

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

**YENİ TANI ALAN DM HASTALARI İLE DİYABETİK
NEFROPATİSİ OLAN HASTALARIN KAN VE
TÜKÜRÜKLERİNDE ASPROSİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra AYKUT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ulvi DEMİREL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

_____	
_____	
_____	
_____	
_____	

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki kıymetli hocalarıma,

Bu çalışmanın oluşturulmasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER'e, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Süleyman Aydın'a, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Kader UĞUR'a, Doç. Dr. Faruk KILINÇ'a ve meslektaşım Uzm. Dr. Meltem YARDIM'a

Hasta gruplarının belirlenmesinde ve örneklerin alınması aşamasındaki yardımlarından dolayı birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı hemşirelerine,

Hayatım boyunca beni destekleyen, bu çalışmayı hazırladığım dönemde yardımlarını esirgemeyen aileme, eşime ve en büyük motivasyon kaynaklarımdan biri olan sevgili oğlum Yavuz Mete AYKUT'a teşekkür ederim.

ÖZET

Diyabetes mellitus insülin eksikliği ya da insülin direnciyle karakterize komplikasyonları itibarıyla da önemli bir kronik hastalıktır. Patogenezinde başlıca pankreastan salınan insülin sorumlu olsa da yeni çalışmalar asprosin proteininin de diyabet patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Asprosin proteini başlıca adipoz doku tarafından sentezlenen ve hepatik glukoz salınımına neden olan protein yapıda bir hormondur. Yapılan çalışmalarda asprosinin insülin direnci, DM, polikistik over sendromu, obezite gibi pek çok hastalık patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak bugüne kadar asprosin proteini ile diyabetik nefropati arasında bağlantı olabileceği çalışılmamıştır. Bu çalışma diyabetik nefropati ve yeni tanı almış diyabet hastalarının kan ve tükürüklerindeki asprosin protein düzeylerini göstermek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya yeni tanı alan 30 DM hastası, 30 son dönem diyabetik nefropati hastası ve 30 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan gazı ve tükürük örneği alındı. Venöz kan gazından açlık kan şekeri (AKŞ), düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein-LDL), trigliserit (TG), HbA1c ve asprosin düzeyleri çalışıldı. Diyabetik nefropati hastalarında ayrıca üre ve kreatininin düzeyleri çalışıldı. Tükürük örneklerinden asprosin proteini çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri hesaplandı. Ayrıca tükürük bezlerinin asprosin proteini sentezleyip sentezlemediğini göstermek amacıyla parotis bezi asprosin antikorlarıyla boyanmıştır.

Plazma asprosin düzeyleri üç grup arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001$). Aynı şekilde gruplar arası tükürük asprosin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Plazma asprosin düzeyleri diyabetik nefropati grubunda diyabetes mellitus grubuna ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. En yüksek tükürük asprosin düzeyleri ise sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda saptandı. Çalışmada tükürük bezlerinden parotis bezinin de asprosin proteini sentezlediği immunhistokimyasal olarak gösterildi.

Sonuç olarak; plazma asprosin protein düzeyleri diyabetik nefropati grubunda komplikasyonsuz diyabetik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit

edildi. Plazma asprosin düzeyi diyabetin erken göstergesi olmaktan ziyade daha çok diyabetin uzun dönem vasküler komplikasyonlarıyla ilişkili olabilir. Fakat bu molekülün diyabetik nefropati patogenezi ve prognozunda bir izlem kriteri olarak kullanıp kullanılmayacağına dair daha çok hastanın verilerinin değerlendirilebileceği çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, diyabetik nefropati, asprosin



ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF ASPROSIN LEVELS OF BOTH PLASMA AND SALIVARY IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DIABETES MELLITUS AND DIABETIC NEPHROPATHY

Diabetes mellitus is an important chronic disease characterized by insulin resistance or insulin deficiency due to its complications. Although the insulin released from the pancreas is responsible for its pathogenesis, new studies show that asprosin protein may also play a role in DM pathogenesis. Asprosin protein is a protein hormone that is synthesized by adipose tissue and causes hepatic glucose release. Studies have shown that asprosin plays a role in the pathogenesis of many diseases such as insulin resistance, DM, polycystic ovary syndrome and obesity. However, until now, it has not been studied that there may be a link between asprosin protein and diabetic nephropathy. This study was conducted to Show asprosin protein levels in the blood and saliva of diabetic nephropathy and newly diagnosed diabetes patients.

The study included 30 newly diagnosed DM patients, 30 end-stage diabetic nephropathy patients and 30 healthy individuals. Venous blood gas and saliva samples were taken from the patient and control groups after at least 8 hours of fasting. Fasting blood sugar, low density lipoprotein, triglyceride, HbA1c and asprosin levels in venous blood gas were studied. Urea and creatinine levels were also studied in diabetic nephropathy patients. Asprosin protein from saliva samples was studied. Body mass indexes of the patient and control groups were calculated. In addition, the parotid gland was stained with asprosin antibodies to Show whether the salivary glands are synthesizing asprosin protein.

When the plasma asprosin levels were compared between the three groups, a statistically significant difference was found ($p=0,001$). Likewise, when saliva asprosin levels were compared, a statistically significant difference was found ($p<0,001$). Plasma asprosin levels were higher in diabetic nephropathy group than diabetes mellitus group and control group. The highest saliva asprosin levels were determined in the control group consisting of healthy individuals. In the study, it was shown immunohistochemically that the parotid gland from salivary glands also synthesizes asprosin protein.

As a result, plasma asprosin protein levels were significantly higher in the diabetic nephropathy group than in the uncomplicated diabetic group. Plasma asprosin level may be associated with long-term vascular complications of diabetes rather than being an early indicator of diabetes. However, there is a need for multicentre studies where more patients' data can be evaluated whether this molecule will be used as a follow-up criterion in the pathogenesis and prognosis of diabetic nephropathy.

Keywords: Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, asprosin



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Diyabet Mellitus	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Diyabet Mellitus Tanımı ve Tanı Kriterleri	3
1.1.4. Diabetes Mellitusta Biyokimyasal Ölçüm Yöntemleri	5
1.1.5. Diyabet Sınıflama	5
1.1.5.1. Tip 1 DM	7
1.1.5.2. Tip 2 DM	9
1.1.5.3. Gestasyonel DM	10
1.1.5.4. Monogenik Diyabet	12
1.1.6. Diyabetin Komplikasyonları	12
1.1.7. Diyabette Metabolik Hedefler	13
1.1.7.1. Glisemik Hedefler	13
1.1.7.2. Lipit Hedefleri	14
1.2. Diyabetik Nefropati	15
1.2.1. Diyabetik Nefropati Epidemiyoloji	15
1.2.2. Tanımlamalar	15
1.2.2.1. Albümünüri	16
1.2.2.2. Hematüri	17
1.2.3. Diyabetik Nefropatide Sorumlu Yolaklar	18

1.2.4. Diyabetik Nefropati Patoloji	20
1.2.5. Tedavi Yöntemleri	23
2. GEREÇ ve YÖNTEM	28
2.1. Hasta Seçimi	28
2.2. Moleküler Çalışmalar	28
2.3. İmmunhistokimyasal Çalışmalar	28
2.4. Biyokimyasal Ölçümler	29
2.5. İstatistiksel Analiz	29
3. BULGULAR	30
4. TARTIŞMA	40
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİŞ	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Diyabetik nefropatinin özgün histolojik görüntüsü	23
Şekil 2.	Asprosin ve hepatik glukoz salınımı	27
Şekil 3.	Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımı	31
Şekil 4.	Çalışma gruplarının yaş dağılımı	31
Şekil 5.	Çalışma gruplarının AKŞ değerleri	33
Şekil 6.	Çalışma gruplarının trigliserid değerleri	33
Şekil 7.	Çalışma gruplarının LDL-kolesterol değerleri	34
Şekil 8.	Çalışma gruplarının HbA1c değerleri	34
Şekil 9.	Çalışma gruplarının tükürük asprosin düzeyleri	35
Şekil 10.	Çalışma gruplarının plazma asprosin düzeyleri	36
Şekil 11.	Plazma asprosin düzeyi ile HbA1c ilişkisi	37
Şekil 12.	Diyabetik nefropati için tükürük ve plazma asprosin değerinin ROC eğrisi	38
Şekil 13.	Parotis bezinin asprosin immunhistokimyası	39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Diabetes mellitus ve diğer glikoz bozukluklarının tanı kriterleri	4
Tablo 2.	Tip 1 DM evrelemesi	8
Tablo 3.	75 gram glukoz ile diyabet tarama sonuçları	11
Tablo 4.	Diabetes mellitusta glikoz hedefleri	13
Tablo 5.	Diabetes mellitusta lipit hedefleri	14
Tablo 6.	Diyabetik nefropati risk faktörleri	15
Tablo 7.	Çalışma gruplarında demografik özellikler	30
Tablo 8.	Çalışma gruplarının VKİ sınıflaması	32
Tablo 9.	Çalışma gruplarının kan değerleri	32
Tablo 10.	Çalışma gruplarının tükürük ve plazma asprosin düzeyleri	35
Tablo 11.	Cinsiyete göre tükürük ve plazma asprosin düzeyleri	36
Tablo 12.	VKİ sınıflamasına göre tükürük ve plazma asprosin düzeyleri	36
Tablo 13.	Tükürük ve plazma asprosin düzeylerinin parametreler ile ilişkisi	37
Tablo 14.	Tükürük asprosin düzeyi ile parametreler arasında çoklu doğrusal regresyon analizi	38
Tablo 15.	Plazma asprosin düzeyi ile parametreler arasında çoklu doğrusal regresyon analizi	38

KISALTMALAR LİSTESİ

ACEI	: Anjiotensin converting enzim inhibitory
ADA	: American Diabetes Academy
AGE	: Advanced Glycation End-Products
AgRP	: Agouti gen-ilişkili protein
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMPK	: Adenozin monofosfat aktive protein kinaz
ANP	: Atrial natriüretik peptid
ANTI-GAD	: Glutamik asid dekarboksilaza karşı antikor
ARB	: Anjiotensin reseptör bloker
ASKVH	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
AT2	: Anjiotensin 2
ATP	: Adenozin trifosfat
BAG	: Bozulmuş açlık glikozu
BGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
BK2	: Bradikinin 2
BMP-7	: Renal kemik morfojenik protein -7
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
DIDMOAD	: Diabetes Insipidus Diabetes Mellitus Optical Atrophy Deafness
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes mellitus
ECM	: Ekstracelüler matriks
FABP2	: İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein 2
FBN1	: Fibrillin 1
FSGS	: Fokal segmental glomeruloskleroz
GABA	: Gamaaminobütirik asit
GBM	: Glomeruler bazal membran
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GH	: Growth hormon
GLP-1A	: Glukagon benzeri peptid 1A

HDL	: High density lipoprotein
HLA	: Human leucocyte antigen
HPL	: Human placental lactogen
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HT	: Hipertansiyon
IDF	: İnternational Diabetes Federation
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktör 1
IL-6	: İnterlökin 6
KAH	: Koroner arter hastalığı
KH	: Karbonhidrat
POMC	: Pro-opiomelanokortin
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LADA	: Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LDL	: Low density lipoprotein
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein
MEN	: Multi endokrin neoplazi
MGDP	: Mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz
MODY	: Maturity Onset Diabetes of Young
NF-Kb	: Nükleer faktör- Kb
NO	: Nitrik oksit
NPH	: Nötral protamin hagedorn
NPS	: Neonatal progeroid sendrom
OAD	: Oral antidiyabetik
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAI-1	: Plazminojen aktivator inhibitörü-1
PG	: Postprandial glikoz
PKA	: Protein kinaz A
PKC	: Protein kinaz C
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPARγ	: Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama
RAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RNA	: Ribonükleik asit

SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SGLT-2	: Sodyum glukoz trasnporter 2
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
TGF β	: Transforming growth faktör β
TLR4	: Toll like reseptör 4
TNF α	: Tümör nekroz faktör α
TURDEP	: Türkiye, HT, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevelans çalışması
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Very low density lipoprotein

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), hipergliseminin başlıca rol aldığı, multisistemik kronik metabolik hastalıktır. İyi kontrol altına alınmazsa komplikasyonları sebebiyle morbidite ve mortalitesi artarak bireylerin yaşam kalitesini etkilemekte ve ülke ekonomisine olumsuz etkileri olmaktadır. Diyabet prevalansı, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması ile giderek artmaktadır (1). Ülkemizde yapılan saha çalışmalarından Türkiye DM, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması I-II (TURDEP I-II) sonuçlarına göre 1998 yılında %7,2 olan diyabet prevalansı 2010 yılında %13,7'ye yükselmiştir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre ise ölümlerin %60'ından sorumlu olan kronik hastalıklardan biri de diyabettir (2).

Diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati diyalize giren hastaların yaklaşık %35'inde primer sebeptir. Hipergliseminin direkt etkisiyle ya da çeşitli sitokin, kemokin, büyüme faktörlerinin artışına yol açarak mikrovasküler komplikasyonlar tetiklenmektedir. Hipergliseminin indüklediği birtakım metabolik ve hormonal faktörlerin etkileşimi sonucu zamanla glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi, albüminüri ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (3). Diyabetik nefropati kardiyovasküler nedenlerle ölüm sıklığında ciddi bir artışı da beraberinde getirmektedir (4). Tüm bu veriler bir araya getirilip düşünüldüğünde diyabet ve komplikasyonlarının erken tanınip iyi yönetimi mortalite ve morbiditeyi azaltmakla beraber ülke ekonomilerine de ciddi fayda sağlayacaktır.

Asprosin ise henüz yeni keşfedilmiş olan beyaz adipoz dokudan salgılanan ve açlık durumunda hepatik glukoz salınımı sağlayan bir hormondur. 2016 yılında fibrilin 1 (FBN1) gen mutasyonu taşıyan neonatal progeroid sendrom (NPS) hastaları üzerinde yapılan çalışmalarla asprosinin etkileri gösterilmiştir (5). Asprosinin DM, polikistik over sendromu (PKOS) ve obezite ile ilişkisi pek çok çalışmalarla gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar plazma asprosin düzeyinin AKŞ, LDL, TG ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile pozitif korele olduğunu göstermektedir (6-8). Aynı zamanda asprosinin kan beyin bariyerini geçerek oreksijenik AgRP+ nöronlarını etkilediği gösterilmiştir (9). Yalnızca plazmada değil asprosinin obez bireylerde tükürükte de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (10). Tüm bu çalışmalar

göstermektedir ki asprosin proteininin bloke edilmesi diyabet ve obezite gibi birtakım hastalıkların tedavisi açısından terapötik bir hedef olabilir.

Yaptığımız geniş literatür çalışmalarında asprosin proteini ile ilgili çalışmalar genellikle insülin direnci, obezite, diyabet ve PKOS hastalarında yapılmıştır. Ancak diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropatide kan ve tükürük asprosin düzeylerinin nasıl geliştiğine dair çalışmalar yapılmamıştır. Yaptığımız bu çalışmada yeni tanı alan diyabet ve son dönem diyabetik nefropati olgularının kan ve tükürük örneklerinde asprosin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla nasıl değiştiğini araştırdık. Böylelikle gerek diyabet gerek diyabetik nefropati hastalarının etyopatogenezinde asprosinin nasıl rol aldığına açıklanması hedeflenmektedir. Tükürük bezlerinden parotis bezinin asprosin sentezleme kabiliyeti asprosin antikorlarıyla boyanacaktır.

1.2. Diyabet Mellitus

1.2.1. Tarihçe

Diyabet Yunanca'da 'erimek - akıp gitmek'; mellitus ise ' bal' anlamına gelmektedir. MS 5-6. yy'da Susturta gibi Hintli doktorlar tarafından ilk kez tanımlanmıştır (11). 19. yüzyılda ise Fransız Claude Bernard, karaciğerde glikojen depolandığını ileri sürmüştür. Berlin'li Paul Langerhans 1869'da pankreasta özel küçük hücre kümeleri olduğunu tespit etmiş, 1893'te ise Edouard Laguesse tarafından onun ismine izafeten, bu hücre gruplarına 'Langerhans Adacıkları' denmiştir. Oskar Minkowski ve Josef von Mering 1889'da köpeklerde pankreası çıkararak ilk deneysel diyabeti oluşturmuşlardır (12).

1.2.2. Epidemiyoloji

Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle tip 2 DM prevalansında artmaya neden olmuştur. Hastalığın sinsi seyirli olması nedeniyle prevelansı giderek artmakta olan diyabetin prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır. Diyabet prevalansı dünya genelinde doğrusal olarak artmaktadır. Diyabetik hasta sayısı, 1985 yılında 30 milyon iken, 2000 yılında 171 milyona ulaşmıştır (13). Aralık 2015'te yenilenen Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, bu tarih itibarıyla

DM tanısına sahip 415 milyon erişkin olduğu bildirilmiştir (14). 2030 yılındaki olası beklenti prevalansın 439 milyon olacağıdır (1). Bu veriler diyabetin epidemik doğasını, gelecek nesillerde önlenmesi ve mevcut vakaların tedavisi için ürkütücü boyutlara varan güçlükleri göstermektedir (15). Tip 1 ve tip 2 DM prevalansı dünya genelinde yükselmesine karşı, sanayileşme ile beraber fiziksel aktivitenin azalması, obezitenin artmasına bağlı olarak, tip 2 DM prevalansındaki artış belirgin seviyede daha hızlıdır (13). IDF verilerine göre Türkiye, Almanya ve Rusya'dan sonra Avrupa ülkeleri arasında diyabetli hasta sayısının en çok olduğu 3. ülkedir. Yaşa göre düzeltilmişinde ise Türkiye %12.8 ile en yüksek prevalansa sahiptir (14).

Türkiye'de Türk Diyabet Cemiyeti önderliğinde diyabet taramaları ilk kez 1960'lı yıllarda başlamıştır. 1960 başında 18 yaş üstü prevalansı %1,5-2 olan diyabet sıklığı giderek artarak 2010 TURDEP-II verilerine göre %13.7'ye ulaşmıştır (16).

1.2.3. Diyabet Mellitus Tanımı ve Tanı Kriterleri

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin direnci nedeniyle vücudun karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterli düzeyde faydalanamadığı kronik, komplikasyonları itibari ile de önemli bir metabolizma hastalığıdır (17). Günümüzde çoğu ülkede ilk beş ölüm nedeni arasında yer alır, ciddi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilir (18). Hastalığın akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (19).

Genel olarak ağız kuruluğu, polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk gibi semptomlarla başvururlar. Fakat özellikle tip 1 DM olguları diyabetik ketoasidoz ya da nonketotik hiperozmolar koma gibi daha ciddi mortal tablolar ile de tanı alabilirler (20, 21).

Günümüzde diyabet ve prediyabet tanıları koymadaki avantajları nedeniyle oral glukoz tolerans testi (OGTT) tercih edilen bir yöntemdir (19).

Tablo 1. Diabetes mellitus ve diğer glikoz bozukluklarının tanı kriterleri (17).

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT
AKŞ	≥126	100-125	<100	100-125
OGTT 2.st.(75 gr)	≥200	<140	140-199	140-199
Rastgele PG	≥200+DM Semptomları	-	-	-
HbA1c	≥6.5	-	--	-

Not: Hipergliseminin semptomatik olmadığı durumlarda kriter 1-3 tekrar testi ile doğrulanmalıdır (PG: Postpandial glukoz, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, HbA1c: Hemogloblin A1c).

Tarama endikasyonları;

1. Aşırı kilolu ya da obez ($VKİ \geq 25$) erişkinlerde aşağıdaki kriterlerden en az biri olması durumunda

- DM'li birinci derece akraba varsa
- Yüksek riskli etnisiteye sahipse
- Kardiyovasküler hastalık hikayesi
- HT(140/90 üzeri yada hipertansiyon için tedavi alıyor olmak)
- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein-HDL) kolesterol <35 ya da trigliserit >250
- Polikistik over sendromu olan kadınlar
- Fiziksel inaktivite
- İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar(ciddi obezite, akantozis nigrikans)

2. Prediabetikler (HbA1c >5.7, yıllık bakılmalı)

3. Gestasyonel DM (GDM) olan kadınlar en az 3 yılda bir test edilmeli

4. 45 yaş üzeri bireyler

Bu bireylerde sonuçlar normalse, testler en az 3 yılda bir tekrarlanmalı, ancak risk durumuna göre test sıklığı değiştirilebilir (22).

Amerikan Diyabet Akademisi (ADA) 2019 önerilerine ek olarak Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED); $VKİ \geq 25$ olan periferik ya da serebrovasküler hastalığı olan bireylerde, düşük doğum tartısı ile doğan kişilerde, makrozomik bebek doğuranlarda, doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlarda, şizofreni hastalarında, antipsikotik ilaç

kullananlarda, solid organ transplantasyonu yapılanlarda ve uzun süreli steroid ya da antiretroviral ilaç alanlarda da tarama önermektedir (19).

1.2.4. Diyabetes Mellitusta Biyokimyasal Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde diyabet tanısında artık altın standart olan yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilen HbA1c kullanılmaktadır (23). Diyabet tanısı için kesim noktası %6.5 olarak belirlenmiştir. Hemoglobinopatilerde, eritrositlerin yaşam ömürlerinin azaldığı durumlarda HbA1c yanlış düşük değerleri gösterebilir (24). HbF varlığında ise HbA1c yanlış yüksek çıkabilir. Bu sebeple her ne kadar standardize edilmiş olsa da hemoglobinopati ya da orak hücre anemisi olanlarda, gebelikte, hemodiyalize alınan hastalarda, kan trasnfüzyonu yapılanlarda ya da eritropoetin tedavisi alanlarda HbA1c yerine postprandial kan şekerine göre DM tanısı konulmalıdır (24).

Proteinlerin non enzimatik glikolizasyonu ile meydana gelen fruktozamin ise son 2-3 haftalık glukoz seyrini gösterir. Özellikle gebelik ve hemoglobinopati gibi HbA1c'nin yorumlanmasının zor olduğu durumlarda yararlı olabilir (12).

Endojen insülin rezervini yansıtan C peptid ise tip 1 DM'de rutin olarak bakılmaz. Yetişkinlerde gecikmiş otoimmün diyabet (Latent Autoimmune Diabetes in Adults-LADA) gibi otoimmün diyabet formlarının tip 2 DM'den ayırımında kullanılır (25).

Antiglutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru, insülin otoantikoru, antitirozin fosfataz, antifogrin antikoru ve çinko transporter-8 antikoru gençlerde görülen erişkin tip diyabet (maturity onset diabetes of young-MODY) şüphesi ve LADA formlarının belirlenmesinde kullanılır (25).

1.2.5. Diyabet Sınıflama

Diyabetli bireylerin çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabetli bireyler oluşturmaktadır (26). Diyabet klinik ve etyopatogenetik açıdan 4 genel gruba ayrılabilir:

1. Tip 1 diabetes mellitus (otoimmün β hücre yıkımıyla mutlak insülin yetmezliği)
2. Tip 2 diabetes mellitus (insülin direnci ya da β hücre insülin sekresyon kaybı nedeniyle)

3. Gestasyonel diabetes mellitus (gebelikten önce yokken gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde tanı konulan diyabet)
4. Diğer spesifik diabetes mellitus tipleri (monogenik diyabet sendromları yenidoğan diyabeti, MODY, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ve kimyasallarla tetiklenen diyabet veya organ nakli sonrası tetiklenen diyabet vb.) (27)

Etyolojik sınıflama (19).

1. Tip 1 DM
2. Tip 2 DM
3. Gestasyonel DM
4. Diğer spesifik diyabet tipleri
 - 4.1. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti
 - 4.2. İnsülin etkisindeki genetik defektler
 - Lipoatrofik diyabet
 - Rabson-Mendelhall sendromu
 - Tip A insülin direnci
 - 4.3. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
 - Hemakromatoz
 - Kistik fibrozis
 - Neoplazi
 - Travma
 - Fibrokalküloz pankreatopati
 - 4.4. Endokrinopatiler
 - Akromegali
 - Aldosteronoma
 - Cushing sendromu
 - Feokromasitoma
 - Glukoganoma
 - Somatostatinoma
 - Hipertiroidi
 - 4.5. İlaç ya da kimyasal ajanlar
 - Atipik antipsikotikler

- Antiviral ajanlar
- Beta adrenerjik agonistler
- Glukokortikoid
- Fenitoin
- Nikotinik asit
- Tiyazid diüretikler
- Statinler

4.6. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Antiinsülin reseptör antikorları
- Stiff-Man sendromu

4.7. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Down sendromu
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader Willi sendromu
- Turner sendromu
- DIDMOAD sendromu

4.8. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Adenovirus

1.2.5.1. Tip 1 DM

İnsülin bağımlı diyabet ya da juvenil başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılan tip 1 DM, langerhans adacıklarında insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile ortaya çıkar (28). Adacık hücre antikoru, anti-GAD, insülin antikoru ve tirozin fosfataz antikorlarından en az bir tanesinin pozitifliği tip 1 DM açısından anlamlıdır. Hastalarda insülin rezervinin bir göstergesi olan C peptid

düzeyleri saptanamayacak kadar düşük olabilir ya da hiç olmayabilir. İmmün belirteçler pozitifleştikten sonra beta hücrelerinin %80'i harap oluncaya kadar normal glikoz hemostazı sürdürülür (29). Bu sebeple genetik yatkın bireyler bir süre tanı almadan yaşarlar ancak pubertal dönem ya da enfeksiyonlar gibi insülin ihtiyacının arttığı dönemlerde aşikar diyabet belirtileri ortaya çıkar (12).

Beta hücre yıkımı pek çok genetik predispoze faktörle ilişkilidir. Maternal yaşın yirmibeşin üzerinde oluşu, preeklampsi, neonatal solunumsal hastalık, kan grubu uyumsuzluğuna bağlı sarılık tip 1 DM'nin perinatal sebeplerindendir. Koksaki, EBV, kabakulak, kızamıkçık virüslerinin de etyolojide yer alan çevresel faktörler olabileceği ileri sürülse de henüz netlik kazanmamıştır (12)

Tip 1 DM'ye yatkınlık yaratan genlerin esas yerleşim yeri 6. kromozomdaki insan lökosit antijen(HLA) lokusudur (22). Bazı çalışmalar tip 1 DM'li hastaların akrabalarında adacık hücre antikorlarının tanımlanmasının tip 1 DM risk altındaki bireyleri belirlemede faydalı olabileceğini öne sürmüştür. Test pozitif olan bireylere diyabet gelişmi, diyabet semptomları ve diyabetik ketoasidozdan korunma ile ilgili eğitim verilmelidir (22).

Özelliklerine göre tip 1 DM üç evrede incelenir;

Tablo 2. Tip 1 DM evrelemesi (22).

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Özellikleri	-Otoimmunité -Normoglisemi -Presemptomatik	- Otoimmunité - Disglisemi - Presemptomatik	-Yeni başlangıçlı hiperglisemi -Semptomatik
Tanı Kriterleri	-Multiple antikorlar -BAG ya da BGT olmamalı	-Multiple antikorlar -Disglisemi(BAG-BGT) - 2.st. PG 140-199 - HbA1c 5.7-6.4	-Klinik semptomlar -Standart DM kriterleri

BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, PG: Postprandial glikoz

İdiopatik tip 1 DM ise etyolojileri tam olarak aydınlatılmamış olan, devamlı insülinopeninin olduğu diyabet formudur. Fakat bu hastalarda beta hücresinde otoimmun tahribat yoktur. Diyabetin bu formuna sahip bireylerde epizodik diyabetik ketoasidoz (DKA) sık görülür ve epizotlar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği görülür (22).

1.2.5.2. Tip 2 DM

Periferik dokularda insülin etkisinin azalması sonucu insülin duyarlı dokularda glikoz kullanımının azalması ve karaciğerin glikoz yapımını artırması tip 2 DM olarak sonuçlanır. Tip 2 DM’de insülin direnç mekanizması kesin olarak anlaşılamamış olsa da insülin reseptör sayısı ve tirozinkinaz aktivitesinin azalmasının sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Açlık ve postprandial hipergliseminin gelişmesi β hücre sekresyonunu daha da stimüle eder ve ortaya çıkan hiperinsülinemi insülin reseptör sayısını azaltarak (down regülasyon) ve postreseptör olaylarda insülinin etkilerini bozarak insülin direncini daha da arttırır (30). Hastaların % 80’i obezite sınırları içerisindedir (31). Bu hastaların yağ dokusundan insülin direncine neden olabilecek biyojenik etkin maddeler salınmaktadır (rezistin, adiponektin, tümör nekroz faktör alfa) (12).

Tip 2 DM hastalarında insülin seviyeleri normal ya da artmıştır. Bu hastalarda kan glikoz düzeylerindeki yükseklik, beta hücre fonksiyonlarının normal olduğu durumlarda hiperinsülinemiye neden olur. Ancak insülin sekresyonu defektiftir ve insülin direncini kompanse etmek için yetersizdir. İnsülin direnci ise kilo verme ya da farmakolojik tedavilerle iyileştirilebilir, ancak nadiren normale döner (32).

Tip 2 DM’ de güçlü bir genetik etken söz konusudur. Bu duruma sebep olan genler henüz aydınlatılamamış olsa da hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu öne sürülmektedir. Eğer anne babanın her ikisinde DM varsa çocuklarda tip 2 DM görülme olasılığı %40’dır (12). Monozigot ikizlerde konkordans %70 ile %90 arasındadır. Genetik yatkınlığı belirleyen ortak bir gen saptanamamıştır. Hastalığın poligenik formlarında intestinal yağ asidi bağlayıcı protein 2 (FABP2), peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ), β 3 adrenerjik reseptör ve Calpain 10 mutasyonları tanımlanmıştır. Genetik yatkınlığın yanında obezite ve aşırı kilo artışı, beslenme alışkanlıkları, yetersiz mobilizasyon gibi çevresel faktörler fenotipi belirler (33).

Tip 2 DM sıklıkla yıllarca tanı almadan devam eder. Dolayısıyla diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarına daha çok maruz kalırlar. Tip 2 DM gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile artar. GDM olan kadınlarda, HT olanlarda ya da dislipidemi olanlarda ve belli etnik gruplarda daha sık görülür.

Klasik risk faktörü olmayan erişkinlerde ya da genç hastalarda tip 1 DM dışlamak amacıyla antikor testleri yapılabilir (32).

Diyabet tanısı alan bazı hastalarda tip 1 DM'de olduğu gibi otoantikor pozitifliği bulunabilir. Diyabetin başlangıcı erişkin yaşta ortaya çıktığından tip 2 DM ile karışabilir. Fakat daha çok tip 1 DM özelliklerini taşırlar. Tedavide tip 2 DM gibi hareket edilse de kısa süre sonra hızla insülin gerektirir duruma gelirler. Bu olgulara tip 1.5 ya da tip 3 DM denir. LADA denilen bu diyabet tipinde pankreas beta hücresinin otoimmün tahribatı vardır (34).

1.2.5.3. Gestasyonel DM

Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur (35, 36). İlk olarak 1979'da ulusal diyabet veri grubu tarafından tanımlanmıştır. Tüm gebeliklerin %4'ünde gestasyonel diyabet görülür ve ABD'de yılda 135.000 vaka bildirilmektedir (37). ADA 1997 yılında tüm gebelerin diyabet açısından taranması gerektiğini vurgulamıştır. Daha önceden bilinen diyabet tanısı olmayan asemptomatik gebelere ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve AKŞ ölçülmelidir. AKŞ ≥ 126 olan gebelerde daha sonraki gün AKŞ tekrarlanmalı ve OGTT ile tanı doğrulanmalıdır. Eğer diyabet tanısı konulursa 2010 yılı ADA verilerine göre pregestasyonel diyabet olarak kabul edilmelidir. Prediyabet tanısı konulması durumunda ise diyabetli gebeler gibi izlenmelidir (38).

Patogenezinde öncelikle gebelikte artan insan plasental laktojen(human placental lactogen-HPL), büyüme hormonu (growth hormone-GH), progesteron, kortizol ve prolaktin sorumlu tutulmaktadır. Artmış insülin direncine karşı yeterli insülin salınamaması durumudur. Ülkemizde fetüste makrozomi ve buna bağlı oluşabilecek riskleri azaltmak ve anne adayının sağlığını korumak amacıyla tüm gebelere 24-28 haftalar arasında gestasyonel diyabet açısından tarama yapılmalıdır. Günümüzde iki aşamalı teste göre tek aşamalı 75 gr glukoz ile yapılan OGTT daha çok tercih edilmektedir. Gestasyonel diyabet tanısı konulan bireylerde postpartum dönemde tip 2 diyabet riski artması nedeniyle postpartum yaklaşık 4-12. haftada OGTT önerilmektedir (38). Aynı zamanda bu bireyler 3 yılda bir diyabet tarama programına alınmalıdır.

GDM risk faktörleri (39, 40);

- Obezite
- Daha önceki GDM öyküsü
- Anne yaşının ≥ 40 olması
- Prediyabet öyküsü
- Birinci derece akrabada diyabet
- Makrozomik bebek doğurmak
- PKOS
- Kortikosteroid ya da antipsikotik ilaç kullanmak olarak sıralanabilir.

Tablo 3. 75 gram glukoz ile diyabet tarama sonuçları (41).

	Açlık	1.st	2.st
Glukoz	≥ 92	≥ 180	≥ 153

75 gr OGTT de bir pozitiflik GDM olarak kabul edilir.

Günümüzde artık çok tercih edilmemekle birlikte 50 gr glukoz ile yapılan tarama testinde ilk aşamada 1. st postprandial glikoz seviyeleri 140-180 olan bireylere 100 gr glukoz ile ikinci aşama test yapılır. 50 gr glukozda 1.st postprandial glukoz < 140 ise normal; PG ≥ 180 ise GDM kabul edilir.

Yüz gram glikoz testinde AKŞ ≥ 95 ve postprandial glukoz seviyeleri sırasıyla 1. st ≥ 180 , 2. st ≥ 155 , 3. st ≥ 140 olmak üzere 4 kesim noktasından ikisinin pozitif olması halinde GDM tanısı konulur.

Oral glukoz tolerans testi hazırlık için ise testten önce en az 3 gün yeterli miktarda KH (≥ 150 g /G) alınmalıdır. Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah yapılmalı, test öncesinde ve sırasında çay, kahve vs içilmemeli (su içilebilir), istirahat halinde olunmalı, enfeksiyon durumu olmamalı, KH toleransını bozan ilaçlar kullanılmamalıdır. Kan örneği alındıktan sonra 75 gr glikoz 5 dakikada içilir, sıvı içilmeye başlandığı an testin başlangıcı kabul edilir ve iki saat sonra tokluk kan şekeri bakılır. Glukoz konsantrasyonu hemen ölçülemeyecekse kan örneği sodyum florürlü tüplere alınıp, santrifuj edilerek plazma ayrılır ve ölçüm yapılınca kadar dondurulur.

1.2.5.4. Monogenik Diyabet

Monogenik defektler beta hücre disfonksiyonuna sebep olur.(MODY – neonatal diyabet gibi). En yaygın görülen üç formun tanımlanması tedavi açısından önemlidir. Çünkü HNF 1A/4A mutasyonu olanlar sulfonürelere iyi yanıt verir (42).

Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet sıklıkla erken yaşta (25 yaş altı) tanı alır. Ancak ileri yaşlarda da tanı konulabilir. Sürdürülebilir endojen insülin salgısının mevcut olduğu insülin etkisinde minimal ya da hiç defekt olmadan bozulmuş insülin sekresyonu durumudur. Otozomal dominant geçişlidir ve 13 farklı gen üzerinde anomali tanımlanmıştır. En sık görülen GCK-MODY (MODY 2), HNF1A-MODY3, HNF4A –MODY1 formlarıdır (43). Klinik olarak GCK-MODY hafif stabil açlık hiperglisemisi ile birliktelik gösterir ve tedavi ihtiyacı duymazlar. HNF-1A/4A genelde düşük doz sulfonürelere iyi yanıt verir. HNF 1B mutasyonu ise renal kist ve uterin malformasyonlara eşlik eder (22).

Aşağıdaki bulguların varlığında monogenik diyabet açısından şüphelenilmelidir (22);

- Hayatın ilk altı ayında tanı alan diyabet (44, 45).
- Tip 1 ya da tip 2 diyabetin tipik özelliklerini göstermeyen diyabet (diyabet ilişkili antikorlar negatif, obez olmayan, ailede diyabet öyküsü olmayan)
- Stabil, ılımlı artmış hiperglisemi (100-150 mg/dl), stabil HbA1c %5.6-7.6, özellikle obez olmayan bireyler

1.2.6. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin geç tanı konulması ya da tanı almış diyabetik olguların yeterli ve tam olarak tedavisinin yapılmamış olması diyabetin akut ya da kronik komplikasyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun basit müdahalelerle geri dönüşümü olabileceği gibi kardiyovasküler komplikasyonlar gibi hayati tehdit eden durumlarla da karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır.

Kronik komplikasyonlar (46)

Mikrovasküler komplikasyonlar;

- 1- Diyabetik nefropati
- 2- Diyabetik retinopati
- 3- Diyabetik nöropati

Makrovasküler komplikasyonlar;

- 1- Ateroskleroz
- 2- Hipertansiyon
- 3- Serebrovasküler hastalık
- 4- Diyabetik ayak
- 5- İskemik kalp hastalıkları

Akut komplikasyonlar (46)

- Hipoglisemi
- Diyabetik ketoasidoz
- Laktik asidoz
- Diyabetik nonketotik koma

Diğer komplikasyonlar ise; cilt problemleri, demans, alzheimer, psikolojik sorunlar, cinsel sorunlar, diyabetik ayak olarak sıralanabilir.

1.2.7. Diyabette Metabolik Hedefler

1.2.7.1. Glisemik Hedefler

Yaşam beklentisi, diyabet süresi, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden hastalıkları göz önüne alınarak hastalara bireysel glikoz hedefleri belirlenmelidir.

Tablo 4. Diabetes mellitusta glikoz hedefleri

	Hedef	Gebelik
HbA1c	≤%7	≤ %6-6.5
AKŞ	80-13	70-100
PG 1. st	-	<140
PG 2. st	<160	<120

AKŞ: Açlık kan şekeri, PG: Postprandial glikoz

Yaşlılarda ise; yaşam beklentisi >15 yıl ve major komorbidite yoksa HbA1c %<7; yaşam beklentisi 5-15 yıl arasında ise ve orta derece komorbidite var ise HbA1c %7.5-8 arası ve yaşam beklentisi <5 yıl ve major komorbidite varsa HbA1c %8-8.5 arasında tutulmalıdır (47).

1.2.7.2. Lipit Hedefleri

Diyabetli hastalarda lipit profilleri teşhis anında ve 40 yaşın altındaki hastalarda en az beş yılda bir bakılmalıdır. Uzun süreli hastalığı olan daha genç bireylerde daha sık aralıklarla lipit profili bakılabilir. Statin alan hastalarda ise LDL kolesterol seviyeleri statin tedavisinin başlangıcından 4-12 hafta sonra ya da doz değişimi yapıldıktan sonra bakılmalıdır (22).

Tablo 5. Diabetes mellitusta lipit hedefleri

	HEDEF
LDL	<100 KVH VARLIĞINDA<70
TG	<150
HDL	ERKEK>40 KADIN >50

KVH: Kardiyovasküler hastalık

Diyabetli erişkinlerde statin tedavi önerileri (22);

- 1- Diyabet ve aterosklerotik KVH olan ya da 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riski >%20 olan bireylerde yüksek yoğunluklu statin tedavisi yaşam tarzı değişikliklerine eklenmelidir.
- 2- 40 yaş altındaki diyabetiklerde ek ASKVH risk faktörü varlığında yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak statin tedavisi orta yoğunlukta verilebilir.
- 3- 40 yaş üzeri diyabetiklerde ASKVH yoksa ılımlı doz statin yaşam tarzı değişikliklerine eklenebilir.
- 4- Multiple aterosklerotik risk faktörü olan tüm diyabetiklerde yüksek doz statin tedavisi verilmelidir.
- 5- Diyabet ve ASKVH olan hastalarda maksimal statin tedavisine rağmen LDL>70 ise diğer statin düşürücü tedaviler (ezetimib, PCSK9 inhibitörleri gibi) eklenmelidir. Ezetimib maliyeti daha düşük olduğu için tercih edilir (PCSK9 proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9).

1.3. Diyabetik Nefropati

1.3.1. Diyabetik Nefropati Epidemiyoloji

Diyabetik nefropati glomerül içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında ilerleyici kayıp olarak tanımlanan diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir (48). Nefrotik düzeydeki proteinürinin ise en yaygın nedenidir. 2011 yılından itibaren son dönem böbrek yetmezlikleri açısından etyolojide glomerülofritlerden daha fazla oranda görülmektedir. Türk Nefroloji Derneği 2009 verilerine göre son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olup diyalize giren hastalarda diyabetik nefropati sıklığı yaklaşık olarak %35'tir (49). Ülkeler arası görülme sıklığı değişmekle birlikte sıklıkla %40-60 arasındadır (50). 2016 USA renal verilerine göre ise 2016'da SDBY ile başvuran hastalarda etyolojide birinci sırada diyabetik nefropati yer almaktadır. Son dönemde diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların hızında yaşanan ciddi artışlar, HT ve KVKH'nın daha iyi tedavi ediliyor olması son dönem böbrek yetmezlikleri açısından diyabetik nefropatiyi birinci sıraya taşımıştır.

1.3.2. Tanımlamalar

Diyabetik nefropati, DM'nin erken dönemlerinden itibaren başlayan hemodinamik değişiklikler ile hipergliseminin etkisindeki metabolik faktörlerin etkileşimi ile oluşur. Bu duruma bazı sitokinler ve büyüme faktörlerinin de katkısı bulunmaktadır (51, 52). Diyabetin süresi, yaş, genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, obezite, insülin rezistansı, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon, plazminojen aktivator inhibitörü-1 (PAI-1) yüksekliği ve sigara tüketimi diyabetik nefropati gelişimini etkileyen başlıca risk faktörleridir (53).

Tablo 6. Diyabetik nefropati risk faktörleri (54, 55)

Genetik faktörler
Hiperfiltrasyon ve albüminüri
Obezite
İrk, cinsiyet, yaş
Sigara
Diyetle alınan alkol miktarı
Dislipidemi
İlaçlar

Tip 1 ve tip 2 DM' de kreatininde yükselme ya da proteinüri gelişmesi hastalık süresi ile ilişkilidir. Tip 1 diyabette hastalık tanısından itibaren ilk beş yıl içinde diyabetik nefropati görülme olasılığı düşüktür. Çünkü bu hastalar sıklıkla akut başlangıçlıdır ve hastalık tanısından önce genellikle asemptomatik dönem olmadan tanı alıp hiperglisemi ve proteinüri açısından daha erken tedavi alırlar. Diyabetik nefropati açısından epidemiyolojik çalışmalar hastalığın başlangıç süresi tip 1 diyabette daha iyi biliniyor olduğundan genellikle tip 1 diyabeti olan hastalarda yapılmıştır. Bu hastaların yaklaşık %20-30'luk bir kısmında 15 yıllık bir hastalık süresi sonrasında mikroalbuminüri dönemi başlaması muhtemeldir. Kafkaslar üzerinde yapılan çalışmalarda tip 1 diyabette hastalık tanısından 20-25 yıl sonra bile proteinüri gelişmeyen hastaların diyabetik nefropatiye yakalanma ihtimali yılda yaklaşık % 1'dir. Bu sebeple bu dönemde proteinüri başlayan hastalarda alternatif bir renal patoloji düşünölmelidir (56, 57).

Diyabetik nefropatinin başlıca klinik belirtileri albüminüri, hematüri(daha seyrek) ve birçok hastada optimal tedavi ile geciktirilebilen kronik böbrek hastalığıdır.

1.3.2.1. Albüminüri

Nefropatinin en erken bulgusu mikroalbuminüridir. Albümin atılım hızı; 24 saatlik idrarda, 4 veya 8 saatlik idrarda veya spot idrarda albümin/kreatinin oranı hesaplanarak belirlenebilir. Ancak glomerüler filtrasyon hızında (GFR) geçici düşüklüğe sebep olabilecek kontrolsüz hipertansiyon, üriner enfeksiyon, hipovolemi varsa bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati taraması yapılmamalıdır (58). Mikroalbuminüri idrarda 30-300 mg arası albümin atılımı olarak adlandırılır. Makroalbuminüri şiddetli hastalık dönemi olup idrarda 300 mg üzerinde albümin atılımının olmasıdır(59).

Albümin atılımındaki değışkenlikler nedeniyle 3-6 ay içince bakılan üç idrar örneğinin ikisinde anormal sonuç elde edilmesi anlamlıdır.

Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabet başlangıcından 5 yıl sonra tip 2 diyabette ise hastalık tanısından önce asemptomatik bir süreç genellikle var olduğundan tanı anından itibaren yılda bir kez GFR ve idrar albümin kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Proteinürisi olan tüm diyabetli hastalarda %20

oranında diyabetik olmayan bir neden genellikle olduğundan diğer sistemik hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.

Albüminüri aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar açısından da iyi bir tahmin edicidir. Muhtemelen endotel disfonksiyonunda, trombosit agregasyonunda ve aterosklerozda artışa sebep olarak kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturur. Albüminüri döneminde etkili tedavi edilmeyen hastalarda sıklıkla glomerüler filtrasyon hızında yavaş yavaş düşme ve sonrasında son dönem böbrek yetmezliği gelişir (60).

1.3.2.2. Hematüri

Diyabetik nefropatide idrar sedimi genellikle hafiftir, fakat membranöz nefropati gibi bozukluklar da dahil olmak üzere glomerüler hastalıkların herhangi bir formunda olduğu gibi hematüri oluşabilir. Diyabetik nefropatide hematüri prevalansı ve bu durumun diyabete bağlı olup olmadığı ile ilgili az sayıda çalışma vardır (61, 62). Hematüri her ne kadar atipik özelliklerden biri olarak kabul edilse de diyabetik olmayan renal patolojiler açısından dikkatli olmak gerekir (61). Membranöz nefropati, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), akut interstisyel nefrit, postinfeksiyöz glomerülonefrit, IgA nefropati gibi hastalıklar açısından şüphe uyandıran hastalar araştırılmalıdır. Gerekirse renal biyopsi yapılmalıdır.

Renal biyopsi kimlere yapılmalı (53)?

- Proteinürisi olan ya da böbrek fonksiyonlarında bozulma olan ancak retinopatisi olmayan tip 1 diyabet (tip 2 diyabette hastalarda retinopati olmadan nefropati gelişme oranı %50-75 olduğundan biyopsi gerekmeyebilir)
- Makrohematüri ya da aktif nefritik üriner sedim (akantosit ve kırmızı kan hücreleri içeren glomerülonefrit düşündüren)
- Böbrek fonksiyonlarında hızlı düşüş
- Diyabet süresinin 10 yıldan az olduğu hastalarda proteinüri varlığı
- Diğer sistemik hastalıkların semptom ve bulgularının olması durumunda renal biyopsi yapılabilir.

1.3.3. Diyabetik Nefropatide Sorumlu Yolaklar

Diyabetin oluşması ile birlikte ilk ortaya çıkan bulgu hiperfiltrasyon ve glomerül içi basınçta artmadır. Afferent arteriyoller vazodilatasyon, intraglomerüler basınç ve renal kan akımında artış hiperfiltrasyon ile sonuçlanır. Glomerüller hipertansiyona sekonder gelişen oksidatif stres sonucu ve mekanik zorlanmaların da etkisiyle glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozis gelişir. Nitrik oksit(NO),atrial natriüretik peptit (ANP), insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF 1) gibi nörohumoral yolakların da hiperfiltrasyon oluşumunda katkısı olduğu öne sürülmektedir (63).

Hiperglisemi farklı mekanizmalarla diyabetik nefropati oluşturmaktadır. Kronik hiperglisemide fazla glikozun bir kısmı dolaşımdaki veya doku proteinleri üzerindeki aminoasitlerle birleşir. Bu enzimatik olmayan süreç başlangıçta geri dönüşümü olan glikasyon ürünleri ve daha sonra ileri glikasyon son ürünlerini oluşturur. (pentosidin, pirlalin, karboksimetillizin gibi advanced glycoslated end products). İleri glikasyon son ürünleri (advanced glycoslated end products –AGE), glomerüllerde ve diyabetik hastaların renal tübüllerinde birikip hücre dışı matriks bağlantılarını etkileyerek sinyal iletilerini bozarlar. Hücresel hipertrofi, ekstraselüler matriks birikimi, epitelyal mezenkimal geçiş, nitrik oksit sisteminin inhibisyonu, nefrin sentezinin bloklanması, nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktivasyonu ve bu sayede çok sayıda inflamatuvar sitokinlerin, kimokinlerin ve vazoaktif hormonların üretiminin indüklenmesi üzerinde etkileri vardır (64). İn vivo enjekte edilen AGE' ler albüminüri ve glomerülosklerozu uyarır. Anjiotensin 2 stimülasyonu podositler üzerinde sartanlar tarafından bloke edilemeyen AGE reseptörlerinin upregulasyonuna neden olur (65). Bir AGE inhibitörü olan aminoguanidinin diyabetik hayvanlara uygulanmasının AGE birikimini, mezengial matriks genişlemesini ve albüminüriyi azalttığı ancak glomerüler bazal membran kalınlaşması üzerine etkilerinin tutarsız olduğu gözlemlenmiştir. Daha yeni ve spesifik ajanlar (phenacylthiazolium) mevcuttur ancak diyabetik nefropati yararına kanıtlanmış bir veri bulunamamıştır (63, 65).

Glikozun sorbitole dönüşümünü içeren polyol yolunun diyabetik nefropati üzerindeki etkileri daha çok hücre içi osmolariteyi artırarak oksidatif hasara sebep olan sorbitol ile ilişkilendirilmiştir. Böbreklerde bu hasar albüminüri olarak

karşımıza çıkmaktadır. Tolrestat, sorbinil, ponalrestat gibi aldoz redüktaz inhibitörlerinin kullanılması albüminüriyi azaltmada minimal de olsa etkilidir (53).

Adenozin monofosfat kinaz (AMPK) enerji duyarlı bir basamaktır ve stimülasyonu hem tip 1 hem tip 2 DM’de olumlu sonuçlara yol açmaktadır. AMPK yolunun inhibisyonu monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) stimülasyonu, vasküler disfonksiyon gibi inflamasyonla ilişkili bulunmuştur (66).

Plazma ve doku serin proteaz enzimi olan kallikreinin etkileri bradikinin ile sağlanır. İn vitro olarak hiperglisemi renal tübüler kallikrein ekspresyonunu stimüle eder (67, 68). Farelerde yapılan deneylerde bradikinin 2(BK2) reseptör blokajı serum kreatinini ve albumünüri düzeylerinde gerileme sağlamıştır. İnsan doku kallikrein bağımlı protein kallistatinin farelerde oksidatif stresi baskılayarak tümör büyüme faktör β (TGF- β), NF- κ B sinyali gibi çoklu mekanizmalarla tübülointestinal hasarı ve renal fibrozisi düzelttiği gösterilmiştir (69). TGF β ise erken dönemde glomerül hipertrofisine kronik fazda ise mezengial matriks birikimine yol açar. Diyabetik nefropatide görülen hücresel hipertrofi ve artmış kollajen sentezine katkıda bulunur. Ek olarak BK2 reseptör blokajı TGF β ’nın profibrojenik etkilerine ters görünen renal kemik morfojenik protein-7 (BMP-7) sentezinin azalmasıyla ilişkilidir (70). Diyabetik nefropatisi olan bireylere anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin(anjiotensin converting enzim inhibitörü-ACEİ) uygulanmasının serum TGF β konsantrasyonunu düşürdüğü ve zamanla TGF β seviyesinin azalmasıyla renoproteksiyon arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (71). Diyabetik nefropatisi olan sıçanlara anti-TGF β antikoru ile bir ACEİ kombinasyonunun verilmesinin proteinüriyi tamamen düzelttiği yalnızca ACEİ kullanımında ise kısmi fayda olduğu gözlemlenmiştir (72).

Toll benzeri reseptör 4 (toll like receptor 4-TLR 4) insan diyabetik nefropati biyopsilerinde renal tübüllerde aşırı düzeyde bulunmuştur. İn vitro TLR4 baskılanması hiperglisemi bağımlı tübüler hücre hasarını düzeltir (73, 74).

Protein kinaz C (PKC) hücre proliferasyonunu, kan akımını ve vasküler geçirgenliği etkileyen bir enzimdir. TGF β aracılığıyla matriks protein üretimini artırır ve glomerülosklerozla sonuçlanır. Aktive PKC sitokin, ekstraselüler matriks (ECM) ve vazokonstriktör endotelin-1 üretimini artırır. Bu değişiklikler bazal membran kalınlaşması, vasküler oklüzyon ve artmış geçirgenliğe katkıda bulunur.

Deneysel diyabette kullanılan pek çok PKC inhibitörü (PKC- β isoformları inhibe eden Ruboxistaurin mesylate gibi) umut vaadeden sonuçlar sağlamıştır (75).

Podosit spesifik insülin reseptörü proteinüri de diyabetik nefropatinin ilerlemesini önleyen maddeler için hedef sağlayabilir (76, 77)

Fruktoz metabolizması sırasında üretilen ürik asit diyabetik böbrek hastalığının göstergesi olabilir ve allopürinol tedavisinin diyabetik albüminüri üzerine erken faydası bildirilmiştir (77, 78).

Deneysel ve klinik çalışmalar tip 1 ve tip 2 DM'de ACEİ ve antiotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanımının diyabetik nefropati gelişimini geciktirdiğini göstermiştir. Anjiotensin 2'nin (AT2) afferent ve efferent arteriyoler tonus üzerine olan etkileri ACEİ'nin diyabetik nefropatide kullanımının temelini oluşturur. ACEİ, AT2'nin oluşumunu engellemenin yanında bradikinin yıkımını da engeller. Hiperglisemi ile ileri glikasyon son ürünleri anjiotensinojen ve çeşitli böbrek hücrelerinde renin ekspresyonunu ve reaktif oksijen ürünlerinin üretimini stimule eder. Hipergliseminin AT2 düzeyini artırması oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuna neden olur, bu durum ise vazokonstriksiyon, tromboz, vasküler remodeling, TGF β sentezi ve ECM birikimi ile sonuçlanır. Aldosteron ise AT 2'den bağımsız olarak böbrek hasarının ilerlemesini hızlandırır (79).

Aldosteron endotelial disfonksiyonu ve TGF β ile PAI-1 artışı yaparak yapısal bozukluklara yol açar. Fizyolojik dozlarda aldosteronun fibrozisi artırdığı, insülin reseptör duyarlılığını ve glukoz taşıyıcılığını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca hipokalemi yapması nedeniyle de pankreastan insülin sekresyonunu azaltabileceği hipotez edilmiştir (80).

1.3.4. Diyabetik Nefropati Patolojisi

Diyabetik nefropatide glomerüllerde dört ana histolojik değişiklik vardır; mezengial genişleme, glomerüler bazal membran kalınlaşması, podosit yaralanması, glomerüloskleroz (81). Nefropati olup olmamasına bakılmaksızın 10 yıldan fazla diyabeti olan hastalarda glomerüler bazal membran (GBM) kalınlaşması görülür. İlerlemiş diyabetik nefropatide GBM kalınlığı ile idrarda albümin atılımı arasında korelasyon vardır. 1936'da Kimmelsteil ve Wilson tarafından ileri diyabetik nefropatisi olan hastalarda nodüler interkapiller lezyonlar tanımlanmıştır. Nodüllerin

mikroanevrizmatik dilatasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Köpük hücreleri genellikle nodülleri çevreler. Bu görünüm tip 1 ve tip 2 DM’de %10-50 arasında görülmektedir (82).

Diyabetik nefropatiden başka nodüller interkapiller glomerüloskleroz görülen durumlar (83);

- Amiloidoz ve monoklonal immun depozit hastalıkları, disproteinemiler, çoğunlukla kappa hafif zincir birikimi ile ilgili olanlar
- Organize glomerüler depozisyon hastalıkları, fibriler ve imunglomerülofrit, fibronektin glomerülopati ve kollajen 3 glomerülopati
- Siyanotik kalp hastalığı, takayasu arteriti, renal arter stenozu, kistik fibrozis gibi kronik hipoksemik iskemik durumlar
- Kronik membranoproliferatif glomerülofrit
- Sigara, hipertansiyon, metabolik sendromla ilişkili ancak diyabet olmadan idiopatik nodüler glomerüloskleroz

Diffüz glomerüler lezyonlar nodüler lezyonlara göre daha sık görülür. Diffüz glomerüler lezyonlar kapiller halkalar da içerecek şekilde mezengial matriks artışı sonucu oluşur. Nodüler lezyonlara zıt olarak (foksiyonel etkisi minimal) diffüz glomerüloskleroz derecesi böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesinde klinik olarak oldukça önemlidir (84).

Patolojik Sınıflama (85).

Sınıf 1–İzole glomeruler bazal membran kalınlaşması. Taban zarları erkeklerde 430 nm, kadınlarda 395 nm’den büyüktür. Morfolojik olarak böbrekler büyüktür.

Sınıf 2- Hafif (2a) ve şiddetli (2b) mezengial genişleme. Bir kapiller lümenin ortalama alanından daha büyük genişleme alanları toplam mezengiumun % 25’ inde mevcutsa lezyon ciddi kabul edilir.

Sınıf 3- En az bir Kimmelsiel - Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) biyopside gözlenir ve <%50 global glomerüloskleroz vardır.

Sınıf 4- İleri diyabetik skleroz. Diyabetik nefropatiye atfedilen %50’den fazla glomerüloskleroz olması durumudur.

Evreleme (86)

Evre 1- Hiperfiltrasyon dönemidir, böbrekler morfolojik olarak büyümüş, glomerüllerde hipertrofi mevcuttur.

Evre 2– Normoalbuminüri dönemidir, bazal membran kalınlaşmış, kan basıncı normaldir.

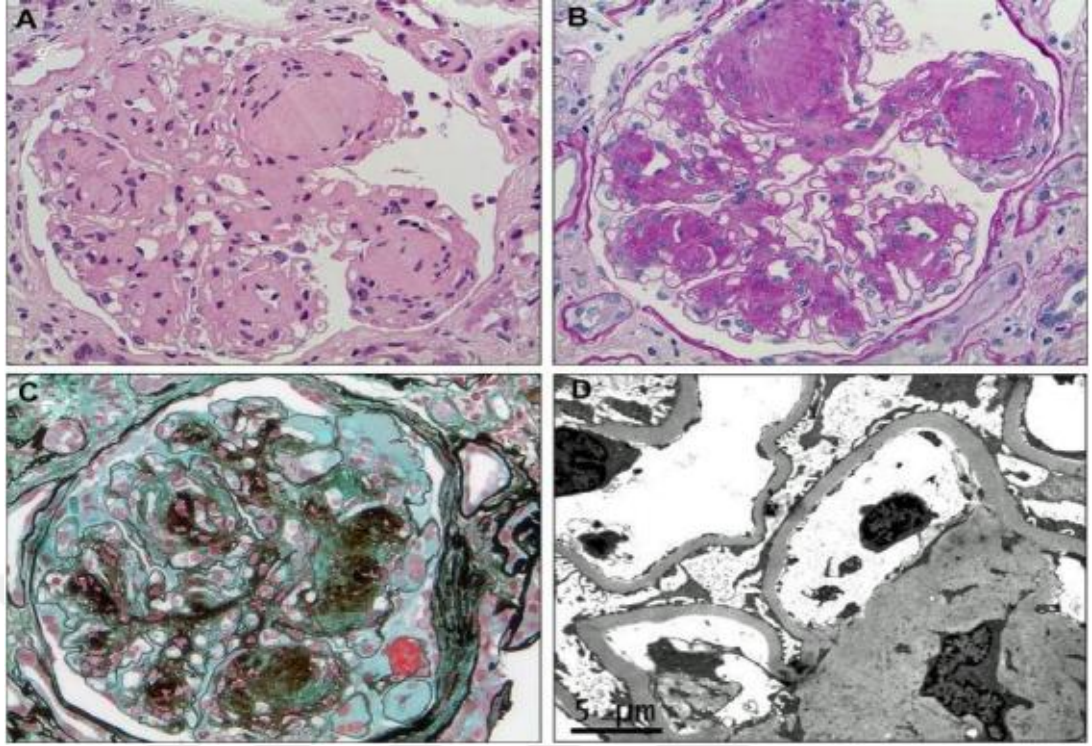
Evre 3-Mikroalbuminüri dönemidir, bazal membran kalın, mezengium genişlemiş, kan basıncı artmıştır.

Evre 4 – Makroalbuminüri dönemidir, diffuz interkapiller glomerüloskleroz, mezengial genişleme, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve serum kreatinin düzeylerinin yüksek olup hipertansiyonun eşlik ettiği dönemdir.

Evre 5- Son dönem böbrek yetmezliği dönemidir, belirgin glomerüloskleroz, glomerüler filtrasyon hızında belirgin azalma ($GFR < 15$), inatçı proteinüri, üre - kreatinin yüksekliği, dirençli hipertansiyon ve diyaliz ihtiyacının olduğu dönemdir.

Glomerüler filtrasyon hızı %45-60 arasında ise beslenmenin yeniden gözden geçirilmesi, en az senede bir kere elektrolit, bikarbonat, hemoglobin, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon, vitamin D, altı ayda bir GFR bakılması, kullanıyorsa oral antidiyabetiklerin doz titrasyonu yapılması önerilir.

Glomerüler filtrasyon hızı % 30-44 ise üç ayda bir GFR takibi, 3-6 ayda bir renal belirteçler bakılmalıdır. GFR %30 altında ise sekonder hiperparatiroidi, hipertansiyon, elektrolit imbalansları açısından nefroloğa sevkedilmelidir.



Şekil 1. Diyabetik nefropatinin özgün histolojik görüntüsü.

A) Kimmelstiel-Wilson nodülleri, hematoxilen eozin boyama B) Kimmelstiel – Wilson nodülleri, periyodik asid-schiff boyama C) Glomeruler bazal membranda diffuz kalınlaşma, podosit kaybı, mason trikrom-methenamin gümüş boyama D) Erken dönem hastalıkta görülmesi zor olan podosit kaybının elektron mikroskop görüntüsü (48).

1.3.5. Tedavi Yöntemleri

Diyabetik nefropati gelişen hastalarda ideal tedavi hedefi albüminürideki regresyon ve renal fonksiyonların korunmasıdır. Tansiyon ve gliseminin sıkı takibi, agresif lipid düşürücü tedaviler, sodyum kısıtlı diyet, kilo verme ve sigara bırakma primer korumada en önemli yöntemlerdir.

Normotansif normoalbuminürik hastalara nefropatiden korunmak amacıyla renin anjiotensin sistemi (RAS) blokajı önerilmemektedir. Albümin atılımı 30-299 mg/dl arasında ise hipertansiyon olmasa bile kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACEİ-ARB düşünülebilir. Çünkü ACEİ ya da ARB ile RAS blokajı yapılması hipertansiyondan bağımsız olarak renoprodüktiftir. Ek faydasının olmaması aksine komplikasyonları artırma ihtimali nedeniyle bu iki grup ajan kombine kullanılmamalıdır (87).

Ayrıca aldosteron reseptör antagonistlerinden eplerenon ve spironolaktonun monoterapi olarak kullanıldığında proteinüride azalma sağladıkları ancak ACEİ ve

ARB ile kombine kullanılmasının özellikle GFR'si düşük olan hastalarda hiperkalemi riskinden dolayı tercih edilmemesi önerilmektedir (88). Fakat non-steroidal mineralokortikoid reseptör antagonisti finerenonun, diyabetik nefropatisi olan hastalarda RAS blokerleriyle kombine kullanımında böbrek fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. Ancak faz 3 çalışmalar devam etmektedir (89).

Dihidropiridinler ve non-dihidropiridinler olmak üzere iki farklı gruba ayrılan kalsiyum kanal blokerlerinden dihidropiridinlerin albüminüriyi azaltma ve renal hastalığın progresyonnu yavaşlatmadaki etkileri gösterilemezken, non-dihidropiridinler (diltizem-verapamil) albüminüriyi azaltmada etkilidir (90, 91).

Klasik beta blokerlerin aksine yeni nesil beta blokerler (carvedilol-nebivolol) diyabetik nefropatili hastalarda tercih edilebilir.

Diyabetik nefropatili hastalarda endotelin reseptör antagonisti avosentanın antiproteinürik etkisi gösterilmiş olsa da yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. Daha selektif atresantan ise faz 2 çalışmalarda RAS inhibitörleriyle nefropatide kullanıldığında antiproteinürik etkisi gösterilmiştir. Ancak anlamlı kilo alımı yan etkisine dikkat edilmelidir (92, 93).

Allopürinol ile ürik asit seviyelerin azaltılmasının daha iyi kan basıncı sağlaması nedeniyle nefropati üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir (94).

Antihipertansif ve vazodilatör etkileri nedeniyle böbrek hemodinamisi üzerinde olumlu etkileri olan fosfodiesteraz inhibitörü pentoksifin ayrıca inflamatuvar sitokin sentezini de inhibe eder. Diyabetik nefropatisi olan hastalarda RAS blokerlerin eklenmesinin aditif antiproteinürik etkiye sahip olduğu ve böbrek hasarını ilerlemesini yavaşlattığı düşünülmektedir (95).

Kemokin inhibitörü (CCX-140), baricitinib (selektif JAK1-2 inhibitörü), selonsertib (selektif apoptoz sinyal düzenleyici kinaz inhibitörü), ASP-8232 (vasküler adezyon protein 1 inhibitörü) ve SER 150 (tromboxan A2 antagonisti) diyabetik nefropatili hastalarda antiproteinürik etki açısından araştırılmaktadır (95, 96).

1.4. Asprosin Proteini

Başta beyin olmak üzere vücudun enerji kaynağı olarak kullandığı glukoz seviyeleri pek çok hormonal sistem tarafından dengeli bir şekilde yürütülmektedir. Hormonal sistemdeki bozukluklar diyabette de olduğu gibi glikoz seviyelerinin patolojik derecelere ulaşmasına ve kimi zaman organ disfonksiyonlarına sebep olmaktadır.

Asprosin proteini ise açlıkla indüklenen ve hepatik glukoz salınımını kontrol eden glukojenik protein hormondur. FBN1'in sondaki iki ekzonu tarafından kodlanmaktadır. Ekzon 65, 11 aminoasiti; ekzon 66 ise 129 aminoasiti kodlamaktadır. İkinci aracı olarak G protein c-adenozin monofosfat aktive protein kinaz(cAMP) yolağını kullanır. Beyaz adipoz doku tarafından salgılanarak karaciğerden dolaşıma hızlı glukoz salınımını düzenlemektedir. Beyaz adipoz doku tarafından salgılandığı için bu hormona Yunanca 'beyaz' anlamına gelen asprosin adı verilmiştir (97). Yapılan araştırmalarda adipoz doku ve iskelet kasında FBN1 m-ribonükleik asit(mRNA) aracılığı ile plazma asprosin düzeyinin artması insülin direnci patogenezi için temel mekanizma olarak düşünülmektedir. Bu iki organ ayrıca insülin direnci mekanizması ile ilişkilendirilen temel organlardır (97).

İnsanlarda asprosin kodlayan genin (FBN1) yokluğu kısmi lipodistrofi ve plazma insülin seviyelerinde düşüş ile sonuçlanır. Yüz ve ekstremiteleri etkileyen doğumsal kısmi lipodistrofi ile karakterize NPS'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda hastaların glukoz ve insülin hemostaz durumları incelenmiş. Bu hastaların gece boyu açlık sonrası plazma insülin seviyeleri sağlıklı bireylere göre 2 kat daha düşük bulunmuş. İncelenen NPS hastalarının FBN1 kodlama bölgesinin 3' ucunda 71 baz çiftlik alanda mutasyon olduğu saptanmış. Sonuç olarak beyaz adipoz dokusu az olan insanlarda asprosin eksikliği görülmekte ve bu da asprosinin kaynağının adipoz doku olabileceğini düşündürmektedir (97).

İnsanlarda FBN1 mRNA profili incelendiğinde ise tüm dokular arasında en yüksek FBN1 mRNA ekspresyonun yağ dokuda olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, FBN1'in çeşitli organlardaki yüksek ekspresyonu göz önüne alındığında (kalp, adrenal, akciğer, böbrek gibi birçok dokuda kuvvetli sirkadiyen ritim göstermektedir) adipoz doku haricindeki organların da plazma asprosin kaynağı olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir (97).

Önemli bir endokrin fonksiyonu olan beyaz yağ dokunun asprosin kaynağı olup olmadığını araştırmak için yağ dokusu ablate edilmiş farelerin plazma asprosin düzeyleri ölçülmüş ve bu amaçla Berardinelli-Seip konjenital lipodistrofi tip-2 (BSCL 2) eksikliği olan fareler kullanılmış (BSCL2 eksikliği insan ve farelerde %60-70 oranında yağ dokuda azalmaya neden olur) ve bu farelerde plazma asprosin seviyelerinde 2 kat düşüş olduğu gözlemlenmiştir (98).

Adipositlerin asprosin üretebilme ve sekrete edebilme yeteneği hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Havyan deneylerinde dışarıdan verilen bakterilerden elde edilen asprosinin ve endojen olarak adenovirüs kaynaklı asprosinin kan glukoza ve insülin düzeylerini artırdığı saptanmıştır. Farelerde tek doz asprosin enjeksiyonu sonrası 30. dakikada glukoz piki saptanmış, 60. dk sonrasında ise kan glukoz düzeyinin kompensatuar olarak artan hiperinsülinemi ile normale geldiği gözlemlenmiştir. Artmış plazma asprosin seviyeleri hepatik glukoz çıkışında artışa neden olmakla birlikte insüline yanıt olarak periferel dokuların glukoz alımı üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir (97).

Asprosin aynı zamanda santral etkili oreksijenik bir hormondur. Kan beyin bariyerini geçerek direkt olarak oreksijenik agouti gen ilişkili protein(AgRP) nöronlarını aktive etmektedir. Bu aktivasyon sonucunda anoreksijenik gamaaminobütirik asit (GABA) bağımlı nöronlar inhibe olarak açlık uyarılmakta ve bunun sonucunda kilo artışı olmaktadır (9).

Asprosinin serum seviyesi açlık ile artar ve akut bir şekilde yeniden besleme ile düşer, beslenme durumu ile koordinasyonu sirkadiyen ritim gösterir (5, 9).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Çalışma için 09/10/2018 tarihli 286456 sayılı etik kurul onayı alındı. Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği, Genel Dahiliye polikliniği, ve Nefroloji polikliniğine başvuran 30 yeni tanı almış diyabet hastası, 30 son dönem böbrek yetmezliği olup hemodiyalize alınan diyabetik nefropati hastası ve herhangi bir hastalığı olmayan 30 sağlıklı birey dahil edildi. Tüm katılımcıların VKİ'leri hesaplandı. VKİ <18.5 zayıf, 18.5-24.9 normal kilolu, 25.0-29.9 fazla kilolu ve >30 obez olarak kabul edildi.

2.2. Moleküler Çalışmalar

Kan ve tükürük örneklerinde asprosin düzeyleri, Human Asprosin ELISA Kit Sunred Bioscience, Katalog no: 201-12-7193 Shanghai, CHINA kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Kitin Intra-Assay: CV değeri <10% iken, Inter-Assay: CV değeri <12% idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazı (Awareness Technology Instruments, ABD) kullanıldı. Test sonuçları ng/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı (assay range) 1ng/mL -300 ng/mL, minimum ölçülebilir düzeyi (sensitivity) 0,756 ng/mL idi. Asprosin kitinin tükürük numunelerinde asprosin ölçüm duyarlılığı Aydın'ın daha önce tarif ettiği prosedüre göre test edilmiş olup tıpkı kan numunelerinde olduğu gibi tükürük numunelerinde de aynı duyarlılıkta ölçüm yaptığı tespit edildi (101).

2.3. İmmunhistokimyasal Çalışmalar

Asprosin immünreaktivitesi için tükürük bezlerinden parotis bezi kullanıldı. İmmunhistokimyasal inceleme için seçilen parafin bloklardan 3-4 mikron kalınlığında kesitler poly-l lisine kaplı lamlara alındı. Sonrasında ilk deparafinizasyon işlemi için bir gece etüvde 72 santigrat derecede 30-45 dk bekletildi. Daha sonra kesitler antiijen retrieval işlemi de dahil olmak üzere tüm boyama aşamalarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştirilen tam otomatik immunhistokimya cihazında (VENTANA. Benchmark Ultra SN:3144159) boyandı.

Kesitlere primer antikör olarak asprosin antikoru (Dilusyon 1/100, Asprosin primer antibody: Code: A00229-10-100: Anti Asprosin/fibrillin-1 (2732-2871) (Human) Monoclonal Antibody (Aviscera Bioscience, inc ABD) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Boyanan kesitler Olympus BX53 ışık mikroskobu altında boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından patoloğlar tarafından değerlendirildi.

2.4. Biyokimyasal Ölçümler

Venöz kan örnekleri, en az 8 saatlik açlık sonrası alındı. Hasta ve kontrol grubunda, HbA1c düzeyi (NA:4,8-5,9) iyon değiştirici HPLC metoduyla Arkray marka kitler kullanılarak ADAMS-A1c HA-8160 tam otomatik HbA1c (JAPAN) cihazında çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubunda glikoz düzeyleri AKŞ (Normal Aralık:70-120 mg/dL), TG (Normal Aralık:40-180 mg/dL) ve LDL (Normal Aralık:60-130mg/dL) düzeyleri Siemens Advia 2400 (Tarrytown, NY, USA) cihazında Siemens marka kitler ile spektrofometrik olarak ölçüldü. Diyabetik nefropati grubunda üre(Normal Aralık:10-50 mg/ dL) ve kreatinin (Normal Aralık: 0.6-1.2 düzeyleri mg/dL) düzeyleri Siemens Advia1800 (Tarrytown, NY, USA) cihazında çalışıldı.

2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalamalar standart sapma ile birlikte verilmiştir (ort±SS). VKİ verileri hem ölçümsel olarak verilmiştir hem de kategorik hale getirilip verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Kikare testi kullanılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogrov-Smirnov testleri ile sınanmıştır. Ölçümsel verilerin karşılaştırılması için ikili gruplarda Student t testi kullanılmıştır. İki den fazla grupların karşılaştırılmasında ise ANOVA testi kullanılmış olup farklılığın hangi gruplar arasından kaynaklandığını bulabilmek için post-hoc olarak Tukey testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile ilişkisini incelemek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Asprosin ve subfatin değerlerinin tahmin edici etkilerini ölçmek için çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Asprosin ve subfatin değerlerinin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizilmiştir. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı 20 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

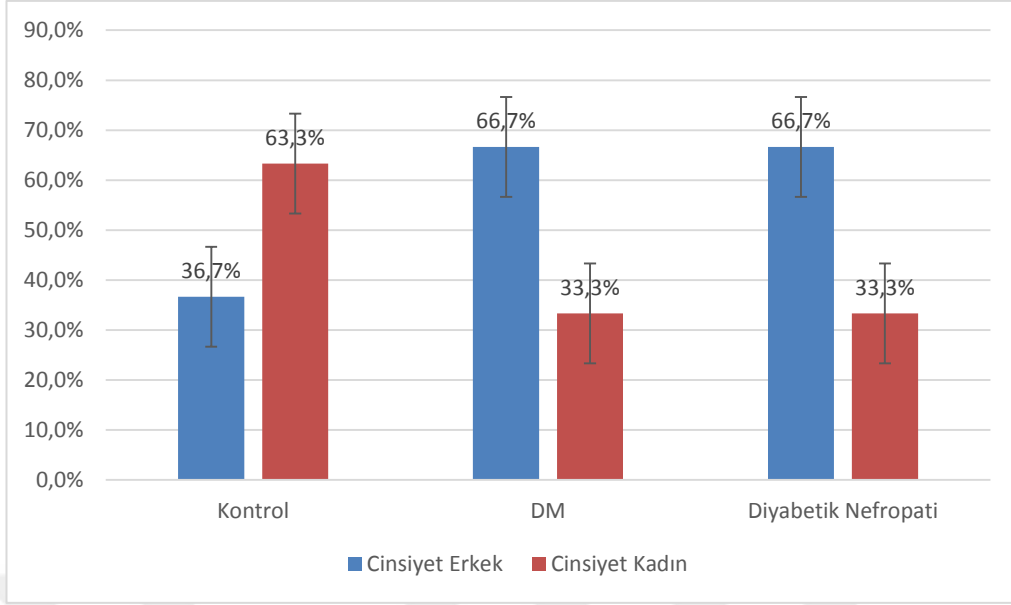
3. BULGULAR

Çalışmada 30 yeni diyabet tanısı almış hasta, 30 diyabetik nefropatisi olan hasta ve 30 sağlıklı kontrol bulunmaktadır. Yeni tanı almış diyabeti olan grubun ve diyabetik nefropatisi olan grubun 20'si (%66,7) erkek ve 10'u (%33,3) kadın olarak bulunmuşken, kontrol grubunun 11'i (%36,7) erkek 19'u (%63,3) kadın olarak bulunmuştur. Gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,026$). Bu farklılık kontrol grubu ile DM grubu ve kontrol grubu ile diyabetik nefropati grubu arasındadır (Şekil 3). Çalışmaya dahil edilen DM grubunun yaş ortalaması $51,70\pm13,33$ olarak, diyabetik nefropati grubunun yaş ortalaması $60,17\pm12,08$ olarak ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $55,10\pm5,36$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,012$). Bu farklılık DM grubu ile diyabetik nefropati grubu arasındadır (Şekil 4). Ağırlık, boy ve VKİ bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya katılanların sosyodemografik verileri Tablo 7'de gösterilmiştir.

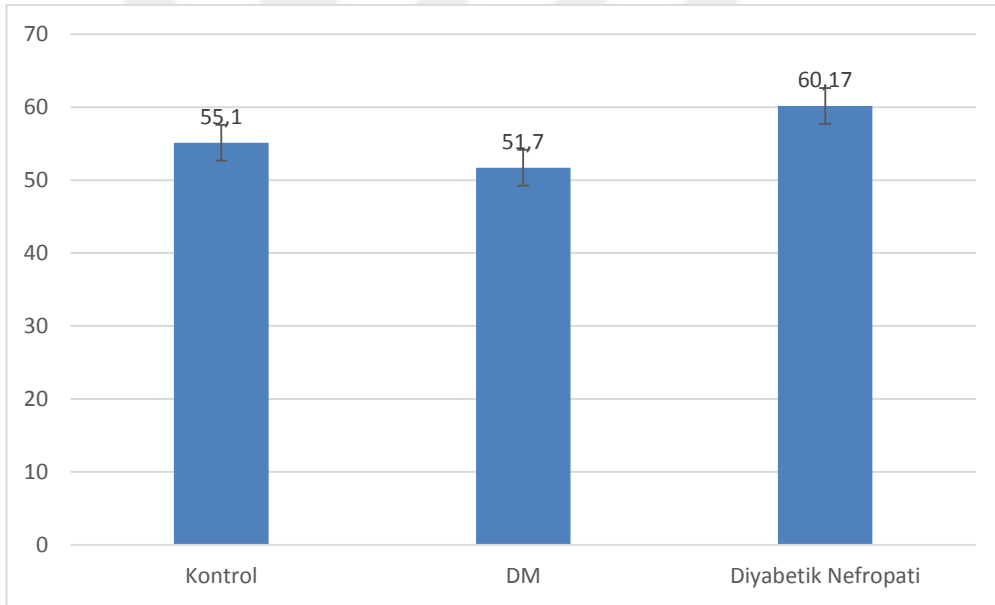
Tablo 7. Çalışma gruplarında demografik özellikler

	Kontrol	DM	Diyabetik Nefropati	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Cinsiyet (E/K)	11/19 (%)	20/10 (%)	20/10 (%)	0,026*
Yaş	55,10±5,36	51,70±13,33	60,17±12,08	0,012**
Ağırlık (kg)	73,17±10,86	76,97±12,96	70,03±13,62	0,106
Boy (cm)	163,27±8,19	168,10±9,39	161,67±29,19	0,371
VKİ (kg/m²)	27,43±4,26	27,19±3,41	25,32±4,57	0,099

*kikare analizi, **ANOVA testi



Şekil 3. Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımı (%)



Şekil 4. Çalışma gruplarının yaş dağılımı

Tablo 8. Çalışma gruplarının VKİ sınıflaması

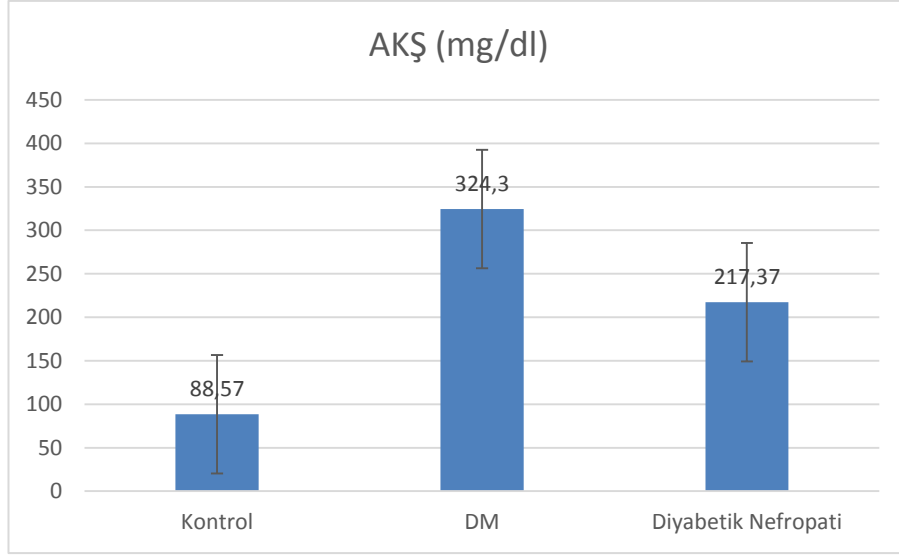
		Kontrol	DM	Diyabetik Nefropati	P
		n (%)	n (%)	n (%)	
VKİ Sınıflaması	Zayıf	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%10,0)	0,352
	Normal	8 (%26,7)	8 (%26,7)	11 (%36,7)	
	Kilolu	16 (%53,3)	16 (%53,3)	13 (%43,3)	
	Obez	6 (%20,0)	6 (%20,0)	3 (%10,0)	

Çalışma gruplarının tamamı VKİ açısından değerlendirildiğinde en fazla kilolu grup bulunmaktadır. Kontrol grubu VKİ'ye göre değerlendirildiğinde 8 (%26,7) kişi normal kilolu, 16 (%53,3) kişi kilolu ve 6 (%20,0) kişi obezdi. DM grubu ile kontrol grubunun VKİ'ye göre dağılımı aynıydı. Diyabetik nefropati grubunda ise 3 (%10,0) kişi zayıf, 11 (%36,7) kişi normal kilolu, 13 (%43,3) kişi kilolu ve 3 (%10,0) kişi obezdi. İstatistiksel olarak VKİ sınıflamasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,352)

Tablo 9. Çalışma gruplarının kan değerleri

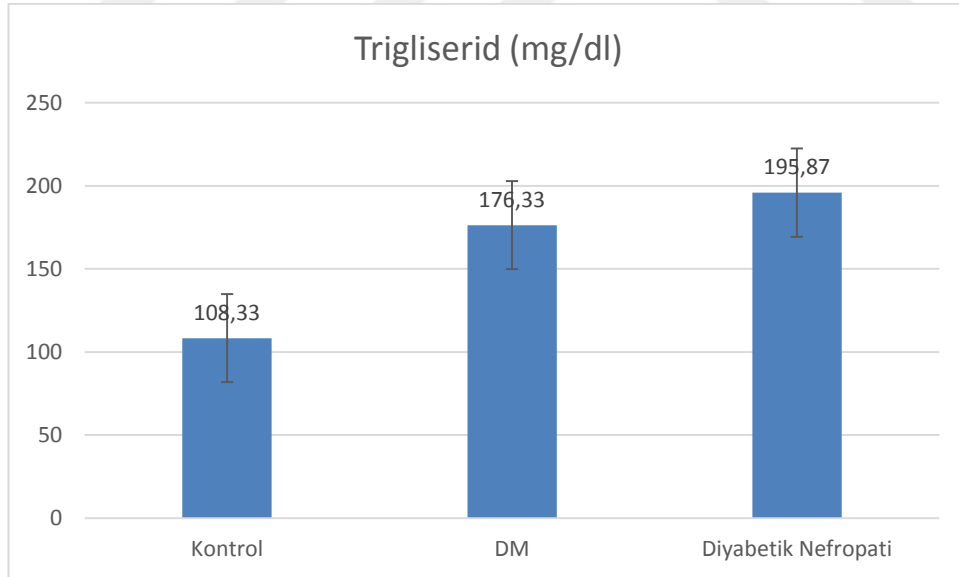
		Kontrol	DM	Diyabetik Nefropati	P
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
AKŞ (mg/dl)		88,57±7,40	324,30±148,09	217,37±62,77	<0,001*
Trigliserid (mg/dl)		108,33±22,44	176,33±75,41	195,87±99,30	<0,001*
LDL- kolesterol (mg/dl)		99,43±11,21	176,70±51,85	188,03±40,58	<0,001*
HbA1c (%Hb)		-	11,29±2,53	8,14±1,68	<0,001**
Üre (mg/dL)		-	-	115,20±45,12	-
Kreatinin (mg/dL)		-	-	6,72±2,28	-

* ANOVA testi ** student t testi



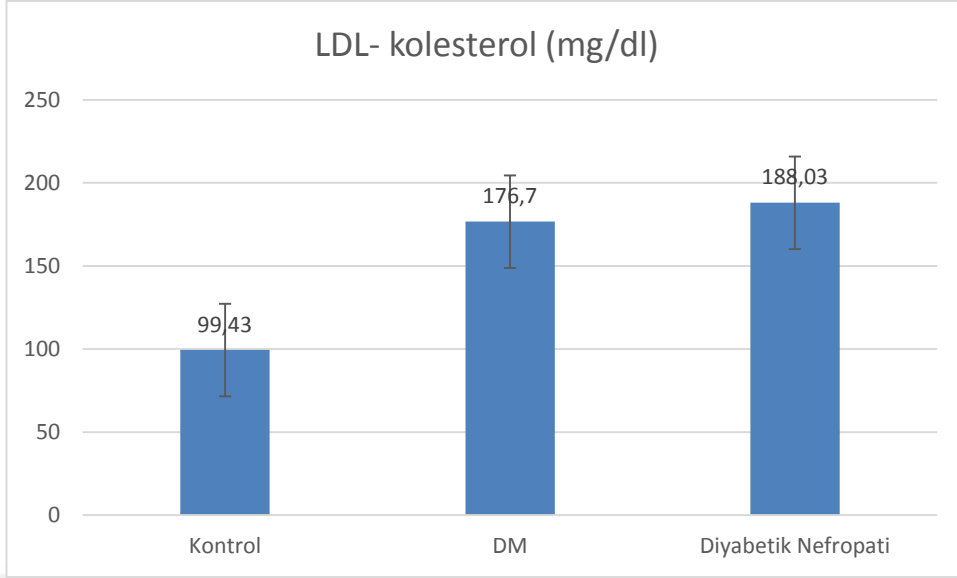
Şekil 5. Çalışma gruplarının AKŞ değerleri

Çalışma gruplarının kan değerleri incelendiğinde kontrol grununda AKŞ ortalaması 88,57 mg/dl, DM grubunda 324,3mg/dlve diyabetik nefropati grubunda 217,37 mg/dl idi. AKŞ değerleri diyabetik grupta diyabetik nefropati grubundan, diyabetik nefropati grubunda ise kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Şekil 5).



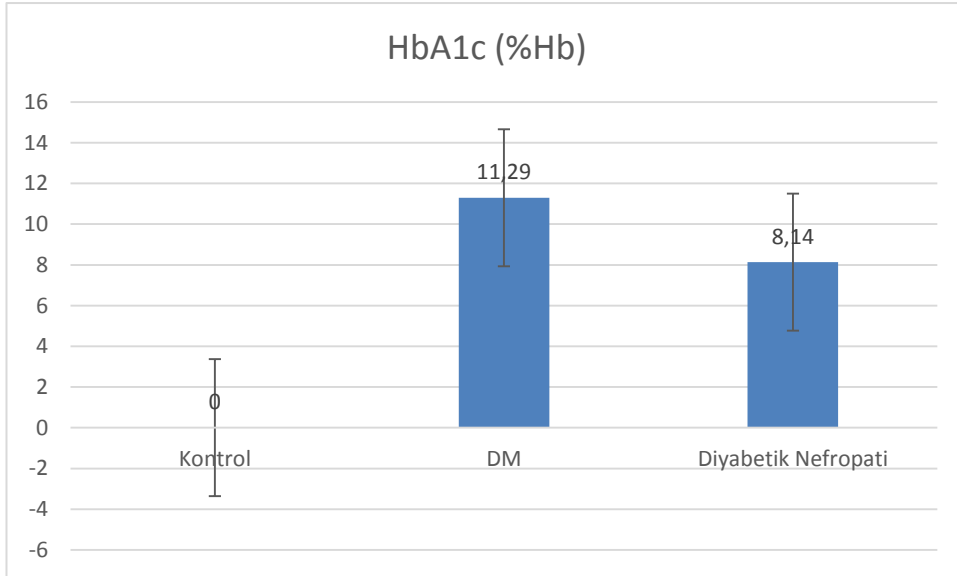
Şekil 6. Çalışma gruplarının trigliserid değerleri

Çalışmada diyabetik grupta TG düzeyleri 176,3 mg/dl, diyabetik nefropati grubunda 195,87 mg/dl ve kontrol grununda 108,33 mg/dl olarak bulundu. Diyabetik nefropati grubunun TG değeri DM grubundan ve DM grubunun da kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 7. Çalışma gruplarının LDL-kolesterol değerleri

Çalışma grupları arasında LDL değerleri kıyaslandığında en yüksek LDL değerleri diyabetik nefropati grubunda saptanmıştır. Kontrol grubunda LDL ortalaması 99,43 mg/dl, DM grubunda 176,7 mg/dl ve diyabetik nefropati grubunda 188,03 mg/dl olarak bulunmuştur. Gruplar arası LDL değerleri kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$). Bu fark DM grubu ile kontrol grubu ve diyabetik nefropati grubu ile kontrol grubu arasındadır (Şekil 7).



Şekil 8. Çalışma gruplarının HbA1c değerleri (kontrol grubunun bakılmamıştır)

Diabetes mellitus grubunun HbA1c ortalaması %11,29 ve diyabetik nefropati grubunun ise %8,14 olup diyabetik nefropati grubundan anlamlı bir şekilde yüksek

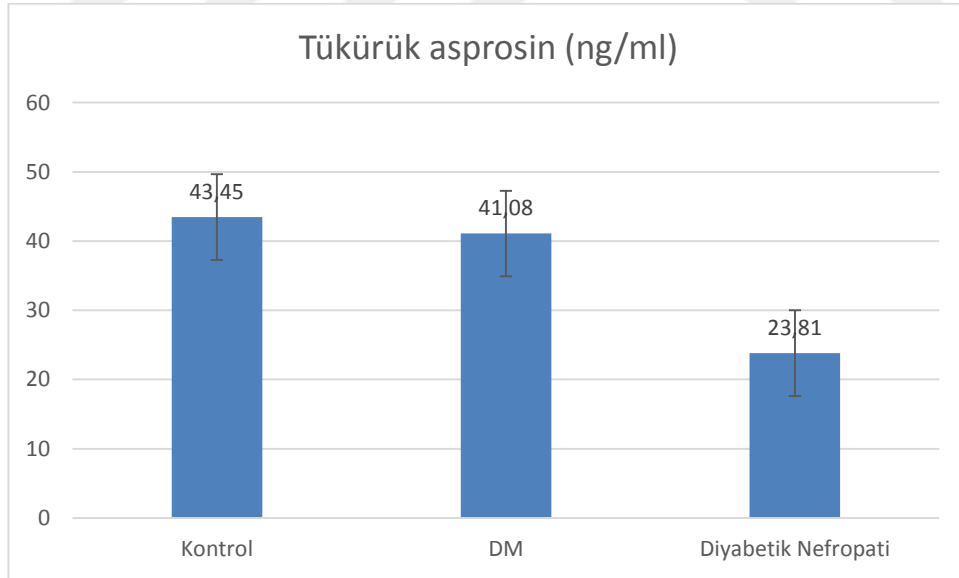
bulunmuştur. Çalışmada AKŞ normal olan kontrol grubunda HbA1c bakılmamıştır (Tablo 9, Şekil 8).

Tablo 10. Çalışma gruplarının tükürük ve plazma asprosin düzeyleri

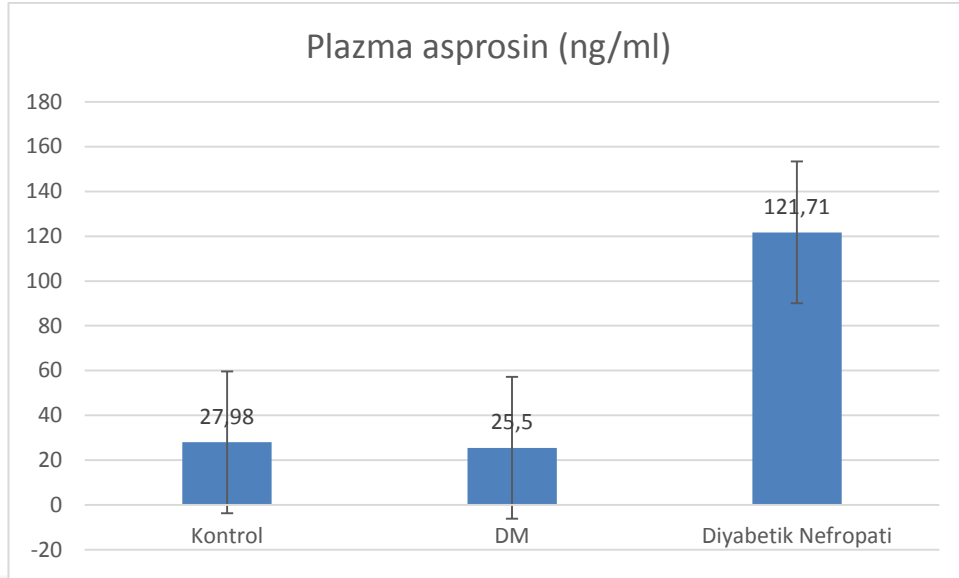
	Kontrol	DM	Diyabetik Nefropati	P*
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Tükürük asprosin (ng/ml)	43,45±15,63	41,08±19,60	23,81±15,23	<0,001
Plazma asprosin (ng/ml)	27,98±36,18	25,50±45,46	121,71±177,17	0,001

* ANOVA testi

Tükürük asprosin düzeyi kontrol grubunda 43,45±15,63 ng/ml, DM grubunda 41,08±19,60 ng/ml ve diyabetik nefropati grubunda 23,81±15,23 ng/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 10). Bu farklılık diyabetik nefropati grubu ile kontrol grubu ve DM grubu ile kontrol grubu arasındadır. Plazma asprosin düzeyleri ise kontrol grubunda 27,98±36,18 ng/ml, DM grubunda 25,50±45,46 ng/ml ve diyabetik nefropati grubunda 121,71±177,17 ng/ml olarak bulunmuştur. Plazma asprosin düzeyi ile gruplar arası anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık diyabetik nefropati grubu ile kontrol grubu arasında ve diyabetik nefropati grubu ile DM grubu arasındadır (p=0,001) (Tablo 10).



Şekil 9. Çalışma gruplarının tükürük asprosin düzeyleri



Şekil 10. Çalışma gruplarının plazma asprosin düzeyleri

Tablo 11. Cinsiyete göre tükürük ve plazma asprosin düzeyleri

	Erkek	Kadın	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Tükürük asprosin (ng/ml)	35,50±20,03	36,91±17,57	0,727
Plazma asprosin (ng/ml)	58,49±114,60	58,27±118,32	0,993

Çalışmada erkeklerde tükürük asprosin düzeyi 35,50±20,03 ng/ml ve bayanlarda 36,91±17,57 olarak bulunmuştur. Plazma asprosin düzeyi ise erkeklerde 58,49±114,60 ng/ml ve kadınlarda 58,27±118,32 ng/ml olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arası tükürük ve plazma asprosin seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 11)

Tablo12. VKİ sınıflamasına göre tükürük ve plazma asprosin düzeyleri

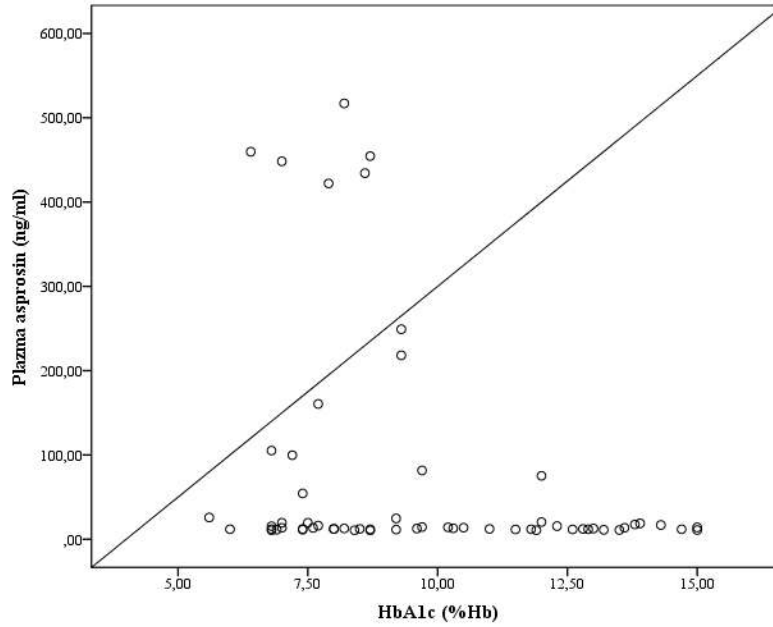
		Tükürük asprosin		Plazma asprosin	
		Ort±SS		Ort±SS	
	Zayıf	25,31±19,91		26,87±23,88	
VKİ	Normal	34,86±20,15	0,628	69,05±131,44	0,817
Sınıflaması	Kilolu	36,25±17,50		61,02±125,43	
	Obez	40,12±21,36		37,66±48,74	

Vücut kitle indeksine göre değerlendirildiğinde tükürük asprosin düzeyleri zayıf olanlarda 25,31±19,91 ng/ml, normal kilolularda 34,86±20,15 ng/ml, kilolularda 36,25±17,50 ng/ml ve obezlerde 40,12±21,36 ng/ml olarak bulunmuştur. Plazma asprosin düzeyleri ise zayıf olanlarda 26,87±23,88 ng/ml, normal kilolularda

69,05±131,44 ng/ml, kilolularda 61,02±125,43 ng/ml ve obezlerde 37,66±48,74 ng/ml olarak bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ile plazma ve tükürük asprosin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 12).

Tablo 13. Tükürük ve plazma asprosin düzeylerinin parametreler ile ilişkisi

Parametre	Tükürük Asprosin (ng/ml)		Plazma Asprosin (ng/ml)	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
VKİ (kg/m ²)	0,137	0,199	-0,051	0,635
AKŞ (mg/dl)	-0,56	0,603	-0,004	0,972
Trigliserid (mg/dl)	-0,115	0,281	0,104	0,329
LDL- kolesterol (mg/dl)	-0,198	0,061	0,048	0,716
HbA1c (%Hb)	0,125	0,341	-0,280	0,03
Üre (mg/dL)	-0,063	0,743	0,173	0,362
Kreatinin (mg/dL)	0,071	0,708	0,274	0,144



Şekil 11. Plazma asprosin ile HbA1c ilişkisi

Yapılan korelasyon analizinde sadece HbA1c ile plazma asprosin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki olarak bulunmuştur (Tablo 13, Şekil 11).

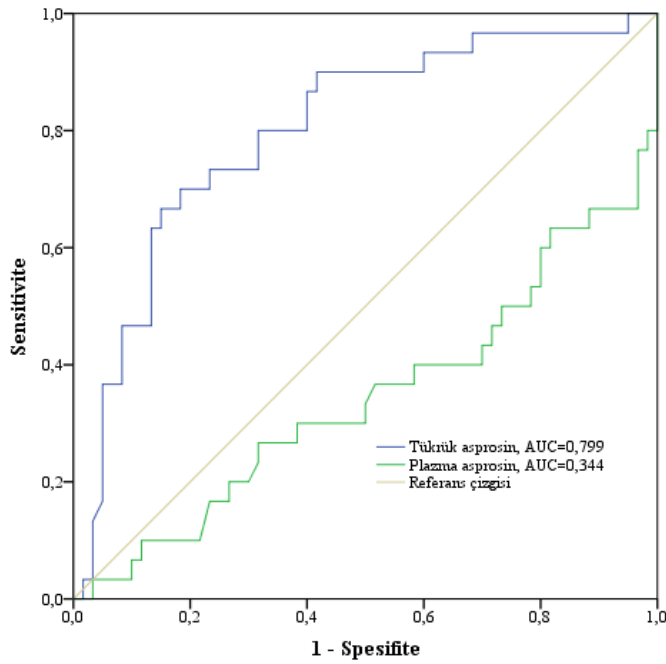
Yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucuna göre hiçbir parametre tükürük asprosin ve plazma asprosin düzeyi ile ilişkili bulunamamıştır (Tablo 14, 15).

Tablo 14. Tükürük asprosin düzeyi ile parametreler arasında çoklu doğrusal regresyon analizi

	B±SE	t	P
VKİ (kg/m ²)	-0,625±0,839	-0,745	0,464
AKŞ (mg/dl)	0,038±0,067	0,557	0,583
Trigliserid (mg/dl)	0,029±0,041	0,709	0,486
LDL- kolesterol (mg/dl)	0,021±0,10	0,206	0,839
HbA1c (%Hb)	-0,688±2,310	-0,298	0,769
Üre (mg/dL)	-0,058±0,095	-0,616	0,544
Kreatinin (mg/dL)	0,904±1,877	0,482	0,635

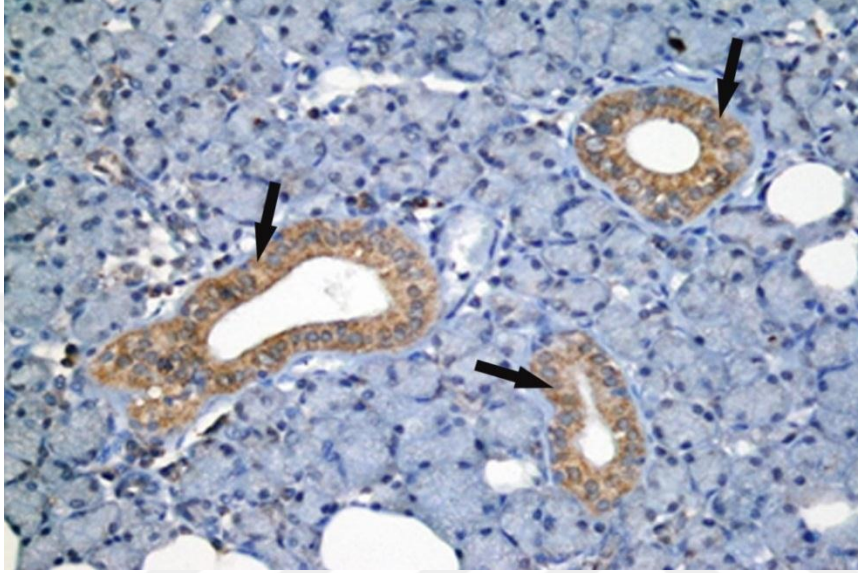
Tablo 15. Plazma asprosin düzeyi ile parametreler arasında çoklu doğrusal regresyon analizi

	B±SE	t	P
VKİ (kg/m ²)	3,819±9,409	0,406	0,689
AKŞ (mg/dl)	-0,725±0,757	-0,958	0,348
Trigliserid (mg/dl)	-0,508±0,465	-1,092	0,286
LDL- kolesterol (mg/dl)	1,419±1,118	1,269	0,218
HbA1c (%Hb)	-5,330±25,905	-0,206	0,839
Üre (mg/dL)	-0,079±1,063	-0,074	0,941
Kreatinin (mg/dL)	32,222±21,046	1,531	0,140



Şekil 12. Diyabetik nefropati için tükürük ve plazma asprosin değerinin ROC eğrisi (Tükürük asprosin $AUC = 0,799$ (%95CI=0,700-0,898), $p < 0,001$, Plazma asprosin $AUC = 0,344$ (%95CI=0,216-0,472), $p = 0,016$)

Diyabetik nefropati grubunu diğer katılımcılardan ayırmak amacıyla asprosinin potansiyel tanısal değerini araştırmak için ROC eğrileri analizi uygulanmıştır. Tükürük asprosin için yapılan ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,799 (%95CI=0,700-0,898) olarak bulunmuşken plazma asprosin için AUC 0,344 (%95CI=0,216-0,472) olarak bulunmuştur (Şekil 12).



Şekil 13. Parotis bezinin asprosin immunhistokimyası

Parotis bezi striated (çizgili kanal) duktuslarının asprosin ile immunhistokimyasal boyanması Şekil 13'te gösterilmiştir.

4. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus toplumda sıklığı giderek artmakta olan, mortalite ve morbidite oranı yüksek, özellikle komplikasyonları göz önüne alındığında maliyeti oldukça fazla olan kronik bir hastalıktır. Bu maliyetin %75'i diyabetin kendisinden çok uzun dönemde gelişen komplikasyonlarına harcanmaktadır. 2002 yılında ABD'de diyabetin ekonomik maliyeti yaklaşık 132 milyondur. Direkt maliyetlerin %75'i diyabetin uzun dönem vasküler komplikasyonlarına bağlıdır ve kaynakların %90'ı tip 2 diyabete harcanır (102). Hastalığın patogenezinin tam olarak aydınlatılması gerek mortalite ve morbiditenin azaltılması gerek de maliyetin düşürülmesi açısından önemlidir.

Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin güncel verilerine göre diyabet prevalansı özellikle sedanter yaşamın ve fast-food tarzı beslenme alışkanlıklarının artmasıyla gün geçtikçe artmaktadır. Dünyada her iki diyabet tipi artış göstermekle birlikte, tip 2 DM artışı çok daha fazla olmaktadır. Diyabetes mellituslu hasta sayısının ve komplikasyonlarının artması gelecekte halk sağlığını tehdit eden en önemli konulardan birisi olacaktır (103).

Diyabetin en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sırada vasküler komplikasyonlar yer almaktadır. Diyabetik nefropati de bunlardan biridir. Türk Nefroloji Derneği 2009 verilerine göre diyalize giren hastalarda diyabetik nefropati sıklığı yaklaşık olarak %35 dir. Bu sebeple nefrotik düzeydeki proteinürinin en sık sebebi olan diyabetik nefropatinin tanı ve tedavisinin erken ve tam olarak yapılması önem arz etmektedir.

Asprosin proteini ise son yıllarda tanımlanmış diyabet patogenezinde önemli olabileceği düşünülen protein yapıda bir hormondur. Her ne kadar asprosin proteini ile yapılan çalışmalar insülin direnci ve diyabet patogenezi üzerinde yoğunlaşmış olsa da PKOS, obezite, metabolik sendrom gibi pek çok hastalığın patogenezinde de asprosin proteinin rol oynayabileceğine dair araştırmalar mevcuttur (6-8).

Ancak diyabetik nefropatili hastaların kan ve tükürük örneklerindeki asprosin protein düzeylerine ilişkin literatür çalışmalarına rastlanılmadı. Bu çalışmada henüz tedavi almamış yeni tanı DM hastalarının ve terminal evre hemodiyalize alınan diyabetik nefropati hastalarının kan ve tükürük asprosin protein düzeyleri çalışıldı. Ayrıca tükürük bezlerinden parotis bezinin asprosin sentezleme özelliği

immunohistokimyasal olarak gösterildi. Uğur ve ark. (10) yapmış olduğu çalışmada tükürük bezlerinden submandibuler bezlerin intralobuler çizgili kanallarda ve parotis bezlerinde asprosin tutulumu gösterilmiş olup bu bulgular bizim çalışmamızın sonuçlarını teyit eder nitelitedir.

Literatürde asprosinin insülin direnci, PKOS, metabolik sendrom, lipid bozuklukları ve VKİ'ye paralel olarak arttığını gösteren çalışmaların olması bu çalışmamızı yaparken hastaların lipid profillerini, vücut kitle indekslerini de göz önünde bulundurmanız konusunda bize yön verdi. Bu açıdan bakılacak olursa VKİ ile asprosin proteini arasındaki ilişiyi araştıran Wang ve arkadaşlarının (100) 79'u obez ve 40'ı normal kiloda olan yaş, cinsiyet ve pubertal durumları arasında anlamlı farklılık olmayan 119 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada serum asprosin seviyelerinin obez grupta daha yüksek olduğu gösterildi. Obezite ile serum asprosin seviyeleri arasındaki ilişiyi saptamak amacıyla yapılan başka bir çalışmada serum asprosin seviyelerinin normal kilolu, fazla kilolu ve obez gruptaki düzeyleri sırasıyla 70.903 ± 17.49 ng/ml, 79.744 ± 29.54 ng/ml ve 106.293 ± 122.69 ng/ml olarak bulundu. Obez grupta serum asprosin seviyeleri normal kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu ($p=0.009$) (104). Chang ve arkadaşlarının 444 PKOS'lu hastayı ve 156 sağlıklı kontrolü dahil ettiği bir araştırmada ise tüm olgular $VKI \geq 25$ kg/m² ve $VKI < 25$ kg/m² olarak iki gruba ayrılarak asprosin düzeylerine bakıldığında bu iki grup arasında asprosin düzeyi açısından fark saptanmamıştır (105). Bu verilere zıt olarak yapılan başka bir çalışmada obez grup ile normal kilolu grup kıyaslandığında serum asprosin düzeylerinin iki grup arasında benzer olduğu sonucuna varılmış (106). Bizim çalışmamızda ise VKİ sınıflamasına göre plazma asprosin seviyeleri zayıf, normal kilolu, kilolu ve obez grupta sırasıyla $26,87 \pm 23,88$ ng/ml, $69,05 \pm 131,44$ ng/ml, $61,02 \pm 125,43$ ng/ml, $37,66 \pm 48,74$ ng/ml olarak bulundu. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,817$). Plazma asprosin düzeyi ile VKİ arasında negatif yönde korelasyon olduğu görüldü.

Daha önceden yapılan çalışmalarda AKŞ ile asprosin proteini arasında pozitif yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir (6, 7). Çalışmamızda ise literatürdeki çalışmalara zıt olarak AKŞ ile asprosinin negatif yönde korele olduğu görüldü. TG ve LDL değerleri ile plazma asprosin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar da yapmış olduğumuz literatür taramalarıyla uyumlu bulundu (6, 7).

Bir başka çalışmada asprosinin metabolik profiller, cinsiyete bağlı hormonlar, tip 2 DM veya PKOS'lu kadınlardaki düzeyini araştırmak için 66 sağlıklı kadın, tip 2 DM'li 53 kadın ve PKOS'lu 41 hastada plazma asprosin düzeyi ve metabolik göstergeler ölçüldü. Plazma asprosin tip 2 DM'li kadınlarda sağlıklı deneklerden anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$) Asprosin düzeyleri açlık kan glukozu, HbA1c ve HOMA-IR ($p < 0.05$) ile pozitif korele idi (8). Bizim çalışmamızda HbA1c ile plazma asprosin düzeyleri arasında literatürlere uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,03$) pozitif yönde korelasyon saptandı. Asprosin proteininin diurnal ritim gösteriyor olması, katılımcıların kan ve tükürük örneklerinin farklı saatlerde alınmış olması veriler arasındaki uyumsuzluğun sebebi olabilir. Ayrıca asprosin proteinin aerobik egzersizlere bağlı olarak değişebileceğini gösteren çalışmalar da dikkate alındığında çalışmamızla diğer çalışmalar arasındaki farklılığın bir diğer sebebi de hastalardan kan ve tükürük örnekleri alınmadan önceki mobilite durumlarının sorgulanmaması olabilir (107). Literatürdeki tüm bu verileri bir araya getirip değerlendirdiğimizde asprosin protein düzeyinin henüz keşfedilmemiş pekçok değişkene bağlı olarak değişebileceği ve bu parametrelerle ilişkilerinin net olarak tanımlanması için daha pekçok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda gerek tükürük gerek plazma asprosin düzeyleri yeni tanı alan DM grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Ancak diyabetik nefropati ile kontrol grubu plazma asprosin düzeylerinin karşılaştırılmasında diyabetik nefropati grubunda plazma asprosin düzeylerinin yaklaşık 4 kat arttığı görülmektedir.

Öte yandan diyabetik nefropati grubu ile kontrol grubu tükürük asprosin düzeyleri kıyaslandığında diyabetik nefropati grubunda tükürük asprosin düzeyi daha düşük bulundu. Hormonlar ve bir takım ilaçların eliminasyon yollarının karaciğer ve böbrekler olduğu bilinmektedir. Asprosinin ise nerede metabolizma olduğu bilinmemektedir. Diyabetik nefropati hastalarının plazma asprosin düzeyleri ile kontrol grubunun plazma asprosin düzeyleri kıyaslandığında plazma asprosin düzeylerinin diyabetik nefropatiye bağlı olarak yaklaşık 4 kat artmış olması bu hormonun muhtemel renal yolla elimine olduğunu düşündürmektedir. Kreatinin dahil böbrek fonksiyon testleriyle ilişkili parametrelere baktığımızda son dönem böbrek yetmezliği olup hemodiyalize alınan hastalardaki plazma asprosin yüksekliği

yukarıdaki savı kuvvetle desteklemektedir. Asprosinin diyabetin bir genel göstergesi olmayıp çalışmamızın sonuçlarına göre diyabete bağlı komplikasyonların (söz gelimi diyabetik nefropati gibi) bir göstergesi olarak klinik laboratuvarlarda yerini alacağı düşünüldü.

Eğer asprosin proteini idrarda çalışabilmiş olsaydı bu hormonun böbrekler yoluyla ne kadar elimine olduğu gösterebilirdi. Ancak diyabetik nefropati grubunda seçmiş olduğumuz hastalar terminal evre hemodiyalize alınan dolayısıyla anürik hastalardı. GFR'ye göre asprosinin böbreklerden ne düzeyde elimine edildiğini gösteren çalışmaların yapılmasında fayda görülmektedir. Böyle bir çalışmanın yapılması bu çalışmayı destekleyebileceği gibi aynı zamanda asprosin proteini araştırmacılarına yeni bir ışık tutacaktır.

Tükürük asprosin düzeyleri diyabetik nefropati grubu ile kontrol grubu arasında kıyaslandığında bu hormonun plazmaya bağlı olarak doygunluk göstererek tükürüğe geçmediği, tükürükteki asprosin düzeyi yüksekliğinin ise tükürük bezlerinin sadece kendi salgılarından kaynaklı olduğunu düşündürdü.

Uğur ve ark. (10) obezite ile tükürük asprosin seviyelerinin ilişkisini araştırmak amacıyla yapmış olduğu çalışmada tükürük ve kan LDL, TG, VKİ, ve glikoz değerleri ile asprosin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Kontrol deneklerinin tükürük asprosin değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında asprosin düzeylerinin obez grupta daha yüksek olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda tükürük asprosin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$). Uğur ve ark. (10) obezite ile tükürük asprosin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışma ile bizim sonuçlarımız uyumlu bulundu.

Ancak çalışmamızda en düşük tükürük asprosin düzeylerinin diyabetik nefropatide olduğu görüldü. Bu sonucun muhtemel nedeni bir takım proteazların hastalıklara bağlı olarak miktarlarında artış olması olabilir. Muhtemelen de diyabetik nefropatiye bağlı olarak tükürükteki proteaz miktarı artmış olup ilave edilen aprotininin de asprosinin korumada yetersiz kalmış olabilir.

Sonuç olarak plazma asprosin düzeyi diyabetin erken göstergesi olmaktan ziyade daha çok diyabetin uzun dönem vasküler komplikasyonlarıyla ilişkili olabilir. Fakat bu durumun diyabetik nefropatinin farklı evrelerinde nasıl geliştiğine dair daha

geniş kapsamlı, daha çok hastanın verilerinin değerlendirilebileceği çok merkezli araştırmalar devam etmelidir.



5. KAYNAKLAR

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 87: 2-3.
2. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Ayvaz G, Çömlekçi A. Türkiye’de ve dünyada diyabet. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu* 2012; 6. Erişim tarihi: 12.12.2019
3. Van Dijk C, Beri T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5: 237-248.
4. Atasoy A, Atay A, Süleyman A, Hanedar M, Yenigün M. Diyabetik Nefropatiye Genel Bir Bakış. *Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 16-19.
5. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165(3): 566-579.
6. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta* 2019; 489:183-188.
7. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Investig* 2019. [Epub ahead of print]
8. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 7375294.
9. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature Medicine* 2017; 23(12): 1444-1453.
10. Uğur K, Aydın S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *Hindawi* 2019; 252: 1096.
11. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013; 13(3): 368-370.

12. Özata M. Diyabetes Mellitus'a Genel Bir Bakış. Endokrinoloji, 3. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, 2016: 520-540.
13. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27(5): 1047-1053.
14. IDF Diabetes Atlas 2015, International Diabetes Federation, Brussels, 2015. 7th edition. Erişim Tarihi 20.12.2019 (Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.)
15. Unwin N, Gan D, Whiting D; The IDF diabetes atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87(1): 2-3.
16. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincağ N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-II). Eur J Epidemiol 2013; 28: 169-180.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2012; 35: 64-71.
18. Benoit SR, Fleming R, Philis-Tsimikas A. Predictors of glycemic control among patients with Type 2 diabetes: a longitudinal study. BMC Public Health 2005; 5(1): 36.
19. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 12.Baskı, Miki Matbaacılık, 2019: 15.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37(1): 81-90.
21. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. The Indian J Med Res 2014; 140(5): 579-581.
22. American Diabetes Association. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2019. The J Clin Res Appl Edu 2019; 42: 15-17, Erişim tarihi 12.01.2020
(https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/DC_42_S1_2019_UPDATED.pdf.)

23. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus 2, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160–3167.
24. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011.
25. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes 2017; 66(2): 241-255.
26. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Diyabet Programı (2015-2020) Erişim tarihi 01.2.2020, (<http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyedyabetprogrami.pdf>.)
27. American Diabetes Association, Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41: 13-27.
28. Powers AC. Diabetes mellitus. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. New York: McGraw-Hill, 2008: 2275-2304.
29. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. J Pediatr Endocrinol Metab 1996; 9: 89-94.
30. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 2005; 365(9467): 1333-1346.
31. Aslan M, İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Sözen T, Ünal S, Ayvaz G. İç Hastalıkları, Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. 2. Baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-2332.
32. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care 2019; 42: 13- 28.
33. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183–1197.

34. Atmaca H. Diyabette tanı karmaşası: Tip 1 ve tip 2 dışı diyabet tipleri. Erişim tarihi 02.10.2020, (<http://www.diabetcemiyeti.org/var/cdn/9/4/hulusi-atmaca.pdf>)
35. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4227-4249.
36. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a noninsulin dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 259-262.
37. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 42-47.
38. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013; 29: 1-31.
39. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006; 32: 140-146,
40. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000; 17(1): 26-32.
41. Mello G, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Carignani L, Martini E, et al. The 75 gram glucose load in pregnancy: relation between glucose levels and anthropometric characteristics of infants born to women with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1206-1210.
42. Malikova J, Kaci A, Dusatkova P, Aukrust I, Torsvik J, Vesela K, et al. Functional analyses of HNF1A-MODY variants refine the interpretation of identified sequence variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2020. [Epub ahead of print]
43. Jang KM. Maturity-onset diabetes of the young: update and perspectives on diagnosis and treatment. *Yeungnam Univ J Med* 2020; 37(1): 13-21.

44. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* 2015;386: 957–963.
45. Greeley SAW, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 519–532.
46. Gerich JE, Smith TS. Beta- cell defects and pancreatic abnormalities in type 2 diabetes. Pickup JC, Williams G (eds). *Textbook of Diabetes*. Wiley Blackwell Science, 2003: 1-11.
47. Sargın M. Tip 1 ve Tip 2 diyabette optimal kontrol için hedefler ve izlem yöntemi ne olmalı? Erişim Tarihi 12.12.2019. (http://www.diabetcemiyeti.org/var/cdn/9/6/mehmet_sargin.pdf)
48. Lim AKH. Diabetic nephropathy-complications and treatment. *Int J Nephrol Renovascular Dis* 2014; 7: 361-381.
49. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 12-17.
50. Zhang L, Long J, Jiang W. Trends in chronic kidney disease in China. *N Engl J Med* 2016; 375(9): 905–906.
51. DeFronzo RA. Diabetic Nephropathy in Inzucchi SE (Ed). *The Diabetes Mellitus Manual: a primary care companion to Ellenberg and Rifkin's*, 6th Edition McGraw-Hill (2004): 325-346.
52. Forbes JM, Fukami K, Cooper ME. Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism. *Exp Clin Endocrinol* 2007; 115(2): 69-84.
53. Sydney T, Kumar S (eds). *Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Natural History of Diabetic Kidney Disease Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th edition. Saunders, 2016: 357.
54. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewsky AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(12): 2842-2849.

55. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314(7083): 783-788.
56. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 156-159.
57. Costacou T, Ellis D, Fried L, Orchard TJ. Sequence of progression of albuminuria and decreased GFR in persons with type 1 diabetes: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 72-76.
58. Redon J. Measurement of microalbuminuria: what the nephrologist should know? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 573–576.
59. Bakris GL, Glassock RJ, Nathan DM, Forman JP. Overview of diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1: 10-16.
60. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications cohort. *Arch Intern Med* 2011; 171: 412.
61. Matsumura N, Hanatani M, Nishino T. The clinico-pathological significance of hematuria in diabetics. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1994; 36: 1036-1040.
62. Lopes De Faria JB, Moura LAR, Lopes De Faria SR, Ramos OL, Pereira AB: Glomerular hematuria in diabetics. *Clin Nephrol* 1988; 30: 117–121.
63. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: 645– 659.
64. Demirel Y, Yıldırım H. Advanced Glycation End Products and Kidney Diseases, *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018; 7(1): 210-217.
65. Rüster C, Bondeva T, Franke S. Angiotensin II upregulates RAGE expression on podocytes: role of AT2 receptors. *Am J Nephrol* 2009; 29: 538–550.

66. Declèves AE, Mathew AV, Cunard R, Sharma K. AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1846–1855.
67. Tang SC, Chan LY, Leung JC. Bradykinin and high glucose promote diabetic renal tubular inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25: 698–710.
68. Tang SC, Lai KN. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 144-148.
69. Yiu WH, Wong DW, Wu HJ. Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress. *Kidney Int* 2016; 89(2): 386–398.
70. Wang S, de Caestecker M, Kopp J. Renal bone morphogenetic protein-7 protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2504-2510.
71. Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 818-821.
72. Benigni A, Zoja C, Corna D, Zatelli C, Conti S, Campana M, et al. Add-on anti-TGF-beta antibody to ACE inhibitor arrests progressive diabetic nephropathy in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1816-1820.
73. Lin M, Yiu WH, Wu HJ, Chan LY, Leung JC, Au WS, et al. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(1): 86–102.
74. Verzola D, Cappuccino L, D’Amato E, Villaggio B, Gianiorio F, Mij M, et al. Enhanced glomerular Toll-like receptor 4 expression and signaling in patients with type 2 diabetic nephropathy and microalbuminuria. *Kidney Int* 2014; 86(6): 1229–1243.
75. Woredekal Y, Friedman EA. Diyabetik Nefropati. Arık N, (ed). *Lange Nefroloji ve Hipertansiyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 483-491.
76. Fornoni A. Proteinuria, the podocyte, and insulin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 2068-2072.

77. Gurley SB, Coffman TM. An IRKO in the Podo: impaired insulin signaling in podocytes and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Cell Metab* 2010; 12: 311-315.
78. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, et al. Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30: 96–116.
79. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int.* 2006; 70: 1914–1919.
80. Üstündağ A. Diyabetik Nefropati Gelişiminde Aldosteron Blokajının Etkileri Uzmanlık Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi İç Hastalıkları ABD, 2007: 12-13.
81. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauer SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 549-555.
82. Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int* 2004; 66: 2095.
83. Nasr SH, D'Agati VD. Nodular glomerulosclerosis in the nondiabetic smoker. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2032-2038.
84. Ritz E, Wolf G. Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Natural History of Diabetic Nephropathy. Floege J, Johnson JR, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Saunders, 2011: 359-383.
85. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556-560.
86. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2007; 15; 298: 765-775.
87. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.

88. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940–951.
89. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(9): 884–894.
90. Koshy S, Bakris GL. Therapeutic approaches to achieve desired blood pressure goals: focus on calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 295–301.
91. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1991–2002.
92. Mann JF, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 527–535.
93. De Zeeuw D, Coll B, Andress D, Brennan JJ, Tang H, Houser M, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1083–1093.
94. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2015; 16: 58-62.
95. Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M. *Comprehensive Clinical Nephrology* 2019. Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease. Elsevier, 2019: 383.
96. de Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, Hasslacher C, Gouni-Berthold I, Mehling H, et al. CCX140-B Diabetic Nephropathy Study Group. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(9): 687-696.
97. Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165(3): 566-579.

98. Cui X, Wang Y, Tang Y, Liu Y, Zhao L, Deng J, et al. Seipin ablation in mice results in severe generalized lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 3022-3030.
99. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35(3): 220-223.
100. Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VC, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes (Lond)* 2019; 43(5): 1019-1025.
101. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. 2015; 72: 4-15.
102. Bilous R, Donnelly R. Diyabetin toplum sağlığı değerlendirmeleri. Dinaę N (ed). *Diyabet El Kitabı*. İstanbul Tıp Kitabevi, 2013: 16-22.
103. Arslan M, Szen T. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi, Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları. İliin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). *İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2012: 2078-144.
104. Sünnetçi SE, Hatipoęlu HU. Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatr Int* 2020. [Epubahead of print]
105. Chang CL, Huang SY, Hsu YC, Chin TH, Soong YK. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Scientificreports* 2019; 9(1): 6447-6450.
106. Özbay ÜN, Obez Erişkinlerde Serum Asprosin Düzeyinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Ünv Tıp Fak İç Hastalıkları ABD, 2019: 56.
107. Ko JR, Seo DY, Kim TN, Park SH, Kwak HB, Ko KS, et al. Aerobik egzersiz eğitimi diyabetik sıçanlarda hepatik asprosini azaltır. *J Clin Med* 2019; 8 (5): 666-670.

6. ÖZGEÇMİŞ

01.01.1990 tarihinde İstanbul'un Sarıyer ilçesinde doğdum. 1996 yılında Hürriyet İlköğretimokulu'nda eğitim hayatıma başladım. Sultanbeyli Gediktaş Lisesi'nde devam ettim. 2014 yılında Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2014-2015 yılları arasında İstanbul Sultanbeyli Toplum Sağlığı Merkezi'nde 6 ay görev aldım. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen devam etmekteyim.

