göstergesi olarak proteinüri tanı amaçlı kullanılabilirken aynı zamanda yapılan çalışmalarda nefropatilerde albüminüri yüksekliği ile tablonun kötü gidişatı arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (70).

Sağlıklı bir kişinin idrarında 0-14 mg/dL protein saptanması normal referans aralığındadır. Normal bir idrar örneğinde albumin, α -1 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein (RBP), β -2 mikroglobulin, sistatin-C, immünglobülinler ve daha düşük miktarlarda da α -1 asid glikoprotein, α -1 antitripsin, transferrin, α -2 makroglobulin, myoglobin ve lizozim bulunabilir (69,71). İdrar protein analizinde hem kalitatif hem de kantitatif yöntemler kullanmak

mümkündür. Kalitatif testlerde özellikle Dipstick testi ön plana çıkmaktadır. Kantitatif yöntemlerde ise immünodifüzyon immünassay, elektroimmünassay, spektrofotometrik ölçüme dayanan nefelometri ve türbidimetri ile işaretli immünometrik ölçümler sayılabilir. İdrarda albümin ölçümü için protein ölçümüne benzer yöntemler kullanılır. İdrardaki proteinler egzersiz, enfeksiyon, plazma hücre diskrazileri vb. tablolarda da yükselebilirken; yapılan çalışmalarda albümin glomerüler ve tübüler patolojileri göstermekte total proteine göre daha duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir (72). Diyabetik nefropatide de önerilen üriner albümin/kreatinin oranı ile tanı ve takip yapılmasıdır (1,2,72).

4.2.1. İdrar Albümin/Kreatinin Oranı

Albümin, diyabetik nefropatide idrar ile kaybedilen temel proteindir, spot idrarda >20 mg, 24 saatlik idrarda >30 mg ölçülmesi patolojiktir (71). İdrar kreatinini, böbreğin filtrasyon ve tübüler sekresyon fonksiyonunu gösteren bir belirteçtir (73). İdrar albümin/kreatinin oranı, renal ekskresyon ile albümin atılımının ilişkisini gösteren çok önemli bir laboratuvar parametresidir. İdrar albümin/kreatinin oranı spot idrarda 30-300 mg/g, 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün olarak saptanırsa mikroalbüminüri varlığından söz edilebilir. İdrar albümin/kreatinin oranı spot idrarda >300 mg/g, 24 saatlik idrarda ise >300 mg/gün olarak ölçülürse de bu makroalbüminüri olarak tanımlanabilir (1,2,20,21,24,28,53,65,72). Her ne kadar renal fonksiyonun çok önemli bir göstergesi olsa da, yapılan çalışmalarda mikroalbüminüri varlığının sol ventrikül disfonksiyonu, miyokard infarktüsü, inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlarla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (74).

4.3. Açlık Kan Glukozu

Glukoz, 6 karbonlu (heksoz) ve 1. karbonunda karbonil grubu içeren aldoz grubunda yer alan bir monosakkarittir (71). Glukoz metabolizması organizmada hormonal düzenleme ile hassas bir denge içerisinde. Beslenme sonrası, stres, egzersiz vb. durumlarda kan glukoz düzeyi fizyolojik olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Kan glukoz düzeyindeki patolojik sapmalar ise hipoglisemi ve hiperglisemi olarak adlandırılır. Enerji metabolizması için hayati öneme sahip olan glukozun ölçümü, hızlı ve güvenilir yöntemlerle yapılmalıdır. Günümüzde kan glukozu ölçümü çoğunlukla enzimatik yöntemlere dayanır. Acil durumlarda ve hasta başı ölçümlerde hızlı ve pratik olması nedeniyle kapiller kanda glukoz ölçümü klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak venöz kan glukoz değerine göre, kapiller kan glukozu açlıkta 2-5 mg/dl, toklukta ise 20-70 mg/dl daha yüksek sonuç vermektedir.

Bu nedenle venöz kanda glukoz ölçümü önerilmektedir (1,75). Kan glukoz ölçümü, tam kan örneğinden santrifüjle elde edilen plazmada veya serumda yapılabilir. Enzimatik ölçüm yöntemleri; glukoz oksidaz ve heksokinaz olarak sıralanabilir. Glukozun glukonik asit ve hidrojenperoksit (H₂O₂) oksidasyonunu katalizleyen enzim glukoz oksidazdır. Reaksiyon sonucunda oluşan H₂O₂, fenol ve ampiron gibi maddelerle peroksidaz enzimi varlığında reaksiyona girerek renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan renkli kompleksin spektrofotometrik olarak ölçümü ortamdaki glukoz düzeyini gösterir (75). Birçok merkezde referans yöntem olarak kabul görmüş heksokinaz yöntemi bir dizi reaksiyona dayanır. Bu yöntemde glukoz, heksokinaz enzimi ile Mg⁺² ve ATP varlığında glukoz-6-fosfata dönüştürülür. Ardından glukoz-6-fosfat, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzimi ile 6-fosfoglukonolaktone dönüşür ve ortamdaki NADP'nin NADPH'a indirgenmesi gerçekleşir. Oluşan NADPH; 340 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür (75). Tüm bu yöntemlerle ölçülebilen kan glukozu diyabetes mellitusun tanı ve takibinde ana parametrelerden biridir (1). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada kan glukozu düzeyindeki dalgalanmalar ile direkt renal hasar arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (76). Açlık kan glukozu yüksekliği, yapılan çalışmalarda hipertansiyon ile korele bulunmuş; diyabetik nefropatinin de açlık kan glukozu yüksek seyreden ve kan glukozu kontrol altına alınamayan hastalarda daha ilerleyici seyrettiği gösterilmiştir (77).

4.4. Serum Lipid Profili

Dislipidemi, metabolik sendromun bir komponenti olup; diyabet ve obezite ile yakından ilişkilidir. Lipid profili monitörizasyonu, yüksek riskli hastaların saptanması ve hali hazırda tanımlı hastaların takibi açısından en önemli laboratuvar testlerinden biridir. Serum lipid profili genel olarak; total kolesterol (TK), trigliserid (TG), HDL-C, LDL-C, VLDL-C ve non-HDL-C kolesterol olmak üzere altı farklı parametreden oluşur. Ayrıca lipoprotein a (Lpa), IDL gibi rutinde ölçülmeyen bileşenler de lipid metabolizmasının üyeleridir. Yapılan çalışmalarda Lpa yüksekliği aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ile yakından ilişkili bulunduğu için özellikle koroner arter hastalığı açısından yüksek risk grubundaki hastalarda ölçümünün, tedavi başlama zamanı ve seçimleri açısından yol gösterici olacağı saptanmıştır (78). Klinik pratikte serum lipid profili olarak tanımlanan altı parametreden TK, TG ve HDL-C, birkaç dizi reaksiyon sonucu ortaya çıkan H₂O₂'nin çeşitli kromojenlerle etkileşimiyle oluşan renkli bileşiklerin spektrofotometrik ölçümü esasına dayanılarak kantite edilir (71). LDL ise benzer biyokimyasal reaksiyonlarla spektrofotometrik olarak ölçülebilirse de; genellikle Friedewald formülü [LDL-C= (TK – HDL-C) - TG/5] ile hesaplanarak

sonuçlandırılır. Formülde yer alan değişkenlerden TG/5; TG değeri 400 mg/dl'nin altında olduğu durumlar için VLDL-C düzeyini yansıtır. Ancak TG değeri 400 mg/dl'nin üzerinde ise bu formül kullanılmaz ve serum LDL-C değeri ölçülmelidir (71). Pek çok çalışmada dislipidemi ile diyabetik nefropati gelişimi ve progresyonu arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Dislipidemi, hem endotel hasarı hem de ateroskleroz gelişimi ile doğrudan nefropati patogenezinde rol oynamaktadır (67,79).

4.5. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

İlk tanımlandığı zaman ekstraselüler taşıyıcı protein olarak rol aldıkları düşünülen lipokalinlerin günümüzde duyu algılamadan biyolojik mediatörlerin salınımına kadar geniş bir yelpazede görev spektrumları olduğu gösterilmiştir (80). Hücrel strese karşı yanıt olarak sentezlenen bir lipokalin olan NGAL, bu grubun en önemli üyelerinden biridir. Başta nötrofil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından sentezlenen küçük bir protein olan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) gösterildiği ilk zamanlar özellikle enfeksiyon ve malignitelerle ilişkilendirilmiştir. Ancak günümüzde böbrek proksimal tübül epitelinin de dahil olduğu bazı dokularda sentezlendiği bilinmektedir (81,82). Akut böbrek hasarı olan hastalarda yapılan çalışmalarda hem serum hem de idrar NGAL düzeyinin diğer belirteçlerden (albüminüri, serum kreatinin artışı ve GFR düşüşü) daha erken dönemde hasarla orantılı olarak yükseldiği gösterilmiştir (83). Ayrıca bağışıklık sistemine yardımcı bir protein olan NGAL, bakteriyel enfeksiyonlarda özellikle metabolizmasında demire ihtiyacı olan bakterilerin sideroforlarına bağlanarak bakteri üremesini engeller ve immüniteyi desteklemiş olur (84). Çeşitli metabolik süreçlerde ortaya çıkan demirli bileşikleri bağlayarak ortamdaki uzaklaştıran NGAL aynı zamanda hem-oksijenaz enziminin aktivitesini azaltarak serbest demir oluşumunu negatif yönde değiştirmiş olur. Ortamda serbest demirin bulunmaması ile oksidan enzimler aktivite gösteremez, bu da NGAL'ın antioksidan etkisini ortaya koymaktadır (85). Protein yapısındaki bir molekül olan NGAL, sağlıklı bir glomerülden filtre edilir ve proksimal tübülde tekrar emilir. Ancak hasarlı tübül tarafından tutulamaz ve idrara geçer. Yapılan bir çalışmada akut böbrek hasarında bir belirteç olabilen NGAL'ın, kronik böbrek hasarında tablonun progresyonu ile beraber idrara geçişinin ve idrardaki düzeyinin arttığı; NGAL artışının serum kreatinin düzeyi ve GFR'ye göre daha erken bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (86). Diyabetik nefropati de hem glomerül hem de tübüler hasarla seyreden bir tablo olduğu için NGAL'ın idrardaki artışının yanı sıra akut stres cevabı olarak serumda da tespit edilip edilmeyeceğinin gösterilmesi tablonun erken tanısı açısından önem taşımaktadır.

4.6. Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF23)

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) kemikte yer alan osteosit ve osteoblastlardan sekrete edilen bir hormondur. FGF23, kemik metabolizmasında kalsiyum, fosfor ve D vitamini ile ilişkili olarak etkisini gösterir. Kandaki fosfat düzeyinin dengesini sağlamak için böbrekten fosfat atılımını artırmak başlıca görevidir. Günümüzdeki bilgiler ışığında kemik ve böbrek aksında mineral dengesini fosfor iyonu üzerinden sağladığı ve böbrekteki D vitamini sentezini de regüle ettiği söylenebilir. Böbrekte etkisini proksimal tübül üzerinden gösterir. FGF23 etkisiyle proksimal tübülde fosfor tutulumu azalır ve fosfatın renal atılımı artar. Ayrıca FGF23, proksimal tübül hücrelerinde yer alan, D vitamininin sentezinde önemli rol oynayan 1 alfa hidroksilaz enzimini de inhibe ederek D vitamini sentezini baskılar (87). Literatürde akut böbrek hasarında kandaki FGF23 seviyesinin, hasar ile eş zamanlı olarak yükseldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (88). Yapılan bir çalışmada farelerde mürin folik asit kullanılarak indüklenen akut renal hasar tablosunda, nefropatinin birinci saatinde serum FGF23 düzeyinin başlangıca göre artma trendine girdiği, yirmi dördüncü saatte, birinci saatin on sekiz katına kadar çıktığı gösterilmiş; FGF23'ün akut böbrek hasarında erken dönem bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür (89). Kronik böbrek yetmezliği ve FGF23 üzerine yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği ilerleyişiyle FGF23 düzeyinin anlamlı bir ilişkisi olabileceği ve ayrıca kronik böbrek yetmezliği ile takip edilen hastalardan FGF23 düzeyi yüksek olanların kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (90). Kardiyovasküler olaylarla ilgili yapılan çalışmalarda özellikle hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, endotelyal disfonksiyon ve koroner arter hastalığı olan bireylerde FGF23 düzeyleri yüksek bulunmuştur; FGF23 düzeyi yüksekliği ile mortalite arasında bir ilişki olabileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmıştır (91). FGF23'ün diyabetik nefropatide rolünü göstermek üzere farelerde kurgulanan bir çalışmada diyabetik nefropatili farelerde FGF23 düzeyinin tübüler hasarı azaltmak için tübül epitelinde salınarak bölgedeki fibrozis ve inflamasyona karşı yanıt geliştiriyor olabileceği ve hasarın ilerleyişi ile serumdaki FGF23 düzeyinin korele olduğu gösterilmiştir (92). Kronik böbrek yetmezliğinde tübüllerden salınarak serumda ölçülebilen bir biyobelirteç olan FGF23'ün diyabetik nefropatinin erken evresinde tanı amaçlı ve takip süresince kullanılacak bir parametre olup olmadığı henüz netleştirilememiştir, gelecekte de çalışmalara özne olmaya devam edecektir.

4.7. CUB Domain ve EGF Domain İçeren Sinyal Peptidi 1 (SCUBE-1)

CUB Domain ve EGF Domain İçeren Sinyal Peptidi 1 (SCUBE-1), trombosit üzerinde ve damar endotel hücrelerinde bulunan membran bağımlı olup salgılanabilen SCUBE protein ailesinin bir üyesidir. Trombin trombositleri aktif ettikten sonra hücre yüzeyine taşınır, çözünebilir hale gelir ve trombüs yapısına katılır (93). Literatürde trombotik olaylar olan koroner arter hastalığı, inme ve pulmoner emboli ile SCUBE-1 ilişkisi incelenmiş ve anlamlı bulunmuştur (94). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları endotelle ilişkili bir patoloji olduğundan SCUBE-1'in, bu komplikasyonların gelişimi için bir belirteç olup olmadığı araştırma konusudur. Diyabetin sık görülen bir mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik retinopati için yapılan bir çalışmada; 136 DM tanılı hasta ve 32 sağlıklı gönüllünün retinopati açısından muayeneleri yapılarak serum SCUBE-1 düzeylerine bakıldığında, diyabetik retinopati gelişenlerde SCUBE-1'in anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (95). Yine diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile SCUBE-1 arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri ile SCUBE-1 arasında pozitif bir korelasyon saptanmış ancak retinopati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla SCUBE-1 arasında ilişki gösterilememiştir (96). Diyabetik nefropatiye endotel hasarının eşlik ettiği düşünüldüğünde hala SCUBE-1 ile ilişkisinin net olarak saptanmaması yeni soru işaretleri doğurmaktadır. Diyabetik nefropati ile SCUBE-1 ilişkisi günümüzde aydınlatılmaya çalışılmakta, gelecekteki yeni çalışmalara kapılar açmaktadır.

4.8 Sistatin C

Sistatin C, insan vücudunda tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen, yüz yirmi aminoasitten oluşan bir proteindir. Metabolizma ile üretimi sabit bir hızla olduğundan GFR ölçümünde güvenilir bir indikatördür (71). Sistatin C'nin vücuttan atılımının yalnızca GFR ile olduğu; yaş ve vücut ağırlığının sistatin C değeri üzerinde belirleyici olmadığı literatürde çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (97). Diyabetik nefropati doğrudan GFR'yi etkileyen bir tablodur. Literatürde diyabetik nefropatide sistatin C'nin böbrek fonksiyonunu kreatinin yerine gösterip göstermeyeceğini anlamak için yapılan bir çalışmada; GFR'si azalmış diyabetik nefropati hastaları ve GFR'si normal diyabet hastalarının serum kreatinini, 24 saatlik idrar kreatinin klirensi ve sistatin C düzeyleri değerlendirildiğinde, her iki hasta grubunda orta düzeyde korelasyon gösterilmiştir. Çalışma sonucunda sistatin C referans aralığının tanıda belirleyici olabileceği saptanmıştır (98). 332 diyabetik nefropatili hasta ile

yapılan başka bir çalışmada; üriner ve serum sistatin C düzeyleri ile albüminüri ilişkisi incelendiğinde, makroalbüminürisi olan hastalarda hem serum hem de üriner sistatin C düzeyinin diğer iki gruba göre yüksek olduğu, mikroalbüminürisi olan grubun serum ve üriner sistatin C düzeyinin normoalbüminürik gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (99). Bir başka çalışmada normoalbüminürik diyabetli hastalarda serum sistatin C düzeyinin sağlıklı gönüllülere göre artmış olduğu gösterilmiş, bu da sistatin C'nin diyabetik nefropatiye yönelik erken bir biyobelirteç olabileceğine ilişkin ihtimalleri düşündürmektedir (100). Yirmi altı yayının değerlendirildiği bir metaanalizde diyabetik nefropatili hastalarda serum sistatin C'nin oldukça yüksek düzeyde özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (101).

Bütün bunlar göz önüne alındığında serum sistatin C seviyesi diyabetik nefropatili hastalarda tek başına renal fonksiyonlarla ilgili fikir verirken, yapılacak yeni çalışmalarda hem diğer biyobelirteçlerle ilişkisinin değerlendirilmesi hem de diyabetik nefropatinin tanı ve takibindeki yeri ve öneminin tam olarak netleştirilmesi mümkün olacaktır.

4.9. Matriks Metalloproteinaz 9 (MMP-9)

Matriks metalloproteinazlar (MMP), doku yeniden yapılandırılması, anjiyogenez, embriyonik gelişim ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde yer alan önemli bir enzim ailesidir. Ayrıca sistemik inflamasyon süreçleri, malignite oluşumu ve progresyonu ve ateroskleroz gibi birçok patolojik tablonun meydana gelmesinde rol almaktadırlar. MMP, bazal membran bileşenlerini ve ekstraselüler matriksi parçalayabilen, aktif bölgesi çinko ve kalsiyum bağımlı bir enzim grubudur (102). Bu enzim ailesinde yirmi dört homolog enzim alt grubu yer almaktadır. MMP-9, diğer adı Jelatinaz-B olan, 92 kDa molekül ağırlığındaki bir enzimdir. Özellikle bazal membranın ve bazal membran yapısında bulunan kollajenin yıkımında rol aldığı gösterilmiştir (103). Mikroalbüminüri gelişen diyabet hastalarında MMP-9 aktivitesi ile bazal membran ve podosit hasarı geliştiği hipotezine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada diyabet geliştirilen farelerde diyabetik nefropati gelişiminde serum MMP-9 düşüklüğü ile sitokin ve büyüme faktörü azlığı, bazal membran yıkımında ve podosit kaybında yavaşlama anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (104). Ayrıca diyabetik hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da 24 saatlik idrarda ölçülen üriner MMP-9 düzeyinin, diyabet hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunması MMP-9'un diyabetik nefropati açısından erken bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür (105). Diyabetik nefropati patogenezinde önemli bir rolü olan

bu enzimin serumda saptanabilmesi; hastalığın erken tanısı, tedavi süreci ve ilerleyen süreçte hedefe yönelik tedavi stratejilerinde kullanılabilmesi açısından geleceğe ışık tutacaktır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Gönüllü Seçimi ve Hastaların Gruplandırılması

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun 09.03.2023 tarih ve İ03-117-23 numaralı kararı ile uygun görülmüştür. Bu çalışmaya 03.05.2023-31.07.2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran 20-80 yaş aralığında tip 2 DM ile takip edilen 28 hasta, prediyabet tanısı ile takipli 28 hasta ve çalışmaya katılmak için gönüllü olan 28 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 84 katılımcı dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılardan yazılı olarak bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Örneklem büyüklüğü hesabı G*Power (versiyon 3.1.9.2) ile güç analizi yapılarak gerçekleştirilmiştir ve 0,4 (Cohen-f) büyüklüğündeki etkiyi 0,05 anlamlılık düzeyinde 0,90 güç ile saptamak için 84 kişilik katılımcı havuzu oluşturulması uygun bulunmuştur. Çalışmaya açlık kan glukozu (AKG), oral glukoz tolerans tesiti (OGTT) ve HbA1c değerlerine göre hali hazırda Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde diyabet ve prediyabet tanısı konularak takip edilen hastalar dâhil edildi. Dışlama kriterleri; 20 yaş altı ve 80 yaş üstü olmak, tip 1 DM tanılı olmak, gebe olmak, kronik sistemik hastalığa sahip olmak, inflamatuvar/romatolojik hastalığa sahip olmak, halen veya son 6 ayda düzenli sistemik kortikosteroid kullanım öyküsü, özgeçmişinde tanı almadan önce antidiyabetik ilaç kullanım öyküsü olarak belirlendi. Dışlama kriterlerinden en az bir tanesine sahip olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Hipertansiyon tanısı olup, takiplerinde arteriyel kan basıncı kontrol altında olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubu ise herhangi bir kronik veya sistemik hastalığı olmayan, çalışmaya katılmaya gönüllü sağlıklı erişkinlerden oluşturuldu. Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların poliklinik başvurularında istenen tetkiklerden açlık kan glukozu, lipid profili ve idrar albümin/kreatinin oranı değerleri, Etik Kurul onayı ve Başhekimlik onayları alınarak hastane veritabanından sağlandı. Ayrıca hastalardan alınan kan örneklerinden NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 parametreleri çalışıldı.

5.2. Hasta Numunelerinin Alınması, Saklanması ve Analiz Numunelerinin Oluşturulması

03.05.2023 tarihinden itibaren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran katılımcılardan; serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, Sistatin C ve MMP-9 parametreleri çalışılması için 1 adet kırmızı kapaklı seperatör jel içeren tüpe kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri 4000 devirde (RCF: 1790 x g) 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serum örnekleri, eppendorf tüplere paylaştırıldı ve analiz edilene kadar -80 °C’de dondurularak saklandı. AKG ve lipid profili ölçümleri polikliniğe başvuran hastalardan alınan kırmızı kapaklı seperatör jel içeren tüplerdeki kan örneklerinden, rutin olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Biriminde otoanalizör (Roche Cobas c 503 ve Roche Cobas c 702) cihazları ile yapıldı. İlgili polikliniklere başvuran hastalardan spot idrar örneğinde istenen albümin/kreatinin oranı ölçümleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Biriminde otoanalizör (Roche Cobas c 503) kullanılarak yapıldı. Hastalardan istenen tetkikler asıl olarak poliklinik değerlendirmesi amacıyla rutin olarak yapılmış olup, sonuçları gerekli izinler alınarak çalışmada veri olarak kullanıldı.

5.3. Deneylede Kullanılan Araç ve Gereçler

Nüve FR 490 derin dondurucu (-80 °C), Nüve NF 1200 santrifüj cihazı, ELISA okuyucu ve yıkayıcı (Biotek, Model: EPOCH2NS Mikroplaka Spektrofotometre), ayarlanabilir hacimli çeşitli hacimlerde otomatik pipetler, tek kullanımlık pipet uçları, 1,5 ml hacimli kapaklı standart eppendorf tüpü, serum NGAL, FGF23, sistatin C ve MMP-9 ölçümü yapmak üzere her bir parametreye özgü Cloud-Clone Corp. marka ELISA kitleri kullanılmıştır. Serum SCUBE-1 ölçümü için Sunredbio® marka ELISA kiti kullanılmıştır. ELISA kitleri ALGEN Diagnostik Medikal Şirketi’nden sağlanmış olup; bütçesi Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından karşılanmıştır.

5.4. Serumda ve İdrarda Ölçümü Yapılan Parametrelere Ait Yöntemler

5.4.1.İdrarda Albümin/Kreatinin Oranı Ölçüm Yöntemi

İdrar albümin/kreatinin oranı ölçümü için idrar temiz, boş ve kapaklı bir tüpe alınır. İdrarda albümin ölçümü Roche Cobas c 503 otoanalizörü kullanılarak immünolojik bir yöntem olan turbidimetri ile yapılır. Numune içindeki albümin, bir antijen olarak anti-albümin antikorları ile reaksiyona girer. Oluşan antijen-antikor kompleksleri üzerine gönderilen ışınların ne

kadarının öte tarafa geçebildiği saptanmaya çalışılır. Optik olarak komplekslerin arka tarafına geçemeyen ışık miktarı ile ölçüm değeri orantılıdır. İdrarda kreatinin ölçümü Roche Cobas c 503 otoanalizörü kullanılarak kinetik kolorimetrik yöntemle yapılır. Bu yöntem Jaffe reaksiyonu olarak da bilinir.

Alkali ortamda kreatinin ile pikrik asit reaksiyona girer ve sarı-turuncu bir kompleks oluşur. Bu kompleksin oluşma hızı idrardaki kreatinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Bu iki ölçüm sonucunun birbirine oranı, idrar albümin/kreatinin oranı değerini verir. Kaybedilen albüminin, böbreğin filtrasyon kapasitesi ile kıyaslanması olanağını sağlar.

5.4.2.Serumda Açlık Kan Glukozu Düzeyi Ölçüm Yöntemi

Kırmızı kapaklı seperatör jel içeren tüplere alınan insan kan örneğinden elde edilen serumda açlık kan glukozu ölçümü Roche Cobas c 503 ve Roche Cobas c 702 otoanalizörleri kullanılarak yapılır. Kan glukozu ölçümünde enzimatik referans yöntem olan Hezkokinaz yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde numunedeki glukoz, hezkokinaz enzimi ile ATP ve Mg^{+2} varlığında glukoz-6-fosfata dönüştürülür. Daha sonra glukoz-6-fosfat molekülü ikinci reaksiyon ile $NADP^{+}$ kullanılarak glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimi katalizörlüğünde 6-fosfoglukonat ve $NADPH$ 'a dönüşür. Reaksiyon esnasında $NADPH$ oluşum hızı glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülür.

5.4.3. Serum Lipid Profili Ölçüm Yöntemi

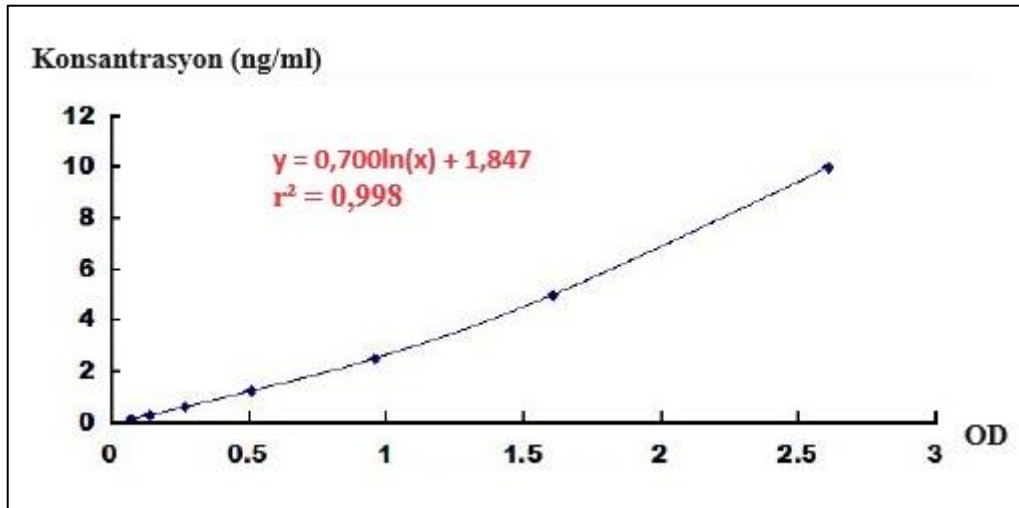
Kırmızı kapaklı seperatör jel içeren tüplere alınan insan kan örneğinden elde edilen serumda serum lipid profili ölçümü Roche Cobas c 503 ve Roche Cobas c 702 otoanalizörleri kullanılarak yapılır. Serum lipid profili ölçümünün açlık halinde yapılması önerilir. Serum lipid profilinde yer alan testler; trigliserid, total kolesterol, LDL-C, HDL-C, VLDL-C ve non-HDL-C'dir. Bu testlerden trigliserid, total kolesterol ve HDL-C serumdan teste özgü kitle kolorimetrik enzim test yöntemi ile ölçülür. LDL-C ise trigliserid düzeyi 400 mg/dl ve altındaki değerlerde iken Friedewald formülü [$LDL-C = (TK - HDL-C) - TG/5$] ile hesaplanır. Ancak trigliserid değeri 400 mg/dl üzerinde iken bu formül geçersizdir ve LDL-C ölçümü de kendine özgü kit ile kolorimetrik enzim test yöntemi ile ölçülür. VLDL-C ve non HDL-C ise ölçülmez ve diğer parametrelerden belirli formüllerle hesaplanır. VLDL-C değeri trigliserid değeri 400 mg/dl ve altında iken $VLDL-C = TG/5$ formülü ile hesaplanır. Non HDL-C ise total kolesterolden HDL-C değerinin çıkarılması ile hesaplanmaktadır. Trigliserid, total kolesterol, HDL-C ve LDL-C benzer kimyasal esaslara dayanarak

ölçülmektedir. Yöntem; ilgili lipid parametresinin bir dizi kimyasal reaksiyona tabi tutularak son ürün olarak H₂O₂ oluşumu temeline dayanır. Daha sonra oluşan H₂O₂ çeşitli kromojenlerle renklendirilir ve spektrofotometrik olarak ölçülür.

5.4.4. Serum NGAL Ölçüm Yöntemi

Human Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) ELISA Kit (Cloud-Clone Corp.) ile insan serumunda firma tarafından hazırlanan kit prospektusu ile uyumlu şekilde çalışılmıştır. Kite ait NGAL saptama aralığı: 0.156-10 ng/ml'dir. Kitin intra-assay (çalışma içi) varyasyon katsayısı (CV) <10%; inter-assay (çalışmalar arası) varyasyon katsayısı (CV) <12'dir. Kit, insan serum örneklerinde NGAL düzeyini kantitatif olarak ölçmek için sandviç enzim immunassay yöntemini analiz amacıyla kullanır. Kit içerisindeki plakada bulunan kuyucuklar, NGAL monoklonal antikoruna ile daha önceden kaplanmış halde hazır olarak bulunmaktadır. Standartlar seri dilüsyon yöntemi ile hazırlanır. Kuyucuklara hasta numuneleri ve standartlar, biotinle işaretlenmiş NGAL'a özgü antikorlar ile birlikte mikropłaka kuyucuklarına ilave edilir. Belirli bir inkübasyon süresinden sonra her bir kuyucuğa streptavidin-HRP ('Horse Radish' Peroksidaz) enzimi ilave edilir. Gerekli inkübasyon beklenir, renklendirici reaktifler ortama eklenir. Reaksiyon sonucunda NGAL, biyotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge avidin içeren kuyucukların renginde bir değişiklik meydana gelir. Oluşan renkli çözeltinin 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbans ile serumda saptanan NGAL konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunur.

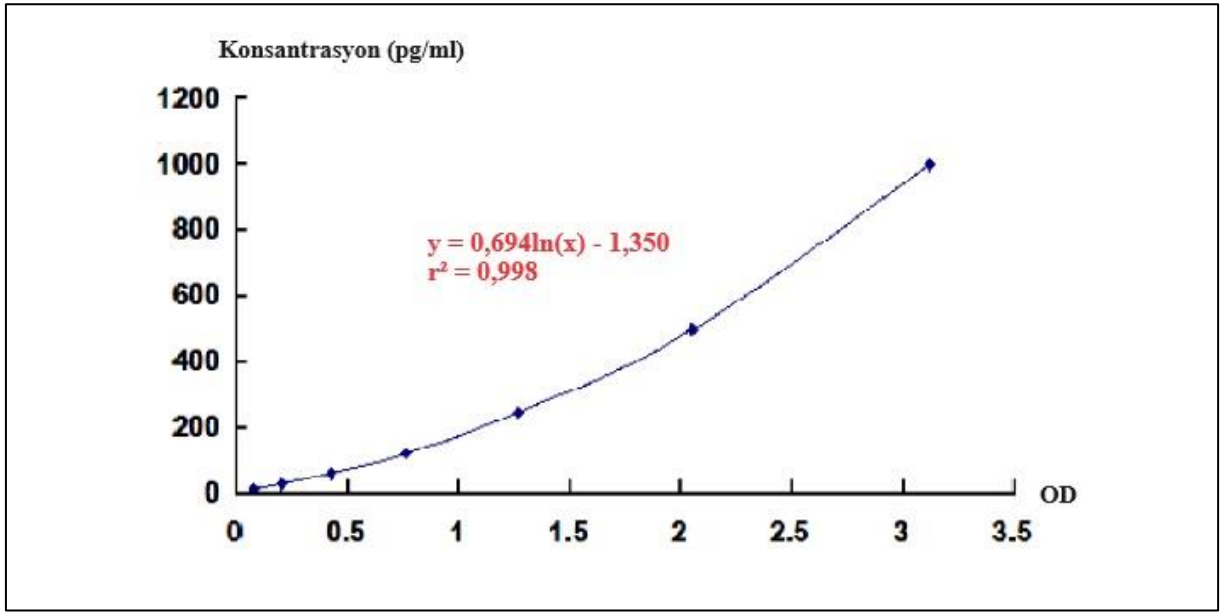
Deney sonucunda, elde edilen standart optik dansiteleri ve kitte açıklanan optik dansitelere karşılık gelen konsantrasyonlardan yararlanılarak NGAL standart grafiği çizilmiştir.



Şekil 5.1 NGAL standart grafiği.

5.4.5. Serum FGF23 Ölçüm Yöntemi

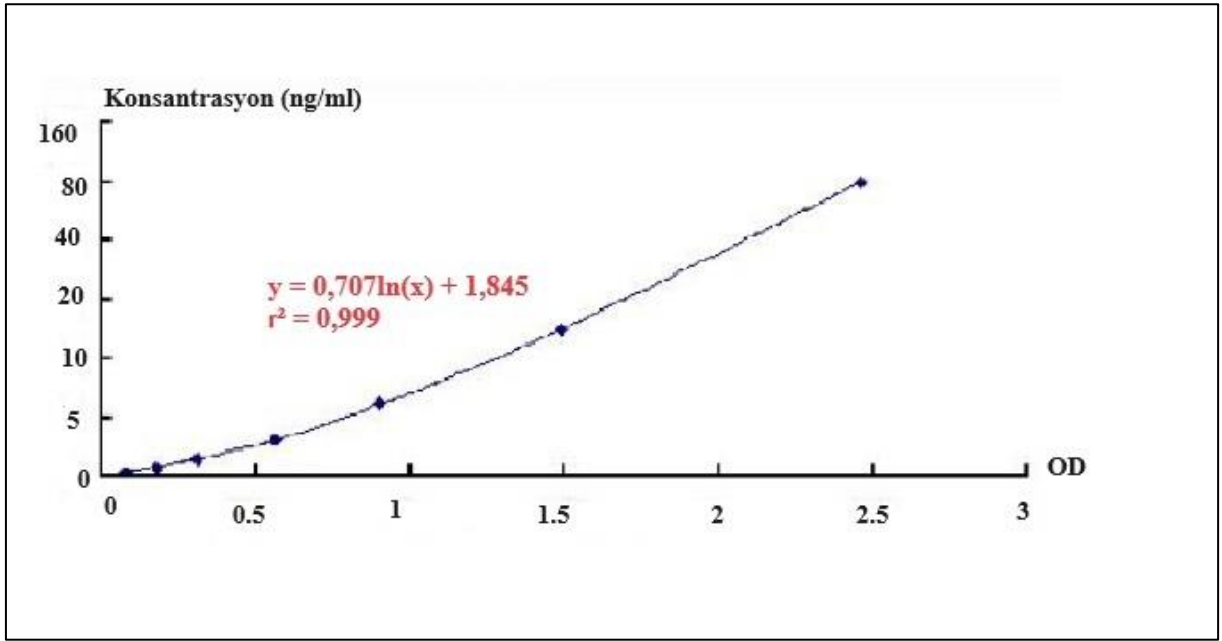
Human Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) ELISA Kit (Cloud-Clone Corp.) ile insan serumunda firma tarafından hazırlanan kit prospektusu ile uyumlu şekilde çalışılmıştır. Kite ait FGF23 saptama aralığı: 15.6-1000 pg/ml'dir. Kitin intra-assay (çalışma içi) varyasyon katsayısı (CV) <10; inter-assay (çalışmalar arası) varyasyon katsayısı (CV) <12'dir. Kit, insan serum örneklerinde FGF23 düzeyini kantitatif olarak ölçmek için sandviç enzim immünassay yöntemini analiz amacıyla kullanır. Kit içerisindeki plakada bulunan kuyucuklar, FGF23 monoklonal antikoru ile daha önceden kaplanmış halde hazır olarak bulunmaktadır. Standartlar seri dilüsyon yöntemi ile hazırlanır. Kuyucuklara hasta numuneleri ve standartlar, biotinle işaretlenmiş FGF23'e özgü antikorlar ile birlikte mikropłaka kuyucuklarına ilave edilir. Belirli bir inkübasyon süresinden sonra her bir kuyucuğa streptavidin-HRP ('Horse Radish' Peroksidaz) enzimi ilave edilir. Gerekli inkübasyon beklenir, renklendirici reaktifler ortama eklenir. Reaksiyon sonucunda FGF23, biyotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge avidin içeren kuyucukların renginde bir değişiklik meydana gelir. Oluşan renkli çözeltinin 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbans ile serumda saptanan FGF23 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunur. Deney sonucunda, elde edilen standart optik dansiteleri ve kitte açıklanan optik dansitelere karşılık gelen konsantrasyonlardan yararlanılarak FGF23 standart grafiği çizilmiştir.



Şekil 5.2 FGF23 standart grafiği.

5.4.6.Serum SCUBE-1 Ölçüm Yöntemi

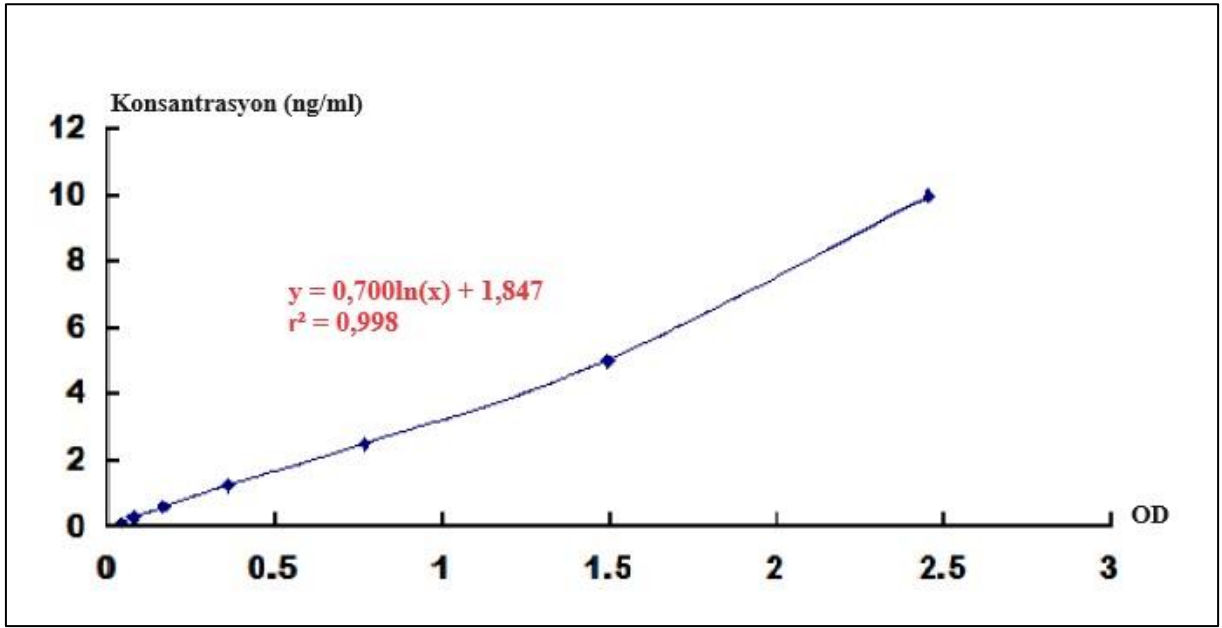
Human Signal Peptide, CUB Domain, EGF Like 1 (SCUBE-1) ELISA Kit (Sunredbio®) ile insan serumunda firma tarafından hazırlanan kit prospektusu ile uyumlu şekilde çalışılmıştır. Kite ait SCUBE-1 saptama aralığı: 1-300 ng/ml'dir. Kitin intra-assay (çalışma içi) varyasyon katsayısı (CV) $\leq 10\%$; inter-assay (çalışmalar arası) varyasyon katsayısı (CV) $\leq 12\%$dir. Kit, insan serum örneklerinde SCUBE-1 düzeyini kantitatif olarak ölçmek için sandviç enzim immünassay yöntemini analiz amacıyla kullanır. Kit içerisindeki plakada bulunan kuyucuklar, SCUBE-1 monoklonal antikoru ile daha önceden kaplanmış halde hazır olarak bulunmaktadır. Standartlar seri dilüsyon yöntemi ile hazırlanır. Kuyucuklara hasta numuneleri ve standartlar, biotinle işaretlenmiş SCUBE-1'e özgü antikorlar ile birlikte mikropilaya kuyucuklarına ilave edilir. Belirli bir inkübasyon süresinden sonra her bir kuyucuğa streptavidin-HRP ('Horse Radish' Peroksidaz) enzimi ilave edilir. Gerekli inkübasyon beklenir, renklendirici reaktifler ortama eklenir. Reaksiyon sonucunda SCUBE-1, biyotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge avidin içeren kuyucukların renginde bir değişiklik meydana gelir. Oluşan renkli çözeltinin 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbans ile serumda saptanan SCUBE-1 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunur. Deney sonucunda, elde edilen standart optik dansiteleri ve kitte açıklanan optik dansitelere karşılık gelen konsantrasyonlardan yararlanılarak SCUBE-1 standart grafiği çizilmiştir.



Şekil 5.3 SCUBE-1 standart grafiği.

5.4.7. Serum Sistatin C Ölçüm Yöntemi

Human Cystatin C (Sistatin C) ELISA Kit (Cloud-Clone Corp.) ile insan serumunda firma tarafından hazırlanan kit prospektusu ile uyumlu şekilde çalışılmıştır. Kite ait Sistatin C saptama aralığı: 0.156-10 ng/ml'dir. Kitin intra-assay (çalışma içi) varyasyon katsayısı (CV) <10%; inter-assay (çalışmalar arası) varyasyon katsayısı (CV) <12'dir. Kit, insan serum örneklerinde Sistatin C düzeyini kantitatif olarak ölçmek için sandviç enzim immünassay yöntemini analiz amacıyla kullanır. Kit içerisindeki plakada bulunan kuyucuklar, Sistatin C monoklonal antikor ile daha önceden kaplanmış halde hazır olarak bulunmaktadır. Standartlar seri dilüsyon yöntemi ile hazırlanır. Kuyucuklara hasta numuneleri ve standartlar, biotinle işaretlenmiş Sistatin C'ye özgü antikorlar ile birlikte mikropłaka kuyucuklarına ilave edilir. Belirli bir inkübasyon süresinden sonra her bir kuyucuğa streptavidin-HRP ('Horse Radish' Peroksidaz) enzimi ilave edilir. Gerekli inkübasyon beklenir, renklendirici reaktifler ortama eklenir. Reaksiyon sonucunda Sistatin C, biyotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge avidin içeren kuyucukların renginde bir değişiklik meydana gelir. Oluşan renkli çözeltinin 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbans ile serumda saptanan Sistatin C konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunur. Deney sonucunda, elde edilen standart optik dansiteleri ve kitte açıklanan optik dansitelere karşılık gelen konsantrasyonlardan yararlanılarak Sistatin C standart grafiği çizilmiştir.

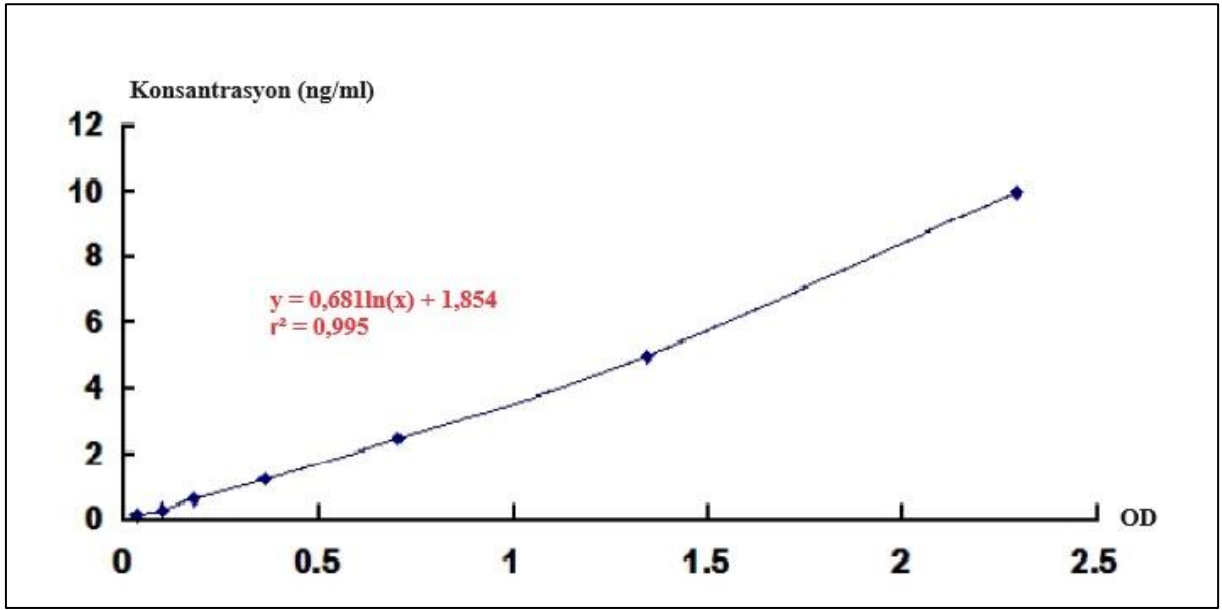


Şekil 5.4: Sistatin C standart grafiği.

5.4.8. Serum MMP-9 Ölçüm Yöntemi

Human Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) ELISA Kit (Cloud-Clone Corp.) ile insan serumunda firma tarafından hazırlanan kit prospektusu ile uyumlu şekilde çalışılmıştır. Kite ait MMP-9 saptama aralığı: 0.156-10 ng/ml'dir. Kitin intra-assay (çalışma içi) varyasyon katsayısı (CV) <10%; inter-assay (çalışmalar arası) varyasyon katsayısı (CV) <12'dir. Kit, insan serum örneklerinde MMP-9 düzeyini kantitatif olarak ölçmek için sandviç enzim immünassay yöntemini analiz amacıyla kullanır. Kit içerisindeki plakada bulunan kuyucuklar, MMP-9 monoklonal antikoru ile daha önceden kaplanmış halde hazır olarak bulunmaktadır. Standartlar seri dilüsyon yöntemi ile hazırlanır. Kuyucuklara hasta numuneleri ve standartlar, biotinle işaretlenmiş MMP-9'a özgü antikorlar ile birlikte mikropłaka kuyucuklarına ilave edilir. Belirli bir inkübasyon süresinden sonra her bir kuyucuğa streptavidin-HRP ('Horse Radish' Peroksidaz) enzimi ilave edilir. Gerekli inkübasyon beklenir, renklendirici reaktifler ortama eklenir. Reaksiyon sonucunda MMP-9, biyotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge avidin içeren kuyucukların renginde bir değişiklik meydana gelir. Oluşan renkli çözeltinin 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbans ile serumda saptanan MMP-9 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunur.

Deney sonucunda, elde edilen standart optik dansiteleri ve kitte açıklanan optik dansitelere karşılık gelen konsantrasyonlardan yararlanılarak MMP-9 standart grafiği çizilmiştir.



Şekil 5.5:MMP-9 standart grafiği.

5.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın sonuçlarının istatistiksel analizi 'SPSS 11.5 for Windows' yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler median (ortanca-25 ve 75 yüzdeler) ve normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma (SS) ile değerlendirildi. Homojen dağılım gösteren ve parametrik olan veriler için tek yönlü varyans analizi; parametrik dağılım göstermeyen veriler için Kruskal Wallis varyans analizi, ikili karşılaştırmalar için uygun post hoc testler kullanıldı. Korelasyon analizinde parametrik olan veriler için Pearson korelasyon analizi; parametrik olmayan veriler için Spearman korelasyon analizi kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. p değerinin 0,05'ten küçük olduğu sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 84 katılımcı; 28'i diyabet, 28'i prediyabet ve 28'i de sağlıklı kontrol grubu olmak üzere seçilmiştir. Katılımcılar sınıflandırılırken poliklinik takiplerinde yer alan özgeçmişlerinden çeşitli tanısal parametreler kullanılmıştır. Bunlar AKG, OGTT ve HbA1c değerleridir. AKG>126 mg/dl, OGTT'de 2. saat kan glukoz düzeyi >200 mg/dl ve HbA1c düzeyi >6.5 mmol/mol durumlarından birini veya daha fazlasını karşılayan katılımcılar diyabet grubuna dâhil edilmiştir. AKG 100-126 mg/dl, OGTT'de 2. saat kan glukoz düzeyi 140-200 mg/dl ve HbA1c düzeyi 5.7-6.4 mmol/mol kriterlerinden birini veya daha fazlasını karşılayan katılımcılar prediyabet grubuna dâhil edilmiştir. AKG< 100 mg/dl, OGTT'de 2. saat kan glukoz düzeyi <140 mg/dl ve HbA1c düzeyi <5.7 mmol/mol durumlarını karşılayan ve dışlama kriterlerine sahip olmayanlar ise sağlıklı kontrol grubuna dâhil edilmiştir.

Çalışmada yer alan grupların demografik özelliklerine baktığımızda; diyabet grubunda 18 kadın, 10 erkek, prediyabet grubunda 18 erkek 10 kadın ve sağlıklı kontrol grubunda ise 14 kadın, 14 erkek katılımcı yer almaktadır. Diyabet grubundaki katılımcıların yaşlarının; 58,93 yaş ortalaması ve $\pm 9,09$ standart sapma değerine sahip olduğunu görmekteyiz. Diyabet grubunda yaşın ortanca değeri 58 iken minimum ve maksimum değerleri ise sırayla 38 ve 79'dur. Prediyabet grubunun yaş ortalaması 54,46 ve standart sapma değeri $\pm 11,23$ 'tür. Prediyabet grubunda yaşın ortanca değeri 56, minimum ve maksimum değerleri ise sırayla 28 ve 73'tür. Kontrol grubunda ise yaş ortalaması 38,71 ve yaşın standart sapma değeri

$\pm 12,5$ 'tir. Kontrol grubunda yaş ortanca değeri 33 ve yaşın minimum ve maksimum değerleri ise sırayla 25-65'tir. Gruplar arasında istatistiksel ilişkisi incelenen parametreler Tablo 6.1'de gösterilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmada AKG değerlerine baktığımızda, diyabet-prediyalet ve diyabet-kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu görmekteyiz ($p < 0.05$). Ancak prediabetes ve kontrol grubu arasında AKG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını görmekteyiz. Çalışmamızda yer alan bir diğer parametre ise lipid profilidir. Hastaların lipid profilinde trigliserid (TG), total kolesterol (TK), HDL-C ve LDL-C değerleri yer almaktadır. Trigliserid değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, diyabet ve prediabetes grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır; ancak diyabet-kontrol ve prediabetes-kontrol grupları incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Lipid profilindeki bir diğer parametre olan total kolesterol değerine baktığımızda diyabet ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olduğunu görmekteyiz ($p < 0.05$). HDL-C ve LDL-C değerleri incelendiğinde ise üç grup için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadı.

Çalışmada yer alan NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 parametreleri ile ilişkisi incelenen ve diyabetik nefropati tanı, takip ve prognoz tayininde kullanılan idrar albümin/kreatinin oranı istatistiksel olarak incelendiğinde diyabet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Diyabet-prediabetes ve prediabetes-kontrol grupları arasında ise sayısal değer olarak fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Serum NGAL ve sistatin C düzeyleri için yapılan istatistiksel incelemede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. FGF23 ve SCUBE-1 değerleri incelendiğinde, her iki parametre için de diyabet-kontrol ve prediabetes-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$); ancak diyabet-prediabetes grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmada yer alan bir diğer parametre olan serum MMP-9 düzeyleri için yapılan istatistiksel değerlendirmede ise diyabet-prediabetes, diyabet-kontrol, prediabetes-kontrol gruplarının tümü için istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışmada yer alan tüm parametrelerin gruplar arası karşılaştırma sonuçları detaylı biçimde Tablo 6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1: Çalışmaya katılan hasta gruplarına göre değerlendirilen parametrelerin incelenmesi

	Diyabet hastaları n=28 Ortanca (Min-maks)	Prediyabet hastaları n=28 Ortanca (Min-maks)	Kontrol grubu n=28 Ortanca (Min-maks)	İstatistiksel değerlendirme Kruskal Wallis testi
Yaş (yıl)	58(38-79)*	56(28-73)	33(25-65)**	p<0,05
AKG (mg/dl)[#]	152,71±46,03*	107,75±9,86 ^{&}	90,6±6,28	p<0,05 [#]
TG (mg/dl)	162 (61-557)*	137,5 (63-394)	93 (38-255)**	p<0,05
TK (mg/dl)	186,5(102-276)*	203,5(131-251)	166,5(80-235)	p<0,05
HDL-C (mg/dl)	45(27-71)	45,5(34-77)	47,5 (33-76)	p>0,05
LDL-C (mg/dl)	106,5(43-170)	122,5(54-183)	97(36-165)	p>0,05
Üriner Albümin/kreatinin oranı (mg/gr)	6,5 (0-346)*	4,5(0-57)	2(1-17)	p<0,05
NGAL (ng/ml)	8,42 (3,19-17,33)	7,31 (1,54-19,93)	7,77 (1,78-15,02)	p>0,05
FGF23 (pg/ml)	7,98(5,73-25,44)*	8,24 (5,56-12,28)	7,126(5,49-8,76)**	p<0,05
SCUBE-1 (ng/ml)	45,76(8,59-121,71)*	44,52 (11,29-133,98)	18,6(10,46-204,66)**	p<0,05
Sistatin C (ng/ml)	0,244(0,165-1,434)	0,22(0,140-0,562)	0,23 (0,171-0,407)	p>0,05
MMP-9 (ng/ml)	0,89 (0,37-3,41)*	0,55(0,11-1,59) ^{&}	0,41 (0,11-0,99)**	p<0,05

[#]Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiş ve tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

* Diyabet-kontrol p<0,05; ** Prediyabet-kontrol p<0,05; [&]Diyabet-prediyabet p<0,05

Tablo 6.2: Diyabet, prediyabet ve kontrol grubunda ölçülen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasının uygun post-hoc testler ile istatistiksel değerlendirilmesi

	Diyabet-Prediyabet	Diyabet– Kontrol	Prediyabet – Kontrol
Yaş	p=0,706	p=0,000	p=0,000
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	p=0,000	p=0,000	p=0,056
Trigliserid (mg/dl)	p=0,875	p=0,000	p=0,008
Total Kolesterol (mg/dl)	p=0,756	p=0,011	p=0,229
HDL-C (mg/dl)	p=0,874	p=0,219	p=0,465
LDL-C (mg/dl)	p=0,406	p=0,528	p=0,988
İdrar albümin/kreatinin oranı (mg/gr)	p=0,756	p=0,011	p=0,229
NGAL (ng/ml)	p=0,62	p=0,528	p=0,988
FGF23 (pg/ml)	p=1	p=0,046	p=0,01
SCUBE-1 (ng/ml)	p=1	p=0,025	p=0,003
Sistatin C (ng/ml)	p=0,166	p=0,119	p=0,985
MMP-9 (ng/ml)	p=0,014	p=0	p=0,009

p<0,05 olan sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 6.3 İdrar albümin/kreatinin oranı ile serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 belirteçlerinin korelasyonlarının incelenmesi

	İdrar albümin/kreatinin oranı	NGAL	FGF23	SCUBE-1	Sistatin C	MMP-9
İdrar albümin/kreatinin oranı		r=0,042 p=0,706	r=0,125 p=0,285	r=-0,035 p=0,749	r=0,091 p=0,409	r=0,114 p=0,3
NGAL			r=0,034 p=0,757	r=0,153∇ p=0,165	r=0,107 p=0,333	r=0,149 p=0,177
FGF23				r=0,12 p=0,275	r=0,095 p=0,392	r=0,139 p=0,207
SCUBE-1					r=0,065 p=0,558	r=0,185 p=0,091
Sistatin C						r=0,127 p=0,251

r: Korelasyon katsayısını göstermektedir.

Tablo 6.3’de İdrar albümin/kreatinin oranı ile serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, Sistatin C ve MMP-9 belirteçlerinin korelasyonları gösterilmektedir. İdrar albümin/kreatinin oranı ile bu parametrelerin ve her bir parametrenin kendi aralarındaki korelasyonun incelenmesinde homojen dağılım göstermedikleri için Spearman Korelasyon Analiz testi kullanılmıştır. ∇: Pearson testi kullanılmıştır.

Yapılan korelasyon analizi sonuçlarına göre idrar albümin/kreatinin oranı, serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, Sistatin C ve MMP-9 belirteçlerinin korelasyonları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

7. TARTIŞMA

Diyabet, kısmi ya da mutlak insülin eksikliği veya hedef dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, multisistemik tutulumu neden olan kan glukozu yüksekliği ile seyreden kronik bir metabolizma bozukluğudur (1). Diyabetes mellitus acil ve kronik komplikasyonları ile metabolik hastalıklar içerisinde çok önemli morbidite ve mortalite oranlarına sahip bir sağlık sorunudur. Ülkemizde yapılan TURDEP II çalışması sonuçlarında erişkin nüfusun %13,7'si diyabetes mellitus tanısı ile takip edilmektedir (4,5). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2022 yılı verilerine göre Türkiye'de 20-79 yaş aralığında 9.020.900 diyabet vakası bulunmaktadır (6).

Tüm diyabet vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında fizyopatolojik olarak öncelikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin reseptör düzeyinde fonksiyon defektine bağlı olarak hiperglisemi ile karakterize bir tablo olan diyabetin tanısında öncelikle kan glukozu kullanılmaktadır. Tanı kılavuzlarında AKG, OGTT ve HbA1c diyabet tanı aşamalarında kullanılan temel testlerdir (1,2). Diyabetin kan şekeri regülasyonu açısından takiplerinde günlük-öğünlere özgü açlık ve tokluk kan glukozu değerleri ile HbA1c önerilen ve en yaygın kullanılan biyokimyasal ölçüm yöntemleridir.

Diyabetin kronik süreçte pek çok komplikasyona sebep olduğu bilinmektedir. En genel sınıflandırma ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar daha çok aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı kapsayan grup olarak tanımlanabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar ise diyabetes mellitusun hiperglisemiye duyarlı dokularda yarattığı tahribat neticesinde meydana gelir (1,2,10,15,16).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından glomerül endotelinde hasar, bazal membran kalınlaşması, glomerüloskleroz ve podosit kaybı ile oluşturduğu diyabetik nefropati; sinsi başlangıçlı, ağır seyirli, böbrek yetmezliğine sekonder diğer mortal tablolara da neden olan ciddi bir tablodur (19,20,21,22). Diyabetik nefropati tanısında laboratuvar parametrelerinden tanı ve prognozu gösterebilecek tek bir test bulunmamaktadır. Bunun yanında mevcut testlerin de tanısal doğruluğu yeterli olsa da erken evre diyabet renal hasarda yetersiz olduğu gösterilmiştir (25,26,27,28). İdrar albümin/kreatinin oranı, mevcut testler içerisinde doğru tanı için kullanılabilir ve prognoz göstergesi olabilir ancak; henüz albüminüri saptanamayan erken evre diyabetik nefropatili hastalarda belirteç olarak kullanımı kısıtlıdır (26,27). Buna rağmen idrar

albümin/kreatinin oranı ve glomerüler filtrasyon hızı diyabetik nefropati gelişimi açısından tarama, tanı ve takip için en sık kullanılan belirteç konumundadırlar. Glomerüler filtrasyon hızının 30 ml/dk/1,73 m²'nin altına indiği son dönem böbrek yetmezliği hastalarında azalan değerlerle beraber morbidite ve mortalite artışı olduğu gösterilmiştir (106).

Erken aşamada albüminüriyi saptayabilmek açısından idrar albümin/kreatinin oranı tanı ve takiplerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda, diyabet hastalarındaki renal hasarı gösteren idrar albümin/kreatinin oranı ile NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 proteinlerinin ilişkisini inceledik. Bu parametrelerin hem açlık kan glukozu ile hem metabolik tabloyu gösteren serum lipid profili ile hem de esas olarak idrar albümin/kreatinin oranı ile birlikte kullanımlarına yönelik bir araştırma planlandı. Bu çalışmayı sınırlandıran husus mevcuttur. Çalışma için oluşturulan sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamasının diyabet ve prediyabet grubuna göre daha düşük olmasıdır. Bunun nedeni ise polikliniğe başvuran sağlıklı ve yandaş sistemik hastalığa sahip olmayan grubun yaş ortalamasının düşük olmasıdır. Yaşla beraber böbrek boyut ve fonksiyonlarındaki değişim göz önüne alındığında bu yaş farkı önemli olabilir (107). İlk tanımlandığı zamanlarda nötrofillerle ilişkilendirilen bir protein olan NGAL, günümüzde başta böbrek tübül epiteli de olmak üzere hasarlanan dokularda sentezlendiği bilinen lipokalin ailesine mensup bir moleküldür. NGAL'ın diyabetik böbrek hastalığı ile birlikte, birçok böbrek hastalığında da tanınan açıdan araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. NGAL ile akut böbrek hasarının ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bütet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NGAL düzeylerinin akut böbrek hasarında sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu göstermişlerdir (108). Bir başka çalışmada ise akut böbrek hasarında NGAL düzeyindeki dalgalanmanın hastalığın prognozunu göstermede anlamlı olabileceği öne sürülmüştür (109). NGAL'in akut böbrek hasarını öngörmesiyle ilgili yapılan bir başka çalışmada ise NGAL düzeylerinin hastalığın derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir (110).

Serum NGAL seviyeleri akut böbrek hasarı dışında birçok böbrek patolojisinde de yükselebilmektedir. Zhang ve arkadaşları hipertansiyon ilişkili böbrek hasarında yaptıkları çalışmada böbrek hasarının erken tanınması ve önlenmesi için NGAL seviye tayininin anlamlı olabileceğini saptamışlardır (111). Renovasküler hipertansiyonla ilgili yapılan bir diğer çalışmada ise renovasküler hipertansiyonu olan hastalarda hem serum hem de idrar NGAL seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (112). NGAL düzeyi ile diyabetik nefropatinin ilişkisinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. 2012 yılında Lacquaniti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diyabet tanılı normoalbuminürik hastalarda

NGAL düzeylerinin sağlıklı kişilere göre serum değerlerinin anlamlı düzeyde yükseldiği gösterilmiştir (113). Yapılan bir başka çalışmada ise diyabet hastası olan çocuk ve genç erişkinlerde diyabetik nefropatinin erken belirteci olarak NGAL düzeyleri araştırılmış, normoalbuminürik hastaların serumlarında ölçülen NGAL düzeylerinin hastalığın öngörülmesinde oldukça anlamlı olabileceği gösterilmiştir (114). Bolignano ve arkadaşları tarafından yapılan kan basıncı ve nefropati ilişkisini de değerlendirdikleri bir diğer çalışmada diyabet hastalarında NGAL düzeylerinin diyabet tanılı normoalbuminürik hastalarda sağlıklı kişilere göre hem serum hem de idrarda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (115). NGAL düzeylerinin serum değerlerinin yanında idrarda ölçülmesi de literatürdeki çalışmalarda kendine yer bulmuştur. Normoalbuminürik hastaların idrar örneklerinin incelendiği bir çalışmada diyabet tanılı hastaların idrar NGAL düzeylerinin sağlıklı kişilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ortaya konmuştur (116). Diyabetik nefropatide bir idrar biyobelirteci olarak NGAL'in araştırıldığı bir diğer çalışmada ise erken evredeki tip 2 DM hastalarının idrar örneklerinde NGAL seviyelerinin sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (117). Çalışmamızda da yer alan henüz diyabet aşamasına geçmemiş ve prediyabet olarak nitelendirilen grup da diyabetik nefropati gelişimi açısından risk grubu olarak kabul edilebilir (1,2). Prediyabet tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada idrar NGAL düzeylerinin nefropati açısından erken bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (118). Duan ve arkadaşlarının diyabetik nefropatide ayırıcı tanı ve hastalığın ilerleyişini inceledikleri bir başka çalışmada ise diyabet dışı böbrek hastalığı olan bir gruba karşılaştırıldığında diyabetik nefropatililerde anlamlı derecede yüksek idrar NGAL düzeyi saptanmıştır (119).

Çalışmamızda serum NGAL düzeyleri diyabet, prediyabet ve sağlıklı kontrol grubu arasında değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı. Yapılan korelasyon çalışmasında da idrar albumin/kreatinin oranı ve diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon sonucuna ulaşılamadı. Yapılan çalışmalar ışığında daha geniş bir çalışma grubu ile serum ve idrar NGAL düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösterebilecek yeni çalışmalar gerekmektedir.

FGF23, kalsiyum, fosfor ve D vitamini metabolizmasında önemli bir rol üstlenmiş olan protein yapılı bir moleküldür (87,88). Net etkisini böbrekten fosfat atılımını artırarak göstermektedir (120). Diyabetik nefropati, diğer kronik böbrek hastalıklarında olduğu gibi D vitamini ve parathormon metabolizmasını etkilemektedir (121).

Kronik böbrek hastalığı tablosunda parathormon düzeyi yükselmekte ve böbrek proksimal tübül hücreleri üzerinden fosfat atılımını artırmaktadır. Aynı şekilde benzer etki

mekanizmasına sahip olan FGF23 de böbrekten fosfat atılımını artırıcı etkiye neden olduğu için diyabetik nefropatide bir biyobelirteç olabileceği araştırma konusu olarak gündeme gelmiştir. Kronik böbrek hastalığı ve FGF23 üzerine yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığı progresyonuyla serum FGF23 düzeyinin anlamlı bir ilişkisi olabileceği ve ayrıca kronik böbrek yetmezliği ile takip edilen hastalardan FGF23 düzeyi yüksek olanların kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (90).

Lundberg ve arkadaşlarının kronik böbrek yetmezliğine neden olabilen IgA nefropatisi tablosunda, albüminüri ve FGF23 düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarında; albüminüri ve FGF23 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (122).

Normoalbuminüri olan hastalarda serum FGF21 ve FGF23 düzeylerinin diyabetik nefropatinin gidişatını gösterilmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada FGF21 ve FGF23 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek seyrettiği ve hastalığın gidişatı ile pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir (123). FGF23'ün diyabetik nefropatide rolünü göstermek üzere farelerde kurgulanan bir başka çalışmada diyabetik nefropatili farelerde FGF23 düzeyinin tübül hasarı azaltmak için tübül epitelinden salınarak bölgedeki fibrozis ve inflamasyona karşı yanıt geliştiriyor olabileceği ve hasarın ilerleyişi ile serumdaki FGF23 düzeyinin korele olduğu gösterilmiştir (92). FGF23 düzeyinin, tip 2 DM ilişkili kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen kalp hastalığına sahip hastaların da incelendiği bir çalışmada, FGF23 düzeyleri kalp hastalığı gelişenlerde daha yüksek seviyede saptanmıştır (124). Yapılan bir başka çalışmada makrovasküler hastalığı olan ve olmayan tip 2 DM hastalarında serum FGF23 düzeyleri değerlendirilmiş ve anlamlı bir farka ulaşılamamıştır (125). Bu da diyabetin kronik komplikasyonlarından olan makrovasküler ve mikrovasküler hastalıkların gelişimini ve seyrini belirlemede FGF23 düzeylerinin daha çok mikrovasküler komplikasyon gelişen hastalarda anlamlı olabileceği şeklinde yorumlanabilir. FGF23'ün diyabetin böbrekteki olumsuz etkileriyle ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada ise; inflamasyon, renal tübül hasarı, artmış fosfat düzeyleri, kemik yıkımının artışı ve insülin direnci gibi birçok fizyopatolojik süreçte FGF23 düzeyindeki değişimin rol aldığı gösterilmiştir (126). Yapılan hayvan modeli bir çalışmada FGF23 molekülüne karşı geliştirilen anti FGF23 antikoru ile tedavi edilen hayvanlarda tedavinin mikrovasküler, makrovasküler ve kemik metabolizması üzerine olumlu etkileri izlenmiştir (127). Bu da diyabetik nefropati tedavisinde kullanılan RAAS inhibitörü ilaçlara ek olarak FGF23 gibi bazı hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinin, hastalığın seyrinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bütün bunlar hastalığın başından itibaren takip edilen hastaların tanı, takip ve prognozunda FGF23'ün düzey

tayininin klinik olarak anlamlı sonuçlar verebileceğine, tedavi açısından yeni gelişmelerde FGF23'ün hedef olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda FGF23 düzeyleri için diyabet, prediyabet ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki ilişkiyi inceledik. Diyabet-prediyabet grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da; diyabet-kontrol ve prediyabet-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Yapılan korelasyon çalışmasında ise FGF23'ün idrar albümin/kreatinin oranı ve diğer parametreler olan NGAL, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 korele olmadığı sonucuna varılmıştır.

Her ne kadar korelasyon çalışmasında anlamlı sonuç olmasa da; kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark olması ve daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ışığında FGF23'ün gelecekteki daha geniş çaplı çalışmalar ile diyabetik nefropatinin bir biyobelirteci olup olamayacağının araştırılması gerektiği kanısına varılmıştır.

SCUBE-1, damar endotel hücrelerinde ve trombosit üzerinde bulunan membran bağımlı, salgılanabilen SCUBE protein ailesinin bir üyesidir. SCUBE-1, trombin trombositleri aktif hale getirdikten sonra hücre yüzeyine çıkar, çözünebilir hale gelir ve trombüs oluşumuna dâhil olur (93). Karakaş ve arkadaşları diyabetik nefropatili hastalarda albüminüri şiddetiyle SCUBE-1 seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemiş, diyabetik nefropatide serum SCUBE-1 seviyelerinin hastalığın seyri ile serumda arttığını göstermişlerdir (128). Karagüzel ve arkadaşlarının böbrek tümörü olan hastalarda yaptıkları çalışmada böbrek hasarı ile serum SCUBE-1 seviyesinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (129). Endotel hasarı ve tromboz ile ilişkisi bilinen bir molekül olan SCUBE-1'in renal kanseri olan hastalarda serumda seviyesinin yükselmesi böbrek hücrelerindeki hasarla ilişkisine işaret etmektedir. Bu da diyabetik nefropatili hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunu açıklayacak başka bir tablo olmadığı gösterildiğinde serum SCUBE-1 ölçümünün hastalıkla ilişkili olarak değerlendirilebileceğini düşündürür. Icel ve arkadaşları diyabetik retinopatili hastalarda serum SCUBE-1 seviyesinin retinopati gelişmeyen diyabet hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (95). Diyabetik retinopati ve nefropati ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının fizyopatolojisinde benzer mekanizmanın rol oynadığı göz önüne alındığında diyabetik nefropati ile SCUBE-1 arasındaki ilişkinin araştırılması klinik açıdan oldukça değerlidir. Literatürde ayrıca Turkmen ve arkadaşlarının rat modelinde iskemik inme sonrası SCUBE-1 düzeylerini incelediği bir çalışmada iskemi sonrası hasar ile SCUBE-1 düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (130). Yine benzer şekilde Turkmen ve arkadaşlarının rat

modelinde akut mezenter iskemi ile diğer oksidatif stres belirteçleri ve SCUBE-1 arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir başka çalışmada da SCUBE-1, diğer oksidatif stres belirteçleriyle pozitif korelasyon göstermiş ve tablonun ilerleyişiyle serum seviyelerinin arttığı saptanmıştır (131). Buna karşılık Ozmen ve arkadaşları akut miyokard infarktüsülü hastalarda (hem STEMI hem NSTEMI) SCUBE-1 düzeyi ile miyokard hasarı göstergesi olan troponin arasında korelasyon gösterememişler, bunun da SCUBE-1'in miyokard infarktüsünde belirteç olarak değerlendirilemeyeceği yönünde yorumlamışlardır (132).

Çalışmamızda serum SCUBE-1 seviyeleri açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada diyabet ve prediyabet arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Öte yandan diyabet-kontrol ve prediyabet-kontrol grupları kıyaslandığında diyabet ve prediyabetli grupta SCUBE-1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. SCUBE-1'in, idrar albümin/kreatinin oranı ile diğer parametreler olan serum NGAL, FGF23, sistatin C ve MMP-9 düzeyleri ile yapılan korelasyon çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Tüm bunlar göz önüne alındığında diyabetik nefropati açısından SCUBE-1 bir gösterge olabilir ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarında SCUBE-1'in yeri gelecekteki çalışmalarla daha da aydınlatılabilecektir.

Sistatin C, vücudumuzda tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen bir proteindir. Anabolik ve katabolik biyolojik süreçlerle oluşan sistatinC'nin vücuttan atılımının GFR'ye bağlı olduğu; bireysel değişkenlerin (yaş ve vücut ağırlığı) sistatin C değeri üzerinde belirleyici olmadığı literatürde gösterilmiştir (97). Menon ve arkadaşlarının 15 farklı merkezde yürüttüğü geniş kapsamlı bir çalışmada sistatin C düzeyinin özellikle evre 3 ve 4 KBH hastalarından hem tanı hem de izlem açısından serum kreatinin değeri ile hesaplanan GFR ile benzer duyarlılıkta olduğu saptanmıştır (133). Bunu destekleyecek şekilde Stevens ve arkadaşlarının serum kreatinin ile serum sistatin C seviyelerini kıyaslayarak GFR hesabı yapmaya çalıştığı araştırmalarında sistatin C'nin serum kreatinine göre vücut kas kütlesi, yaş vb. etkenlerden bağımsız daha hassas bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (134). Diyabetik nefropatinin ilerleyen döneminde GFR'nin bozulduğu bilindiğinden sistatin C, diyabetik nefropati açısından anlamlı bir biyobelirteç olabilir. Buna yönelik literatürde farklı özellikte çalışmalar mevcuttur. Shimizu ve arkadaşlarının diyabetik nefropatinin evrelerine göre serum kreatinin ve sistatin C seviyelerini kıyasladıkları çalışmalarında erken evrede sistatin C'nin serum kreatinin düzeyine göre daha sensitif ve spesifik olduğu saptanmıştır (135).

Wang ve arkadaşları; prospektif bir çalışmada diyabet tanısı aldığında serum sistatin C düzeyi yüksek olan hastalarda diyabetik nefropati gelişme riskinin daha yüksek olduğunu, diyabetik nefropatinin erken evrelerinde sistatin C yüksekliği olan hastaların da prognoz olarak daha kötü seyrettiğini göstermiştir (136). Başka bir çalışmada diyabetik nefropati için sistatin C'nin iyi bir belirteç olabilmesinin yanında serum sistatin C yüksekliği olan ancak renal tutulumu olmayan diyabet hastalarında kardiyovasküler olaylarda artış gösterilmiştir (137). Akpınar ve arkadaşlarının diyabetik nefropatinin tanısal parametreleri üzerine yaptıkları çalışmada GFR hesabı için sistatin C kullanmak kreatinin kullanılan formüle göre diyabetik nefropatide erken dönemde daha duyarlı olduğu saptanmıştır (138). Kim ve arkadaşlarının diyabetik nefropatisi olmayanlarda diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarıyla serum sistatin C düzeyinin arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, serum sistatin C düzeyi yüksek olup diyabetik nefropatisi bulunmayan hastalarda diyabetik retinopati ve koroner arter hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir (139). Chen ve arkadaşları diyabetik retinopatide sistatin C ve sitokin seviyelerini incelemiş, diyabetik retinopati gelişiminde sistatin C'nin erken tanı için bir belirteç olabileceğini saptamıştır (140).

Yalnızca serum değil, idrarda da sistatin C, özellikle renal disfonksiyonun çok önemli bir gösterge adayıdır. Buna yönelik yapılan bir çalışmada sepsiste gelişen akut böbrek hasarında prognozu belirlemek için yoğun bakım hastalarında idrar sistatin C düzeyleri ölçülmüş, yüksekliği ciddi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (141). Literatürde aynı zamanda diyabetik nefropatinin ilerleyişinde artan proteinürinin idrar sistatin C ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Kim ve arkadaşları, diyabetik nefropatili hastalarda prospektif olarak proteinüriyi takip ederken sistatin C düzeylerini de değerlendirmiş ve birbiriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (142). Yine bir başka çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda idrar sistatin C düzeyiyle albüminüri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (143).

Çalışmamızda sistatin C düzeyleri ile ilgili yapılan analizler sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İdrar albümin/kreatinin oranı ve çalışmamızda yer alan diğer parametreler olan NGAL, FGF23, SCUBE-1 ve MMP-9 ile korelasyon saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda gösterilemese de, literatürde çok sayıda çalışma hem serum hem de idrar sistatin C düzeylerinin potansiyel bir böbrek hasarı belirteci olduğunu, hatta diyabetik nefropati seyri için kullanılabileceğine işaret etmektedir. Yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar sonucunda hem serum hem de idrar sistatin C düzeylerinin diyabetik nefropati tanı, izlem ve prognozu için önemi gösterilebilir.

MMP-9, anjiyogenez, yara iyileşmesi, doku yeniden yapılandırılması ve embriyonik gelişim gibi fizyolojik süreçlerde rol oynayan önemli enzimlerden birisidir. Bu süreçlerin aktif olduğu inflamasyon, malignite ve ateroskleroz gibi birçok patolojik durumun meydana gelmesinde görev almaktadırlar. Yapılan bir çalışmada rodentlerde inflamasyon oluşumunda lökositlerden salınan MMP-9'un doku hasarında çok aktif rolü olduğu gösterilmiştir (144). Liu ve arkadaşlarının diyabetin en makroskopik doku hasarı olan diyabetik ayak ülserinde yaptıkları bir çalışmada MMP-9 düzeyi ölçümünün diyabetik ayak ülseri gelişiminin önceden tahmininde kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu saptanmıştır (145). Buna ek olarak diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olan diyabetik retinopatinin fizyopatolojisinin ve efektörlerinin araştırıldığı bir çalışmada MMP-9'un erken evrede kapiller hücre apoptozuna neden olduğunu ve ileri evrede yeni damar oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (146). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının benzer biyokimyasal ve fizyopatolojik mekanizma ile gerçekleştiği göz önüne alınarak, MMP-9'un diyabetin renal hasarı ile ilişkili bir enzim olabileceği şüphe uyandırmış, literatürde buna yönelik yeterince yayın olmasa da üzerinde çalışılan popüler bir parametredir. Rysz ve arkadaşları MMP-9'un diyabetik nefropatideki doku hasarı sürecindeki rolünü göstermek için doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1) ile oranını hesapladıkları çalışmalarında, diyabetik nefropatili hastalarda dolaşımdaki MMP-9'un artarken TIMP-1'in azaldığını saptamışlardır (147). Qing-Hua ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları diyabetik nefropati modelinde MMP-9'un tablonun gelişiminde kritik rol oynarken, eş zamanlı olarak yüksek olabildiğini göstermişlerdir (148). MMP-9 bir enzim olduğundan, metilasyon spesifik polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan bir çalışmada gen promotor bölgesinin demetilasyonunun serumda MMP-9 proteininin ekspresyonunu artırarak, diyabetik nefropati açısından risk oluşturabileceği gösterilmiştir (149).

MMP-9 renal tübüler hasar sırasında bölgede aktif rol alan bir enzim olduğundan idrarda ölçümü de nefropati açısından fikir verebilir. Lauhio ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada diyabetik nefropatili hastalar ve kontrol grubunun idrarlarındaki MMP-9 düzeyleri karşılaştırılmış ve diyabetik nefropatili grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; bu da MMP-9 ve inhibitörlerini temel alan tedavilerin diyabetik nefropatide tedavi ajanı olmaya aday olabileceğini düşündürmüştür (150).

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz diyabet-prediabet, diyabet-kontrol ve prediabet-kontrol gruplarının serum MMP-9 değerleri karşılaştırıldığında her üç grubun kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ancak MMP-9 için idrar albümin/kreatinin

oranı ve çalışmada yer alan diğer parametrelerden olan NGAL, FGF23, SCUBE-1 ve sistatin C arasında korelasyon saptanamamıştır. Yine de diyabet ile prediyabet ve kontrol gruplarının MMP-9 değerleri arasındaki anlamlı fark bu belirtecin daha fazla aydınlatılmaya ihtiyaç duyduğuna bir gösterge kabul edilebilir. Günümüzde pek çok çalışmada özne olan MMP-9, daha geniş kapsamlı çalışmalarla diyabetik nefropatinin tanı, tedavi ve izlem sürecinde kendine yer bulabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular diyabetik nefropatinin tanısında, idrar albümin/kreatinin oranı yerine serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9'un kullanılabilmesi hipotezini desteklememektedir. Ancak MMP-9 için diyabet ve prediyabet ile kontrol grubu arasındaki artış yönündeki anlamlı fark kan glukozu disregülasyonu ile MMP-9 arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir. Bu çalışma, diyabetik nefropatide idrar albümin/kreatinin oranı yerine yeni bir biyobelirteç olarak serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 kullanımına yönelik yapılacak yeni çalışmalara ışık tutabilir. Aynı zamanda diyabet ile ilişkili diğer mikrovasküler komplikasyonların saptanmasında serum NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 üzerine çalışacak araştırmacılara fikir verebilir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Serum FGF23 ve SCUBE-1 düzeyleri diyabet-kontrol ve prediyabet-kontrol grupları arasında anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Ancak yapılan korelasyon çalışmalarında ise idrar albümin/kreatinin oranı ile bu parametreler arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu sonuçlar bu iki belirtecin diyabetik nefropati tanı, tedavi ve takip aşamalarında idrar albümin/kreatinin oranı ile ilişkisinin gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

2. Serum MMP-9 düzeyleri, diyabet grubunda diğer iki gruba göre ve prediyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Yapılan korelasyon çalışmalarında ise idrar albümin/kreatinin oranı ile bu parametreler arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Serum MMP-9 düzeyi yüksekliği ile kan glukozu disregülasyonu arasında bir ilişki olabileceği bu sonuçlarla söylenebilse de diyabetik nefropati tanı, tedavi ve takip süreçlerinde idrar albümin/kreatinin oranı yerine serum MMP-9 düzeyi kullanılması için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır.

3. Serum NGAL ve sistatin C düzeyleri açısından her üç grup için yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılammıştır. Her ne kadar daha önceki çalışmalarda renal fonksiyon bozukluğu tesbitinde anlamlı sonuçlar gözlenmiş olsa da bu çalışmanın sonucunda diyabetik nefropati tanı, tedavi ve takibinde idrar albümin/kreatinin oranı yerine bir belirteç olabilmeleri hipotezini desteklememektedir.

4. Yapılan gruplar arası karşılaştırmalar ve idrar albümin/kreatinin oranının NGAL, FGF23, SCUBE-1, sistatin C ve MMP-9 ile korelasyon test sonuçlarına göre bu parametrelerin diyabetik nefropati tanı, tedavi ve izlemindeki rolünün farklı çalışmalarla tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

5. Günümüzde diyabetik nefropatinin tanı ve takibinde önemli bir yer tutan idrar albümin/kreatinin oranının kullanılmaya devam edilmesinin klinik açıdan faydalı olduğu; diyabetik nefropati tanı, takip ve prognozunu belirleyecek yeni biyobelirteçlerin klinikte kullanılabilmesi için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

9.KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 2022; [İnternet], http://www.turkendokrin.org/files/file/DIYABET_TTK_web.pdf.
2. American Diabetes Association Standards of Care in Diabetes Guide. 2023; [İnternet], <http://ada.silverchair-cdn.com/standards-of-care-2023.pdf>.
3. Dünya Sağlık Örgütü World Health Statistics. 2022; [İnternet], <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323>.
4. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S ve ark. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey (TURDEP).Diabetes Care. 2002; 25:1551–1556.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag Gve ark. Twelve year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP II). European Journal of Epidemiology. 2013; 28:169–180.
6. International Diabetes Federation Europe Annual Report. 2022; [İnternet], <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/members/163-turkey.html>.
7. Pociot F, Lernmark A, Genetic Risk Factors for Type 1 Diabetes. The Lancet. 2016;387: 2331–39.
8. Forouhi NG, Wareham NJ, Epidemiology of Diabetes. Medicine. 2010; 38(11): 602-606.
9. Sarwar N, Gao P (The Emerging Risk Factors Collaboration), Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration And Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis Of 102 Prospective Studies. The Lancet. 2010;375: 2215–2222.
10. DeFronzo RA, Pathogenesis Of Type 2 Diabetes Mellitus. Medical Clinics of North America. 2004; 88:787-835.
11. Kennedy L.The Role Of Incretin-Based Therapies in Treating Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2009;76(12):1-47.
12. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut Microbiota Influence In Type 2 Diabetes Mellitus.Gut Pathogens. 2021; 13:50.
13. Westphal SA, Obesity, Abdominal Obesity, and Insulin Resistance. Clinical Cornerstone. 2008; 9(1):23–31.
14. Thanabalasingham G, Owen KR, Diagnosis And Management of Maturity Onset Diabetes of The Young (MODY).British Medical Association Journal. 2011; 343: 44-60.
15. Skyler JS, Effects of Glycemic Control on Diabetes Complications and on the Prevention of Diabetes. Clinical Diabetes. 2004;22(4):162–166.
16. Fowler MJ, Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clinical Diabetes. 2011; 29(3):116-122.
17. Bornfeldt KE, Uncomplicating the Macrovascular Complications of Diabetes: The 2014 Edwin Bierman Award Lecture. Diabetes. 2015; 64(8):2689-2697.
18. Aronson D, Edelman ER, Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. Cardiology Clinics. 2014;32(3):439-455.
19. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2021; 50(3):431-455.

20. Atasoy A, Atay A, Ahabab S, Hanedar M, Yenigün M. Diyabetik Nefropati'ye Genel Bir Bakış. Haseki Tıp Bülteni. 2014; 13(2):77-84.
21. Van Dijk C, Beri T, Pathogenesis of diabetic nephropathy. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2004; 5(3):237-248.
22. Zeeuw D, Albuminuria: A Target for Treatment of Type 2 Diabetic Nephropathy. Seminars in Nephrology. 2007; 27(2):172-181.
23. Grace BS, Clayton P, McDonald SP, Increases In Renal Replacement Therapy In Australia And New Zealand: Understanding Trends In Diabetic Nephropathy. Nephrology. 2012; 17(1):76-84.
24. Ritz E, Zeng XX, Rychlik I, Clinical Manifestation and Natural History of Diabetic Nephropathy. Diabetes and the Kidney. 2011; 170:19-27.
25. Currie G, McKay G, Delles C, Biomarkers In Diabetic Nephropathy: Present And Future. World Journal of Diabetes. 2014; 5(6):763-776.
26. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen BA, Christiansen JS, Andersen AR. Early Detection of Patients at Risk of Developing Diabetic Nephropathy. A Longitudinal Study Of Urinary Albumin Excretion. Acta Endocrinologica. 1982; 100(4):550-555.
27. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M, The Need For Early Predictors Of Diabetic Nephropathy Risk: Is Albumin Excretion Rate Sufficient. Diabetes. 2000; 49(9):1399-1408.
28. Babazono T, Nyumura I, Toya K, Hayashi T, Ohta M, Suzuki K ve ark. Higher Levels of Urinary Albumin Excretion Within the Normal Range Predict Faster Decline in Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients. Diabetes Care. 2009; 32(8):1518-1520.
29. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androudsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in The History of Diabetes Mellitus: The Main Contributors. World Journal of Diabetes. 2016; 7(1):1-7.
30. Tattersall RB, The History of Diabetes Mellitus. Textbook of Diabetes. 2016; 1-22.
31. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. Frontiers in Endocrinology. 2018; 9(613):1-8.
32. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 10 th Edition. 2021; [İnternet], <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
33. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Kaabi JA. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. Journal of Epidemiology and Global Health. 2020;10(1):107-111.
34. Geçmişten Geleceğe Diyabetes Mellitus. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2015; [İnternet], <https://file.temd.org.tr/Gecmisten-Gelecege-Diyabetes-mellitus.pdf>.
35. Alberti KGMM, Zimmet PZ and WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine. 1998; 15: 539–553.
36. Valdez R, Detecting Undiagnosed Type 2 Diabetes: Family History as a Risk Factor and Screening Tool. Journal of Diabetes Science and Technology. 2009; 3(4):722-726.
37. Assmann G, Schulte H, The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study: Prevalance of Hyperlipidemia in Persons With Hypertension and/or Diabetes Mellitus and The Relationship to Coronary Heart Disease. American Heart Journal. 1988; 116:1713.

38. Henderson DC, Atypical Antipsychotic–Induced Diabetes Mellitus, How Strong is the Evidence?. *CNS Drugs*. 2002; 16(2):77-89.
39. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient Survival After Renal Transplantation: IV Impact Of Post-Transplant Diabetes. *Kidney International*. 2002; 62: 1440–1446.
40. Schwartz PEH, Li J, Reimann M, Schutte E, Bergmann A, Hanefeld Mve ark. The Finnish Diabetes Risk Score Is Associated With Insulin Resistance and Progression Towards Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94(3): 920–926.
41. Bayrak G, Çolak R, Diyabet Tedavisinde Hasta Eğitimi. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*. 2012; 29:7-11.
42. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Suwaidi JA, Khalil CA. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Bio Med Research International*. 2017; 2017:1-9.
43. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik Nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004; 35:12-17.
44. He Z, King GL. Microvascular Complications Of Diabetes. *Endocrinology And Metabolism Clinics of North America*. 2004; 33:215-38.
45. Panzer C, Brieke A, Ruderman N. Prevention Of Type 2 Diabetes And Its Macrovascular Complications: Whom, When, And How Should We Treat?. *Current Opinion in Endocrinology And Diabetes*. 2003; 10:229-36.
46. Altun BU, Poliklinikte Diyabet Hasta Takibi. *Trakya Universitesi Tıp Fakultesi Dergisi*. 2010; 27(1):19-25.
47. İnan S, Diyabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15(2):207-217.
48. Bresnick GH, Diabetic Macular Edema, A Review. *Ophthalmology*. 1986; 93(7):989-997.
49. Terzi M, Cengiz N, Onar MK, Diyabetik Nöropati. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*. 2004; 21(1): 39–49.
50. Said G, Diabetic Neuropathy: on updata. *Journal of Neurology*. 1996; 243: 431–440.
51. Yetkin DÖ, Diyabetik Ayak. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*. 2019; 7(3):6-10.
52. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA, Preventing Foot Ulcers İn Patients With Diabetes. *JAMA*. 2005; 293(2):217- 228.
53. Fioretto P, Vestra MD, Saller A, Mauer M. Renal Structure İn Type 2 Diabetic Patients With Microalbuminuria. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. 2000; 19:225-236.
54. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 20th Edition. Mc Graw Hill. New York, 2022.
55. Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, Russo LM, Disease-Dependent Mechanisms Of Albuminuria. *American Journal of Renal Physiology*. 2008; 295: 1589-1600.
56. Slyne J, Slattey C, McMorrow T, Ryan MP, New Developments Concerning The Proximal Tubule İn Diabetic Nephropathy: İn Vitro Models And Mechanisms. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30:60-67.
57. Vinod PB, Pathophysiology Of Diabetic Nephropathy. *Clinical Queries: Nephrology*. 2012; 1(2):121-126.

58. Lim KHA. Diabetic Nephropathy – Complications And Treatment. *International Journal Of Nephrology And Renovascular Disease*. 2014; 7:361-381.
59. Hernandez LF, Eguchi N, Whaley D, Alexander M, Tantisattamo E, Ichii H. Anti-Oxidative Therapy in Diabetic Nephropathy. *Frontiers in Bioscience*. 2022; 14(2):14-23.
60. Schleicher ED, Weigert C. Role Of The Hexosamine Biosynthetic Pathway İn Diabetic Nephropathy. *Kidney International*. 2000; 58(77):13-18.
61. Noh H, King GL. The Role Of Protein Kinase C Activation İn Diabetic Nephropathy. *Kidney International*. 2007; 72:49-53.
62. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline For Diabetes Management In Chronic Kidney Disease. 2022; [Internet], [https://kdigo.org/ KDIGO-2022-Clinical-Practice-Diabetes-Management-in-CKD.pdf](https://kdigo.org/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Diabetes-Management-in-CKD.pdf).
63. Olsen S, Mogensen CE. How Often is NIDDM Complicated With Non-Diabetic Renal Disease ?. An Analysis of Renal Biopsies and The Literature. *Diabetologia* 1996; 39:1638-1645.
64. Robbins and Kumar, *Temel Patoloji*. 10.Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri. Ankara. 2020; 13:517-550.
65. Buren PNV, Toto R, Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanisms and Management. *Advances in Chronic Kidney Diseases*. 2011; 18(1):28-41.
66. Lewis EJ, Lewis JB, Treatment Of Diabetic Nephropathy With Angiotensin II Receptor Antagonist. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2003; 7:1-8.
67. Moravejolahkami AR, Kermani MAH, Zehi ZB, Mirenayat SMS, Mansourian M. The Effect of Probiotics on Lipid Profile & Anthropometric Indices in Diabetic Nephropathy; A Systematic Review And Meta-Analysis Of Clinical Trials. *Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2021; 20(1):893-904.
68. Chen H, Li X, Yue R, Ren X, Zhang X, Ni A. The Effects of Diabetes Mellitus And Diabetic Nephropathy on Bone And Mineral Metabolism in T2DM Patients. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 2013; 100(2):272-276.
69. Kocabaş RN, Başol G, Proteinüri ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2006; 4(3): 133-145.
70. Remuzzi G, Bertani T, Pathophysiology of Progressive Nephropathies. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339: 1448-1456.
71. Rifai N, Horvath AR, Wittwer C, *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 6th Edition, Elsevier Saunders Publishing, Missouri USA.2018, 3:373-479.
72. Guh JY, Proteinuria Versus Albuminuria in Chronic Kidney Disease. *Nephrology*. 2010; 15:53–56.
73. Narayanan S, Appleton HD, Creatinine: A Review. *Clinical Chemistry*. 1980; 26(8): 1119-1126.
74. Karalliedde J, Viberti G, Microalbuminuria and Cardiovascular Risk. *American Journal of Hypertension*. 2004; 17:986–993.
75. Altınışık M, Karbonhidrat Metabolizması Bozukluklarına Biyokimyasal Yaklaşım. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010; 11(1):51-59.
76. Ying C, Zhou X, Chang Z, Ling H, Cheng X, Li W. Blood Glucose Fluctuation Accelerates Renal Injury İnvolved to Inhibit The AKT Signaling Pathway in Diabetic Rats. *Endocrine*.2016; 53(1):81-96.

77. Nosadini R, Tonolo G, Relationship Between Blood Glucose Control, Pathogenesis And Progression of Diabetic Nephropathy. *Journal of The American Society of Nephrology*. 2004; 15:1-5.
78. Kamstrup PR, Lipoprotein (a) and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2021; 67(1):154–166.
79. Palazhy S, Viswanathan V, Lipid Abnormalities in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Overt Nephropathy. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2017; 41(2):128-134.
80. Flower DR, The Lipocalin Protein Family: Structure And Function. *Biochemical Journal* . 1996; 318:1-14.
81. Altekin E, Kenesarı Y. Potansiyel Tanısal Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2013; 11(1):37-41.
82. Ronco C, Biomarkers For Acute Kidney Injury: Is NGAL Ready For Clinical Use ?. *Critical Care*. 2014; 18:680-682.
83. Yuen PST, Jo SK, Holly MK, Hu X, Star RA. Ischemic and Nephrotoxic Acute Renal Failure Are Distinguished By Their Broad Transcriptomic Responses. *Physiological Genomics*. 2006; 25: 375–386.
84. Nasioudis D, Witkin SS, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Innate Immune Responses to Bacterial Infections. *Medical Microbiology and Immunology*. 2015; 204(4):471-479.
85. Roudkenar MH, Halabian R, Bahmani P, Roushanhed AM, Kuwahara Y, Fukumoto. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A New Antioxidant That Exerts Its Cytoprotective Effect Independent on Heme Oxygenase-1. *Free Radical Research*. 2011; 45(7):810–819.
86. Patel ML, Sachan R, Misra R, Kamal R, Shyam R, Sachan P. Prognostic Significance of Urinary NGAL in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology and RenovascularDisease*. 2015; 8:139-144.
87. Kurpas A, Supel K, Idzikowska K, Zielinska M. FGF23:A Review of Its Role in Mineral Metabolism and Renal and Cardiovascular Disease. *Disease Markers*. 2021; 2021:1-12.
88. Christov M, FGF23 in Acute Kidney Injury. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2014; 23(4):340-345.
89. Christov M, Waikar SS, Pereira RC, Havasi A, Leaf DE, Goltzman Dve ark. Plasma FGF23 Levels Increase Rapidly After Acute Kidney Injury. *Kidney International*. 2013; 84:776-785.
90. Isakova T, Cai X, Lee J, Xie D, Wang X, Mehta Rve ark. Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD. *Journal of American Society of Nephrology*. 2018; 29: 579–590.
91. Batra J, Buttar RS, Kaur P, Kreimerman J, Melamed ML. FGF-23 and Cardiovascular Disease: Review of Literature. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2016; 23(6):423–429.
92. Zhang X, Guo K, Xia F, Zhao X, Huang Z, Niu J. FGF23 C-tail Improves Diabetic Nephropathy by Attenuating Renal Fibrosis and Inflammation. *BMC Biotechnology*. 2018; 18:33-41.
93. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Chen YL, Cheng CJve ark. Localization and Characterization of A Novel Secreted Protein SCUBE-1 in Human Platelets. *Cardiovascular Research*. 2006; 71:486-495.

94. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB ve ark. Plasma Concentration of SCUBE1, A Novel Platelet Protein, Is Elevated in Patients with Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51(22):2173-2180.
95. Icel E, Icel A, Mertoglu C, Tasli NG, Karakurt Y, Ucak T ve ark. Serum SCUBE-1 Levels in Patients with Diabetic Retinopathy. *International Ophthalmology*. 2019;40(4):859-865.
96. Bingöl U, Demir AK, Kutlutürk F, Özmen ZC, Demir O. Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum SCUBE-1 Değerinin Mikrovasküler Komplikasyonlar ile İlişkinin İncelenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal Cardiovascular Sciences*. 2017; 29(3):74-81.
97. Filler G, Bökenkamp A, Hoffmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C As A Marker of GFR-History, Indications, and Future Research. *Clinical Biochemistry*. 2005; 38(1):1-8.
98. Pınarcık H, Aktürk Z, Pınarcık G, Akın F, Dülger Ş, Durmuş B. Diabetik Hastalarda Glomeruler Filtrasyon Hızının Bir Göstergesi Olarak Serum Sistatin-C Seviyelerinin Ölçümü. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2000; 7(1):13-17.
99. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok YJ, Song SH, Kim SS ve ark. Cystatin C As An Early Biomarker of Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Korean Medical Science*. 2011; 26: 258-263.
100. Elsayed MS, Badawy AE, Ahmed A, Omar R, Mohamed A. Serum Cystatin C As An Indicator for Early Detection of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018; 13(1):374-381.
101. Liao X, Zhu Y, Xue C. Diagnostic Value of Serum Cystatin C for Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2022; 22:149-160.
102. Rundhaug JE. Matrix Metalloproteinases and Angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2005; 9:267-285.
103. Tashiro K, Koyanagi I, Ohara I, Ito T, Saitoh A, Horikoshi S ve ark. Levels of Urinary Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Renal Injuries in Patients With Type 2 Diabetic Nephropathy. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2004; 18(3):206-210.
104. Li SY, Huang PH, Yang AH, Tarn DC, Yang WC, Lin CC ve ark. Matrix Metalloproteinase-9 Deficiency Attenuates Diabetic Nephropathy By Modulation of Podocyte Functions And Dedifferentiation. *Kidney International*. 2014; 86:358-369.
105. Van der Zijl NJ, Hanemaaijer J, Tushuizen ME. Urinary Matrix Metalloproteinase-8 And -9 Activities in Type 2 Diabetic Subjects: A Marker of İncipient Diabetic Nephropathy ?. *Clinical Biochemistry*. 2010; 43:635-639.
106. Susantitaphong P, Altamimi S, Askhar M, Balk EM, Stel VS, Wright S ve ark. GFR at Initiation of Dialysis and Mortality in CKD: A Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012; 59(6):829-840.
107. Meyer BR. Renal Function in Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989; 37(8):791-800.
108. Büğet Mİ, Özkilitçi E, Küçükgergin C, Seçkin Ş, Küçükay S, Yenigün Y ve ark. Akut Böbrek Yetmezliğinde Erken Tanı: Nötrofil Gelatinoz İlişkili Lipokain (NGAL), Kidney Injury molekül-1 (KİM-1) ve Interlokin-18 (IL-18), Sistatin C. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2014;12: 94-100.
109. Bellomo R, Martensson J. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purification*. 2014; 37:304-310.

110. Fielitz AH, Bellemo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G ve ark. The Predictive Performance of Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Increases With Grade of Acute Kidney Injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 24:3349-3354.
111. Zhang C, Zhang DD, Feng YM, Huang ZQ, Xie YB, Zhou J ve ark. Relationship Between Morning Peak Phenomenon and Early Renal Injury NGAL in H-Type Hypertension. *Blood Pressure*. 2022; 31(1):200-206.
112. Eirin A, Gloviczki ML, Tang H, Rule AD, Woollard JR, Lerman A ve ark. Chronic Renovascular Hypertension Is Associated With Elevated Levels of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012; 27:4153-4161.
113. Lacquaniti A, Donato V, Pintaudi B, Di Vieste G, Chirico V, Buemi A ve ark. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetologica*. 2012; 50(6):935-942.
114. Marketou NP, Margeli A, Papassotiriou J, Chrousos GP, Gantenbein CK, Wahlberg J. NGAL As An Early Predictive Marker of Diabetic Nephropathy in Children And Young Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*. 2017; 2017:1-8.
115. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolina G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G ve ark. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin As An Early Biomarker of Nephropathy in Diabetic Patients. *Kidney Blood Pressure Research*. 2009; 32:91-98.
116. Fiseha T, Tamir Z, Urinary Markers of Tubular Injury in Early Diabetic Nephropathy. *International Journal of Nephrology*. 2016; 2016:1-10.
117. Fiseha T, Urinary Biomarkers for Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Fiseha Biomarker Research*. 2015; 3:16-22.
118. Garg V, Kumar M, Mahapatra HS, Chitkara A, Gadpayle AK, Sekhar V. Novel Urinary Biomarkers in Prediabetic Nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015; 19:895-900.
119. Duan S, Chen J, Wu L, Nie G, Sun L, Zhang C ve ark. Assessment of Urinary NGAL For Differential Diagnosis And Progression of Diabetic Kidney Disease. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2020; 34(10):1-8.
120. Ho BB, Bergwitz C. FGF23 Signalling and Physiology. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2021; 66(2):23-32.
121. Chokhandre MK, Mahmoud MI, Hakami T, Jafer M, Inamdar AS. Vitamin D & Its Analogues in Type 2 Diabetic Nephropathy: A Systematic Review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2015; 14:58-67.
122. Lundberg S, Qureshi AR, Olivecrona S, Gunnarsson I, Jacobson SH, Larsson TE. FGF23, Albuminuria, and Disease Progression in Patients with Chronic IgA Nephropathy. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*. 2012; 7(5):727-734.
123. El-Saeed AM, El-Mohasseb GF. Circulating Fibroblast Growth Factors 21 and 23 As Biomarkers of Progression in Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes With Normoalbuminuria. *The Egyptian Journal of Immunology*. 2017; 24(2):93-99.
124. Siva AP, Mendes F, Carias E, Gonçalves RB, Fragoso A, Dias C ve ark. Plasmatic Klotho and FGF23 Levels as Biomarkers of CKD-Associated Cardiac Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Internal Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(7):1536-1548.
125. Van Ark J, Hammes HP, Van Dijk CRF, Lexis CPH, Van Der Horst ICC, Zeebregts CJ ve ark. Circulating Alpha-Klotho Levels Are Not Disturbed in Patients With Type 2

- Diabetes With and Without Macrovascular Disease in The Absence of Nephropathy. *Cardiovascular Diabetology*. 2013; 12:116-126.
126. Yeung SMH, Bakker SJL, Laverman GD, De Borst MH. Fibroblast Growth Factor 23 and Adverse Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes: a Bitter-Sweet Symphony. *Current Diabetes Reports*. 2020;20:50-58.
127. Olauson H, Larsson TE. FGF23 and Klotho In Chronic Kidney Disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2013; 22(4):397-404.
128. Karakaş H, Eren MA, Koyuncu İ, Kırhan İ, Sabuncu T. The Evaluation of SCUBE-1 and sCD40L Levels in Diabetic Nephropathy. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;21(3):243-247.
129. Karagüzel E, Mentese A, Kazaz İO, Demir S, Orem A, Okatan AE ve ark. SCUBE1: A Promising Biomarker in Renal Cell Cancer. *International Brazil Journal of Urology*. 2017; 43(4):638-643.
130. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E ve ark. Diagnostic Value Of Plasma Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein-1 (SCUBE-1) in An Experimental Model of Acute İschemic Stroke. *American Journal of Emergency Medicine*. 2015; 33(2):262-265.
131. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E ve ark. The Value of Signal Peptide-CUB-EGF Domain-Containing Protein 1 and Oxidative Stress Parameters in the Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia. *Academic Emergency Medicine*. 2013;20:257–264.
132. Ozmen FN, Sultanoglu H, Cavus UY, Ozturk A. Diagnostic Comparison of Troponin and Scube 1 Levels in Patients Diagnosed with Stemi and Nstemi in The Emergency Department. *Konuralp Medical Journal*. 2021; 13(2):251-256.
133. Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L ve ark. Cystatin C As a Risk Factor for Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 147:19-27.
134. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J ve ark. Estimating GFR Using Serum Cystatin C Alone and in Combination With Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3418 Individuals With CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008; 51(3):395-406.
135. Shimizu A, Horikoshi S, Rinnno H, Kobata M, Saito K, Tomino Y. Serum Cystatin C May Predict The Early Prognostic Stages of Patients With Type 2 Diabetic Nephropathy. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2003; 17:164–167.
136. Wang N, Lu Z, Zhang W, Bai Y, Pei D, Li L. Serum Cystatin C Trajectory Is A Marker Associated With Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13:1-10.
137. Ogawa Y, Goto T, Tamasawa N, Matsui Ji, Tando Y, Sugimoto K ve ark. Serum Cystatin C in Diabetic Patients Not Only An Indicator For Renal Dysfunction in Patients With Overt Nephropathy But Also A Predictor For Cardiovascular Events in Patients Without Nephropathy. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 2008; 79:357-361.
138. Akpınar K, Aslan D, Fenkci SM. Assessment of Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Cystatin C in Diabetic Nephropathy. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2021; 43(3):340-348.
139. Kim HJ, Byun DW, Suh K, Yoo MH, Park HK. Association Between Serum Cystatin C And Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus Without Nephropathy. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2018; 42:513-518.

- 140.Chen X, Zhao S, Yu T, Zhang L, Li Q, Yu Y. Serum Cystatin C and Chemerin Levels in Diabetic Retinopathy.International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2017; 10(7):10827-10833.
- 141.Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM ve ark.Urinary Cystatin C Is Diagnostic of Acute Kidney Injury And Sepsis And Predicts Mortality in The Intensive Care Unit.Critical Care. 2010; 14(3):1-13.
- 142.Kim SS, Song SH, Kim IJ, Jeon YK, Kim BH, Kwak IS ve ark.UrinaryCystatinC AndTubular ProteinuriaPredictProgression ofDiabeticNephropathy. Diabetes Care. 2013;36:656–661.
- 143.Vijay S, Hamide A, Senthilkumar PG, Mehalingam V.Utility of Urinary Biomarkers As A Diagnostic Tool For Early Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.Diabetes And Metabolic Syndrome: Clinical Research And Reviews. 2018; 12(5):649-652.
- 144.Warner RL, Bhagavathula N, Nerusu KC, Lateef H, Younkin E, Johnson KJve ark.Matrix Metalloproteinases in Acute Inflammation: Induction of MMP-3 And MMP-9 in Fibroblasts and Epithelial Cells Following Exposure To Pro-Inflammatory Mediators in Vitro. Experimental And Molecular Pathology. 2004; 76:189-195.
- 145.Liu Y, Min D, Bolton T, Nube V, Twigg SM, Yue DK ve ark.IncreasedMatrixMetalloproteinase-9 Predicts Poor Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Care. 2009; 32(1):117–119.
- 146.Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM. Matrix Metalloproteinases in Diabetic Retinopathy: Potential Role of MMP-9. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2012; 21(6):797-805.
- 147.Rysz J, Banach M, Stolarek RA, Pasnik J, Rysz AC, Koktysz R ve ark. Serum Matrix Metalloproteinases MMP-2 And MMP-9 And Metalloproteinase Tissue Inhibitors TIMP-1 And TIMP-2 in Diabetic Nephropathy. Journal of Nephrology. 2007; 20: 444-452.
- 148.Qing-Hua G, Ju-Ming L, Chang-Yu P, Zhao-Hui L, Xiao-Man Z, Yi-Ming M. The kidney Expression of Matrix Metalloproteinase-9 in The Diabetic Nephropathy of Kkay Mice. Journal of Diabetes And Its Complications. 2008; 22: 408–412.
- 149.Yang XH, Feng SY, Yu Y, Liang Z.Study on The Relationship Between The Methylation of The MMP-9 Gene Promoter Region And Diabetic Nephropathy. Endokrynologia Polska. 2018; 69(3):269-275.
- 150.Lauhio A, Sorsa T, Srinivas R, Stenman M, TErvahartiala T, Stenman UH ve ark. Urinary Matrix Metalloproteinase 8, 9, 14 And Their Regulators(TRY-1, TRY-2, TATI) in Patients With Diabetic Nephropathy.Annals of Medicine. 2008; 40:312-320.

Süleyman Kaan ERDEMİR

AÜTF-TIBBİ BİYOKİMYA TIPTA UZMANLIK TEZİ (2023)

