T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA APELİN 13 SEVİYELERİNİN NEFROPATİ VARLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. GAMZE İÇEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. MEHTAP EVRAN OLGUN

ADANA 2020

T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA APELİN 13 SEVİYELERİNİN NEFROPATİ VARLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. GAMZE İÇEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. MEHTAP EVRAN OLGUN

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından TTU-2019-11707 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA 2020

TEŞEKKÜR

Çalışmamın gerçekleşmesindeki her aşamada değerli desteğini hissettiğim, yakın ilgisi ve sabrı nedeniyle değerli hocam ve danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN'a, Yardımcı danışmanım Öğretim GörevlisiUzm. Dr. Gülçin DAĞLIOĞLU ve ekibine, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım değerli tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanımız kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI'ya, bugünlere gelmemde büyük emekleri ve duaları olan değerli anneme, babama, kızlarım Duru ve Ece'ye; eşim Yahya Kemal İçen'e en içten kalbi duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Gamze İÇEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **II**
İÇİNDEKİLER ..... **III**
TABLO LİSTESİ ..... **V**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **VI**
RESİM LİSTESİ ..... **VII**
KISALTMALAR ..... **VIII**
ÖZET ..... **XI**
ABSTRACT ..... **XII**
1.GİRİŞ **1**
2.GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Diyabetes Mellitus Tanım, Tarihçe ve Epidemiyoloji 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Tarihçe 2
2.1.3. Epidemiyoloji 2
3. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ, TARAMA, SINIFLANDIRILMASI **4**
3.1. Tanı kriterleri 4
3.2. Prediyabet 5
3.3. Asemptomatik bireylerin taranması 5
3.4. Sınıflandırma 7
3.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etiyoloji ve Patogenez 7
3.4.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus Etyoloji ve Patogenez 8
3.4.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Semptom ve bulguları 10
4. DİYABET MELLİTUS TEDAVİSİ **11**
4.1. Tip 2 Diyabet Mellitusun Komplikasyonları (18) 14
4.1.1. Akut komplikasyonlar 14
4.2. Kronik komplikasyonlar 14
4.2.1 Diyabetik retinopati 15
4.2.2 Diyabetik nöropati 15

4.2.3. Diyabetik nefropati 15
4.2.3.1. Diyabetik nefropati patogenezi 16
4.2.3.2. Albuminüri veya proteinürinin saptanması 18
4.2.3.3. Diyabetik nefropati evreleri 19
5. APELİNERJİK SİSTEM VE APELİN 22
5.1. Apelin molekülünüm patofizyolojik etkileri 24
5.1.1. Kardiyovasküler sistem 25
5.1.2. Anjiyogenezis 25
5.1.3. Enerji Metabolizması 26
5.1.4. Apelin ve Diyabetik Nefropati 27
6. GEREÇ VE YÖNTEMLER 29
6.1. Çalışma popülasyonunun seçimi 29
6.2. Hasta gruplarının belirlenmesi 29
6.3. Labaratuvar bulgularının değerlendirilmesi 29
6.4. Apelin-13 düzeyinin değerlendirilmesi 30
6.5. İstatistiksel analiz 32
7. BULGULAR 34
7.1. Diyabetik hastalarınve sağlıklı gönüllü bireyleringenel demografik verileri 34
7.2. Çalışmaya alınan grupların genel demografik verilerinin karşılaştırılması 35
7.3. Hastaların ilaç tedavilerinin karşılaştırılması 37
7.4.Çalışma Gruplarının Laboratuvar Bulguları 38
7.5 Çalışma gruplarında apelin-13düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi 40
8. TARTIŞMA 45
9. KISITLAMALAR 52
10. SONUÇ 53
11.KAYNAKLAR 55
EKLER 64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tip 2 diyabetes mellitus için tanı kriterleri 4
Tablo 2. İnsülin formları 14
Tablo 3. İdrarda albümin ölçümünün sınıflandırılması(32) 19
Tablo 4. Çalışma gruplarının genel demografik verileri(ort±SD) 35
Tablo 5. Çalışma gruplarının genel demografik verilerinin karşılaştırılması (ort±SD) . 37
Tablo 6. Çalışma gruplarınınkullandıkları ilaç tedavilerinin karşılaştırılması 38
Tablo 7. Çalışma Gruplarının Tam Kan Sayımı, Biyokimyasal Parametreleri ve Apelin-13 Düzeylerinin Karşılaştırılması 39
Tablo 8. Apelin-13 düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi 41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1’de Risk faktörü olan bireylerde tarama ve tanı algoritması gösterilmiştir.Şekil 1. Risk faktörü olan bireylerde tarama şeması* 6
Şekil 2. Diyabetik nefropatinin patogenezi* 17
Şekil 3. Apelin-13 molekülünün kimyasal yapısı 23
Şekil 4. Apelin molekülünün sinyalizasyon aşamaları 24

RESİM LİSTESİ

Resim 1. ‘Human Apelin-13 elisa kit 96/ELABscience’ örneğinin gösterilmesi..... 31

KISALTMALAR

ADA **:** American Diabetes Association

ALT **:**Alanin aminotransferaz

AST **:**Aspartat transaminaz

DKA :Diyabetik ketoasidoz

DM **:**Diyabetes mellitus

DN **:**Diyabetik nefropati

DPP4-İ **:** Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri

DSÖ **:** Dünya Sağlık Örgütü

GFR **:** Glomerül filtrasyon hızı

GLP-1A **:** Glukagon benzeri peptid-1 analogları

HDL **:**Yüksek dansiteli lipoprotein

HHNK **:**Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma

IDF **:** Uluslararası Diyabet Federasyonu

IGF : İnsülin like growth faktör

IGT **:** İnsülin glukoz toleransı

LDL **:**Düşük dansiteli lipoprotein

SGLT-2 **:** Sodyum glukoz ko-transporter 2

TURDEP **:**Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

VEGF **:**Vasküler endotelyal growth faktör

ÖZET

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA APELİN 13 SEVİYELERİNİN NEFROPATİ VARLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Tip 2 diyabetes mellitusta (DM) böbrekler erken dönemde hasar görmeye başlayabilir ve diyabetik nefropati (DN) gelişebilir. Literatürde diyabetik hastalarda böbrek hasarını ve hastalığın progresyonunu gösteren birçok labaratuvar parametresi mevcut olmasına rağmen, çelişkili sonuçlar mevcuttur. Apelin; adipoz dokudan salgılanan, peptid yapıda bir hormondur. Hayvanlarda diyabetik nefropati ve apelin düzeyi ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcutken, insanlarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Biz bu çalışmada DN'li hastalarda apelin-13seviyesi ile hastalığın ciddiyeti arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Vaka-kontrol metodu ile yapılacak olan araştırmamıza 01/ Nisan/ 2019 - 01/ Eylül/ 2019 tarihleri arasında endokrinoloji poliklinik ve servisi ile nefroloji polikliniğine başvuran hastalar arasından; 30 sağlıklı gönüllü birey ile tip 2 DM tanısı olan 120 hasta dahil edildi. Bütün hastalardan ön kol antekübital venden 4 cc venöz kan örneği alındı, rutin labarauvar parametreleri ve apelin-13 düzeyi çalışıldı. Spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranları hesaplandı. Diyabet öyküsü olmayan hastalar sağlıklı grup (grup 1) olarak belirlendi. Diyabetik olanlardan; kreatinin değeri normal olan ve spot idrarda mikroalbümin değeri <30 mg/gün altında olan hastalar grup 2, 30-300 mg/gün olanlar grup 3, >300 mg/gün olanlar grup 4 olarak belirlendi. Kreatinin değeri yüksek (>1.1 mg/dl) olan ve mikroalbumin düzeyi>300 mg/gün olan hastalarda grup 5 olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 30 sağlıklı gönüllü birey ve 120 tip 2 diyabetli hasta alındı. Açlık kan glukozu grup 1'de anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0.001$). Üre, kreatinin, potasyum, ürik asit değeri diğer gruplara göre grup 5'te anlamlı oranda yüksek, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değeri anlamlı oranda düşük saptandı (herbiri için $p<0.001$). Albumin değeri grup 5'te anlamlı oranda düşük ($p=0.032$), fosfor ($p=0.002$) ve HDL ($p=0.007$) anlamlı oranda yüksek saptandı. Hemoglobin A1c, mikoralbumin/kreatinin ve HOMA-IR değerleri grup 1'de anlamlı oranda düşük saptandı (herbiri için $p<0.001$). Apelin-13 düzeyi ise grup 4 ve grup 5'te anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0.001$). Apelin-13 ile GFR arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.286$, $p=0.003$). Apelin-13 ile HOMA-IR ($r=0.309$, $p=0.009$) ve mikroalbumin/kreatininarasında pozitif korelasyon saptandı($r=0.296$, $p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda diyabetik nefropatili hastalarda, nefropatinin derecesinin artışı ile birlikte apelin-13 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, diyabetik nefropati, apelin-13, mikroalbuminüri.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF APELIN 13 LEVELS WITH THE PRESENCE OF NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Background and aim: Kidneys begin to be damaged early in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM) and may develop diabetic nephropathy (DN). There are conflicting results in the literature, although there are many laboratory parameters showing renal damage and disease progression in diabetic patients. The Apel; is a peptide hormone secreted from adipose tissue. While there are many studies in the literature on diabetic nephropathy and apelin levels in animals, studies on humans are limited. In this study, we aimed to investigate whether there is a relationship between apelin level and severity of the disease in patients with DN.

Material and Methods: Thirty healthy volunteers and 120 patients diagnosed with type 2 DM who applied to endocrinology polyclinic and clinic and nephrology polyclinic were included in the study between 01 April 2019 - 01 September 2019. Four cc venous blood samples were taken in all patients from the forearm antecubital vein, and routine labaratory parameters and apelin-13 levels were studied. Microalbumin / creatinine ratios in spot urine was calculated. Patients without a history of diabetes were defined as healthy group (group 1). Diabetic patients; The patients with normal creatinine level and spot urine microalbumin values <30 mg were group 2, 30-300 mg group 3 and> 300 mg group 4. The patients with high creatinine value (>1.1 mg / dl) and microalbumin level> 300 mg were identified as group 5.

Results: A total of 150 persons (30 patients from each group) were included in the study. Fasting blood glucose was significantly lower in group 1 ($p < 0.001$). Urea, creatinine, potassium, uric acid values were significantly higher in group 5 and glomerular filtration rate (GFR) values were significantly lower ($p < 0.001$ for each). Albumin levels were significantly lower in group 5 ($p = 0.032$), phosphorus ($p = 0.002$) and HDL ($p = 0.007$) significantly higher. Hemoglobin A1c, microalbumin / creatinine and HOMA-IR values were significantly lower in group 1 ($p < 0.001$ for each). Apelin-13 levels were significantly higher in group 4 and group 5 ($p < 0.001$). There was a negative correlation between apelin-13 and GFR ($r = -0.286$, $p = 0.003$), HOMA-IR ($r = 0.309$, $p = 0.009$) and microalbumin / kr ($r = 0.296$, $p < 0.001$).

Conclusion: The increase of the disease stage in patients with diabetic nephropathy is closely related to the increase of serum apelin-13 level

Key words: Type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, apelin-13, microalbuminuria.

1.GİRİŞ

Tip 2 diyabetes mellitus (DM), insülin hormonunun reseptör düzeyinde bozukluğu ile kaynaklanan, kan şekeri regülasyonun bozulduğu ve birden çok organın etkilendiği sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Dünya genelinde hem genetik sebepler, hem de dış etkenlerin maruziyeti sonucunda tip 2 DM insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Bu sebeple gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde önemli bir mortalite ve morbidite sebepleri arasında yer almaktadır (2-4).

İnsan vücudunda böbrekler vaskülarizasyonu fazla olan organlarımızdan bir tanesidir. Tip 2 diyabetli hastalarda böbreklerde vaskülarizasyonun fazla olması sebebiyle, yüksek kan şekerine direkt maruziyet meydana gelmektedir (4-8). Bu sebeple, böbrekler erken dönemde hasar görmeye başlayabilir ve diyabetik nefropati (DN) gelişebilir. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda DN farklı farklı evrelerde tespit edilebilmektedir (8-15).

Apelin; adipoz dokudan salgılanan, peptid yapıda bir hormondur. Apelin hormonunun kullandığı apelinerjik sistem ise, embriyonik dönemden itibaren birçok sistem tarafından regülasyon ve haberleşme amacıyla kullanılmaktadır (17-18). Hayvanlarda diyabetik nefropati ve apelin düzeyi ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcutken, insanlarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır (19-21).

Biz bu çalışmada DN'li hastalarda apelin-13 seviyesi ile hastalığın ciddiyeti arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanım, Tarihçe ve Epidemiyoloji

2.1.1. Tanım

Latince'de diyabet 'idrara geçen', mellitus ise 'tatlı ya da bal' olarak tanımlanan Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1).

2.1.2. Tarihçe

Diyabetes mellitus, milattan 1500 yıl önce eski Mısır döneminde Ebers Papirus'larında fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanış ve milattan 200 yıl sonra Kapadokya'da Areateus tarafından bu hastalık Diabetes olarak adlandırılmıştır. 1860'da Langerhans tarafından pankreas adacıkları tarif edilmiş, 1875'de Claud-Bernard tarafından diyabetin nöro-hormonal mekanizması tanımlamış, 1889'da V. Mering ve Minkowski tarafından pankreotektomi yapılarak, pankreasın diyabet oluşumunda merkezi rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır. 1922'de ise Best ve Banting tarafından pankreas ekstresi elde edilerek, insülin ile hastalığın tedavi edilebileceği gösterilmiştir(2).

2.1.3. Epidemiyoloji

Yüzyılımızın en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen DMve diyabet ilişkili sağlık sorunları her geçen gün artmakta ve insanların yaşamını ve sağlık sistemlerini ciddi derecede etkilemektedir (2-4). Diyabetin ilk olarak tedavi edilmeye başladığı dönemlerde bulaşıcı hastalıklar ön planda olmasında rağmen, otoriteler tarafından bir halk sağlığı sorunu olduğu söylenmiştir. Gerekçesi olarak da diyabetin

sadece bireyin sorunu değil de toplumunda sorunu olduğu söylenmiştir. Diyabet ile ilgili eğilimler yıllar içinde artan bir eğri ile değişime uğramıştır. Eskiden Batı toplumunun ve varlıklı zenginlerin hastalığı olarak kabul edilen diyabetin günümüzde tüm dünyada, tüm toplumları ve tüm sosyoekonomik sınıfları etkilediği söylenmektedir (5). 1985 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 30 milyon diyabetli hasta rapor edilmiştir (6). 2000'li yıllarda bu rakam öngörülenin çok üstüne çıkarak 151 milyona ulaşmıştır. Çok kısa süreler içerisinde, yani 2006 yılında 246 milyona, 2011 yılında 366 milyona, 2014 yılında ise 387 milyon gibi inanılmaz rakamlara ulaştığından bahsedilmektedir. Bu rakamlar 2030 yılı için 438 milyon olarak öngörülmesine rağmen, diyabetli sayısı daha 2014 yılında bile bu tahminin çok üstünde saptanmıştır. 2035 yılında ise en az 592 milyon insanın diyabetli olacağı tahmin edilmektedir (7-9). Uluslararası diyabet federasyonunun(IDF)güncel kaynaklarında diyabetin dünya çapında 425 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (10). Amerika Birleşik Devlet'lerinde erişkinlerde tanı konulan tip 2 diyabet prevalansı % 8.5 olarak rapor edilmiştir (11). Hastalık Kontrol ve Önleme Diyabet Gözetleme Merkezi gibi diğer ulusal veri tabanlarına dayalı diyabet prevalansı %7 olarak bildirilmiştir ve bunların % 95'ini tip 2 diyabeti olan 23.1 milyon kişinin oluşturduğu belirtilmiştir(12).

Ülkemizde 2002 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji çalışmasında(TURDEP-1) tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı sıklığı ise % 6.7 olarak bulunmuştur (22).Dahasonrasında 2013 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 25 bin civarında kişi incelenmiş ve tip 2 DM prevalansının önemli ölçüde artarak % 13.7'ye çıktığı tespit edilmiştir (23).

3. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ, TARAMA, SINIFLANDIRILMASI

Açlık Plazma Glukozu (APG)[1]	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu[2] + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi[3] (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu	≥ 200 mg/dl
HbA1c[4]	≥ %6.5

3.1. Tanı kriterleri

Diyabetes mellitus tanısıiçin aşağıdaki Tablo 1'deki tanı kriterlerinden en az birinin olması gerekmektedir (13,14)*.

Tablo 1. Tip 2 diyabetes mellitus için tanı kriterleri

***Türk Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu**
1) Açlık Plazma Glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl (Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır. Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir.)
2) Rastlantısal Plazma Glukozu ≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları (Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir. Diyabet semptoları susuzluk, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme olarak sayılabilir.)
3) Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır. Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11,kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.)
4) HbA1c ≥ %6.5 HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez. HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz. Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur (14)

Diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının bir sonraki gün doğrulanması gerekmektedir. Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerin açlık ve 2 saatlik glukozdeğerleri normal ya da bozulmuş glukoz toleransı (BAG/BGT) aralıklarında bulunmasına karşın birinci saat glukoz değeri 200mg/dl üzerinde olduğu görülmektedir (13,14).

3.2. Prediyabet

Diyabet için riskli grupta, bozulmuş açlık glukoz toleransı (BAG) yani açlık kan şekeri 100-126 mg/dl, bozulmuş tokluk glukoz toleransı (BGT) olan yani 140-199 mg/dl olan veya HbA1c düzeyi % 5.7- %6.4 arası olan hastalar prediyabet olarak kabul edilmektedir (14).

3.3. Asemptomatik bireylerin taranması

Vücut kitle indeksi (VKİ) olarak bilinen, kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile elde edilen değerin ≥25 olması durumunda aşağıda sayılan risk faktörlerinden birisi var ise tarama yapılması ulusal diyabet cemiyeti tarafından önerilmektedir (14).

a)Fiziksel inaktivite

b) Yüksek riskli ırklar/etnisite (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi)

c) ≥4 kg bebek doğuranlar ve daha önce gestasyonel diyabet tanısı alanlar

d) Düşük doğum ağırlıkla doğan kişiler

e) Hipertansiyon (≥140/90 mmHg ya da hipertansiyon tedavisi alanlar)

f) HDL-kolesterol <35 mg/dl ve/veya trigliserid >250 mg/dl

g) İnsülin rezistansının klinik bulguları,

h) Polikistik Over Sendromu (PKOS)

i) Daha önceki değerlendirmelerde BAG veya BGTolması

j) Kardiyovasküler hastalık varlığı

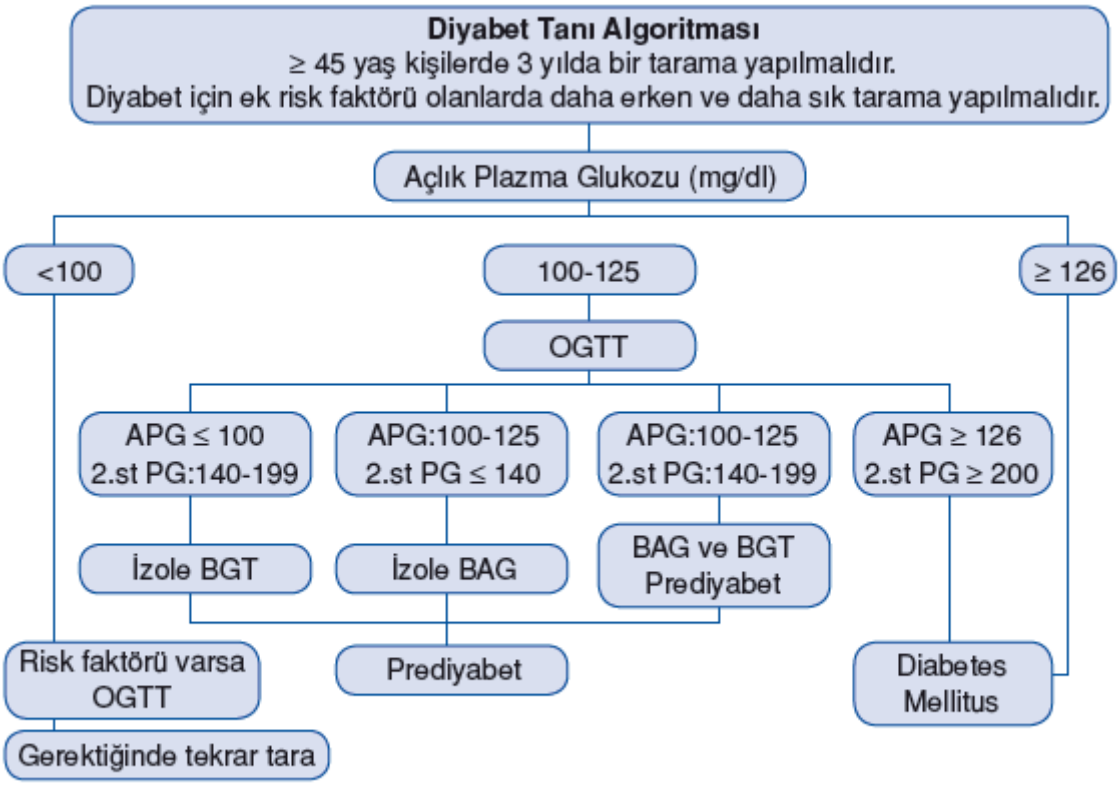
k) Kronik dejeneratif beyin hastalığı olan veya antipsikotik ilaç kullananlar

l) Organ nakli yapılmış hastalar

m) Birinci ve ikinci dereceden akrabalarda diyabet olması

Yukarıdaki sonuçlar normal olsa bile riskli gruptaki bireylerde 1-3 yıl ara ile testler mutlaka tekrarlanmalıdır.

Şekil 1'de Risk faktörü olan bireylerde tarama ve tanı algoritması gösterilmiştir.



Şekil 1. Risk faktörü olan bireylerde tarama şeması*

*TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2018'den alıntı yapılmıştır.

3.4. Sınıflandırma

İdeal diyabet sınıflamasının hem klinik tanımlayıcı kriterlere dayanan diyabet evrelerinihem de etyolojik gruplamayı içermesi gerekmektedir. Bu doğrultuda "American Diabetes Association (ADA) Eksperler Grubu" tarafından öne sürülen değişiklikler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gözden geçirilmiştir. DSÖ'nün 1998'de tanımladığıyeni diyabet sınıflamasına göre; "İnsüline bağımlı diyabet" ve "insüline bağımlı olmayan diyabet" tanımlaması tedaviye dayalı bir sınıflamayı yansıttığı ve karışıklığa yol açtığı için artık kullanılmamaktadır. Bunun yerine Tip 1 ve Tip 2 diyabet tanımları kullanılmaktadır.

Tip 1 diyabetes mellitus ketoasidoza eğilimli, idiyopatik ya da otoimmün kaynaklı beta hücrehasarı sonucu gelişen diyabet vakalarını kapsamaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus daha yaygın olan, insülin sekresyon defekti ile insülin rezistansının bir arada etkili olduğu diyabet formlarının dahil olduğu diyabet grubudur (15).

Tip 1 ve tip 2 DM dışında diğer diyabet formları gestasyonel DM, sekonder diyabet nedenleri ve diğer glisemi bozukluğuna sebep olan spesifik tipler (genetik defektler gibi) sayılabilmektedir (15).

3.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etiyoloji ve Patogenez

Pankreas adacık hücrelerinde progresif beta-hücre yıkımına yol açan bir dizi olay sonucu insüline bağımlı diyabetin ortaya çıktığı diyabet tipidir. Genellikle otoimmün kaynaklı olarak gelişen hastalığın, çoğunlukla çocukluk çağı ve genç erişkin yaşlarda ortaya çıktığı bilinmektedir. Tip 1 diyabet sürecini otoantikor ölçümü ile metabolik anormallikler henüz başlamadan erken dönemde ortaya çıkarmak mümkündür. Tüm dünyada her yıl 50,000 yeni tip 1 diyabet tanısı konulduğu

belirtilmekle birlikte epidemiyolojik araştırma verilerinin dünya nüfusunun ancak %5'ine ait olduğu belirtilmektedir. Tip 1 diyabetliler tüm diyabetlilerin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. Genellikle 30 yaşından önce başlamaktadır. Polidipsi, poliüri, kilo kaybı gibi diyabet belirtileri şiddetlidir. Ketoasidoz koması, hipoglisemi gibi akut komplikasyonların çok yaşandığı diyabet tipidir. Hastalığın ortaya çıkışını hızlandıran faktörler olarak bazı virüs enfeksiyonları (kabakulak, konjenital rubella gibi), beslenme özellikleri (bebekleri inek sütü ile besleme), toksinler ve stresten bahsedilmektedir. Tip 1 diyabet ile HLA arasında güçlü bir ilişki mevcut olup, DQA ve DQB genleri ile bağlantılıdır. Pankraes beta hüre hasarı değişken olup bazı hastalar ketoasidoz ile başvururken diğerleri açlık kan şekerinde hafif yükseklik ile ortaya çıkabilmektedir. Tip 1 diyabetli hastalar hashimato tiroiditi, Graves hastalığı, Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün bozukluklara yatkındır (23,24).

3.4.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus Etyoloji ve Patogenez

Dünyada ve erişkin yaşta en sık görülen diyabet tipidir. Tüm diyabetlilerin yaklaşık %90'ı Tip 2 diyabetlidir. Diyabet epidemiyolojisi çalışmaları tip 2 diyabetin çocukluk dönemi de dahil olmak üzere her yaş grubunda artan sıklığını göstermektedir (13). Tip 2 diyabet genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, yaş arttıkça görülme sıklığı artan, diyabet belirtilerinin hafif olduğu, bazen de hiç olmadığı, kronik komplikasyonların sık görüldüğü diyabet tipidir. Tip 2 diyabet obezite, dokularda insülinin kullanılamaması (insülin direnci) ve insülin sekresyon bozukluğu ile karakterizedir (25).

Artan obezite sıklığı ile prevelansı giderek artmaktadır. İnsülin eksikliği ve direnci genetik ve çevresel etkenler ile oluşabileceğinden her hasta için kesin bir neden

belirlenmesi güçtür. Hipergliseminin kendisi de pankreas beta hücre fonksiyonlarını bozabilmekte ve insülin rezistansını arttırabilmektedır. Tip 2 diyabet hastaları genelde hiperglisemi ile başvursalar da bunlarda da ketoasidoz görülebilmektedir. Diyabetik ketoasidoz (DKA) tip 1 diyabet ile benzer mekanizma ile oluşabilmektedir. Enfeksiyon ya da diğer hastalıkların sebep olduğu stres kontra regülatuar hormon sekresyonunu arttırarak insülin direncinde artışa sebep olur. Zaten bozulmuş olan insülin sekresyonu artmış talebe cevap verememekte ve gelişen hiperglisemi ve glukoz toksisitesi de insülin sekresyonunun daha fazla bozulmasına neden olabilmektedir(25).

İnsulin direnci mekanizmaları şu şekilde sınıflandırılmaktadır (26):

1.Prereseptör Düzeyinde Bozukluk

i. İnsulin hormonunda polimorfizm varlığı, mutant insulin
ii. Dolaşan insülin antagonistlerinin varlığı (Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin, serbest yağ asitleri, antiinsulin antikorlar)
iii. İskelet kas morfolojisi, kan akımı ve kapiller endotelde bozukluk

2. Reseptör Düzeyinde Bozukluk

i. İnsülin reseptörünün mutasyonu
ii. İnsülin reseptörüne karşı antikor

3. Postreseptör Düzeyinde Bozukluk

i. Sinyal ileti sisteminde defektler (İnsulin Reseptör Substrat (IRS) fosforilasyon ve defosforilasyon bozuklukları,
ii. Adipokin ve proinflamatuar sitokinlerin, Nükleer faktör kappa-B (NFkB) ve İnhibitör kapa beta kinazın aktivite bozuklukları,

iii. Fosforil inositaz (PI-3) kinaz sinyalizasyon defekti

iv. İnsulin sekresyonu Tip 2 DM'de başlangıçta insulin direncini yenmek ve normal glukoz düzeyini sağlamak için artar. Beta hücrelerinden insulin ile birlikte salınan adacık amiloid polipeptidin (amilin) salınır ve birikir. Amilin birikmesi, kronik hipergliseminin glukotoksisite etkisi ve serbest yağ asitlerinin lipotoksisite etkisi beta hücre kitlesinin azalmasına yol açar. Tüm bu sebeplerden dolayı insulin sekresyonu da azalmaya başlar

3.4.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Semptom ve bulguları

Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında, tanı konulmadan önce hastalığın hangi organı tuttuğuna ve evresine göre semptom ve bulgular meydana gelmektedir. Bunlar arasında en sık görünen semptomlar; sık idrara çıkma, aşırı susama, sürekli açlık hissi, kilo kaybı, bulanık görme, kaşıntı, periferik nöropati, tekrarlayan vajinal enfeksiyonlar, yorgunluk gibi semptomlardır. Bu bulgulara genellikle teşhis konulma aşamasında sıklıkla saptanmaktadır. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda, kan şekerinin aşırı yükselmesi durumunda bilinç kaybı ve kan basıncının düşmesinin de eşlik ettiği koma tablosu da görülebilir. Bunların yanında nadir de olsa; Alzheimer hastalığı ve vasküler bunama gibi hastalık süreçleri yoluyla algısal bozukluk, akantozis nigrikans, cinsel işlev bozukluğu ve sık sık tekrarlanan enfeksiyonlar da görülebilmektedir (25-28).

4. DİYABET MELLİTUS TEDAVİSİ

Tip 2 diyabetes mellitusta tedavinin amacı, kan glukoz düzeyini hedeflenen değeri sağlayacak şekilde ayarlamaktır. Böylelikle glisemik hedef tutturularak hastayı mikro ve makrovasküler komplikasyonlarından korumaktır. Sıkı glisemik kontrolün yanında, DM'li hastalarda en sık gözüken komplikasyonlarden biri olan hipoglisemiden kaçınılması gerekmektedir. Gebelik haricinde erişkin hastalar için 3 önemli glisemik hedef mevcuttur:

1. Açlık veya öğün öncesi glukoz düzeyi 80-130 mg/dl düzeyinde olmalıdır
2. Öğün sonrasında 2. saat plazma glukoz düzeyi <160mg/dl olmalıdır
3. En az 8 haftalık glukoz düzeyini yansıtan HbA1c düzeyi <%7 olmalıdır (14).

Beklenen yaşam süresi kısa, diyabet süresi uzun, kontrolsüz hiperglisemi, tekrarlayan ciddi hipoglisemik epizodları olan, mikro-makrovasküler komplikasyonları gelişmiş ve eşlik eden komorbiditeleri bulunan diyabet hastalarında daha esnek glisemik kontrol hedefleri benimsenmelidir (27).

Tip 2 diyabetes mellitus tedavisini şu basamaklar oluşturmaktadır (14):

i) Bireyselleştirilmiş diyet tedavisi, egzersiz, ideal vücut ağırlığının sağlanması yani yaşam tarzının değiştirilmesi

ii) Oral antidiyabetikler (OAD)

iii) İnsülin

Yaşam tarzı değişiklikleri tip 2 DM tedavisinin vazgeçilmez ilk basamağıdır. Bireyselleştirilmiş diyet ve egzersiz ile hedeflenen kan glukoz düzeyinin ayarlanması ve ideal vücut ağırlığının sağlanması gerekmektedir (27).

Oral antidiyabetikler ise tip 2 DM tedavisindeki esas farmakolojik yaklaşımı oluşturmaktadırlar (14).

Oral antidiyabetik ve insülinomimetik İlaçlar:

1. İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ilaçlar

    1a. Biguanidler (Metformin ve fenformin)

    1b. Tiazolidindionlar (Pioglitazon)

2. İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar

    2a. Sulfonilüreler (Glipizid, gliklazid, glibenklamid, glimepirid, glibornurid, glikuidon)

    2b. Meglitinidler (Rapeglind, nateglinid)

3. Alfa glukozidaz inhibitörleri (Akarboz, Miglitol)
4. İnsülinomimetik ilaçlar

    4a. Amilin analogları (Pramlintid)

    4b. Glukagon benzeri peptid-1 analogları (GLP-1A) (Eksenatid, liraglutid)

    4c. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) (Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin)

5. Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri (gliflozinler, glukoretikler)

Tip 1 diyabetes mellitusta mutlak insülin eksikliği olduğu için tedavide temel ilaçlar insülinlerdir. Tip 2 diyabetes mellitustaise bazı durumlarda insüline ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar;

-İnsülin dışındaki diyabet tedavi ajanları ile glisemik kontrol hedeflerinin sağlanamaması

-Hiperglisemi ile karakterize diyabetik aciller (DKA, hiperozmolar hiperglisemik durum)

-Ağır sağlık stresi yaratan tıbbi / cerrahi durumlar (akut miyokard enfarktüsü, akut sistemik enfeksiyonlar, majör cerrahi operasyonlar, majör travmalar)

-İlerlemiş karaciğer ve böbrek hastalığı

-Diyet ile kontrol edilemeyen gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve laktasyon dönemi

-Glukokortikoid tedavisi ile oluşan / kontrolü bozulan diyabet

-Şiddetli semptomlar oluşturan ciddi hiperglisemi

-Aşırı kilo kaybı olarak sayılabilir.

Diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan insülin formları aşağıda tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İnsülin formları

Kısa-hızlı etkili insülinler	Regüler (kristalize) Lispro Aspart Glulisin
Orta etkili insülinler	NPH (Nötral protamin Hagedorn)
Uzun etkili (bazal) insülinler	Glargin Detemir Degludec
Karışım insülinler	Farklı insülin tiplerinin (sıklıkla kısa-hızlı etkili+ uzun etkili (bazal) farklı oranlarda (sıklıkla 30/70, 25/75 ya da 50/50) kombinasyonları

4.1. Tip 2 Diyabet Mellitusun Komplikasyonları (18)

Tip 2 diyabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

4.1.1. Akut komplikasyonlar

Tip 2 diyabetes mellitusun akut komplikasyonları hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma (HHNK) ve laktik asidozdur.

4.2. Kronik komplikasyonlar

Diyabetes mellitusun kronik komplikasyonları vasküler ve nonvasküler olarak ikiye ayrılır. Vasküler komplikasyoları ise mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar; serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığıdır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise; diyabetik retinopati, nöropati ve nefropatidir.

4.2.1 Diyabetik retinopati

Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında retinopati 2 evreye ayrılır. Nonproliferatif retinopati evresi; hastalığın birinci dekadının geç veya ikinci dekadının erken döneminde ortaya çıkar ve retinal vasküler mikroanevrizmalar, leke şeklinde kanamalar ve yumuşak exuda ile karakterizedir. Proliferatif evreolarak adlandırılan evre 2'de ise gerçekleşen retinal perisitlerde kayıp, retinal vasküler permeabilite artışı, retinal kan akımında değişiklikler ve anormal vaskülarizasyon retinal iskemiye yol açabilir (25).

4.2.2 Diyabetik nöropati

Diyabetik hastaların yaklaşık yarısında gelişebilir. Polinöropati, mononöropati veya otonom nöropati olarak ortaya çıkabilir. Hem myelinli hem myelinsiz sinir lifleri tutulabilir. Vücudun herhangi bir sistemini tutabilen diyabetik nöropatinin özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyusal polinöropati formu, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenlerinden biridir (14).

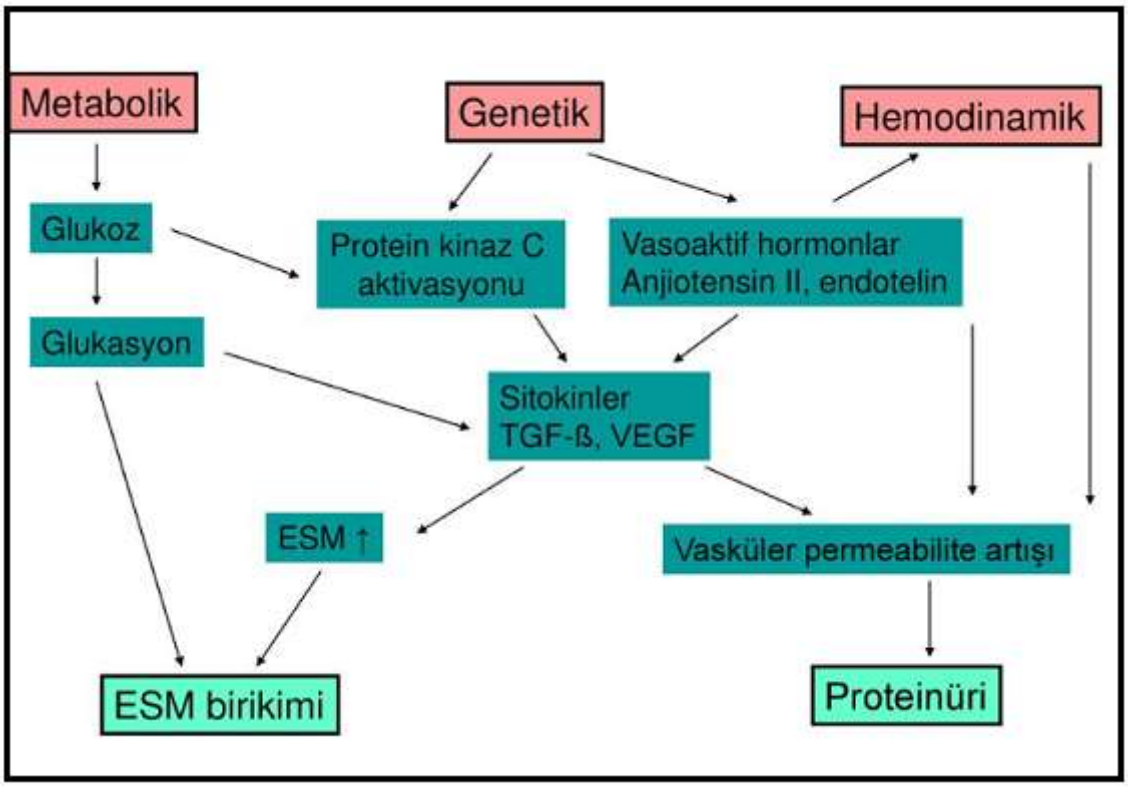
4.2.3. Diyabetik nefropati

Erişkin yaştaki tip 2 DM hastalarının önemli morbidite ve mortalite nedeni olan diyabetik nefropati, aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Diyabetik nefropati (DN) gelişiminde, artmış glomerüler kan akımı ve hiperfiltrasyon sürecinin, bunu izleyerek ortaya çıkan endotel zedelenmesi ve artış gösteren ekstraselüler matriks üretiminin, makromoleküller için glomerül geçirgenliğin artışının ve hepsinin sonunda mezangial genişleme ile birlikte interstisiyel sklerozun rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda tip 2 DM hastalarında 20.yıldan sonra DN insidansının %25-60 olduğu gösterilmiştir (28,29). Bu hastalarda sıklıkla mikroalbuminüri (24 saatlik idrarda persistan bir şekilde 30-299 mg albumin atılıyor olması ya da spot idrar örneğinde 30-300 mg albumin/g kreatinin bulunması) ve

makroalbuminüri (24 saatlik idrarda persistan bir şekilde 300 mg albumin atılıyor olması ya da spot idrar örneğinde >300 mg albumin/g kreatinin bulunması) (aşikar nefropati) evrelerini izleyerek SDBY ile sonuçlanabilir. Ciddi proteinüri ve özellikle makroalbuminüri evresinden itibaren sistemik hipertansiyon diyabetik nefropatinin karakteristik özellikleri arasında yer almaktadır (30)

4.2.3.1. Diyabetik nefropati patogenezi

Hiperglisemi başta olmak üzere, artmış glomerüler filtrasyon, ileri glikasyon son ürünleri vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), tümör growth faktör-β, nefrin ekspresyonu ve bozulmuş podosit fonksiyonları DN patogenezinde rol oynamaktadır. Glomerüler hiperfiltrasyonun en önemli sebebinin, hipergliseminin ve hiperinsülinemininsebep olduğu, afferent arteriollerde dilatasyon neticesinde, glukoz bağımlı vazoaktif hormonların ve sitokinlerin (insülin like growth faktör-1, nitrik oksit, prostaglandinler) salınımında görülen artış olduğu düşünülmektedir. Artan filtrasyon ile birlikte ortaya çıkan glomerüler hipertansiyon, nefropati gelişiminde rol oynayan anahtar mekanizmalardandır. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan fazla miktarda glukoz, dolaşımdaki ve doku proteinlerindeki serbest aminoasitlerle non-enzimatik olarak glikasyona uğrayarak önce geri dönüşümlü, sonra geri dönüşümsüz ileri glikasyon son ürünoluşumuna yol açarak, DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişimine yol açabilir(30).



*ESM: Ekstra Sellüler Matriks TGF-β: Tümör Growth Faktör- β VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

Şekil 2. Diyabetik nefropatinin patogenezi*

Diyabetik nefropatide öncelikli olarak mezenşimal hipertrofiye eşlik eden Bowman kapsülü, glomerüler bazal membran ve tübüler bazal membranda kalınlaşma görülmeye başlanır (31). Mezenşimal hücrelerdeki hipertrofi sebebiyle, ekstrasellüler matriks üretimide belirgin olarak artmıştır. Bütün bunların yanında afferent ve efferen arteriollerde hızlanmış bir hyalinozis gözükebilmektedir. Glomerüler bir hastalık olarak kabul edilen DN'de, son dönem böbrek fonksiyon bozukluğunun daha çok tübülointerstisyel fibrozis ile yakın ilişkili olduğu kabul edilmektedir (31).

4.2.3.2. Albuminüri veya proteinürinin saptanması

Arteriyel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin varlığı en az 5 yıldır diyabeti olan hastada başka bir nedene bağlı değilse, diyabetik nefropati olarak değerlendirilmektedir. Tip 2 diyabetes mellitusta, tanı anında nefropati olabilir. Klinik seyri tip 1 DM'deki kadar iyi bilinmese de çalışmalar benzer seyri ortaya koymuştur. Sağlıklı toplumda idrarda protein atılımı 1.5-20 µg/dk (ort: 6.5 µg/dk) arasındadır. Son 6 ay içindeki 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi mikroalbuminüri varlığını kanıtlayabilir. Mikroalbuminüri taraması, spot idrarda albumin/kreatinin oranı ölçümü ile, 24 saaatlik idrar toplanarak veya mikroalbuminüri stickleri ile yapılabilir. Değişkenik nedeniyle 3-6 aylık dönemde tekrarlanmalıdır. Egzersiz, infeksiyon, ateş, kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon idrar albumin düzeyini artırabilir (32,33).

Hastaların idrarında albumin konsantrasyonunu saptayabilen immünotürbidimetrik, nefelometrik, radial immundiffuzyon ve semilüminesans immünoanaliz gibi yöntemler bulunmaktadır. İmmünotürbidimetrik yöntemde temel olarak immun kompleksi reaksiyonu ile üretilen çözeltiden geçenışığın yoğunluğunda bir azalma meydana gelmektedir. Türbidimetrik olarak gelen ışığın açısına veya yönüne göre ışığın saçılması, soğurulması yada yansıması sebebiyle 'yoğunluk kaybı' ölçülmektedir. Kullanılan çoğu kolorimetre ve spektrofotometre cihazları bulanıklığı iyi bir hassasiyet ve doğrulukla ölçebilir. Bu test; yarı otomatik kimya analizörlerinin çoğunda yapılabildiği için en yaygın kullanılan test olarak bilinmektedir. Bunun yanı sıra otomatik kimya analizörlerinde de yapılabilmektedir. Nefelometrik yöntem ise; türbidimetrik yöntemin aksine kullanılan çözeltideki ışığın saçılmasına göre çalışır, saçılan ışın gelen demetle doğru bir açı altında ölçülür ve daha duyarlıdır.

Tablo 3. İdrarda albümin ölçümünün sınıflandırılması**(32)**

	MİKROALBUMİN/KREATİN
NORMAL	<30 mg/gün
MİKROALBÜMİNÜRİ	30-300 mg/gün
MAKROALBUMINURI	>300 mg/gün

4.2.3.3. Diyabetik nefropati evreleri

Diyabetik nefropatinin gelişimi Mogensen'in tanımladığı beş evreden oluşur (39).

Evre 1

Hiperfiltrasyon ve hipertrofi devresi olarak da bilinir. Aslında diyabet tanısının konduğu anda hastalar bu evrededir ve bütün hastalarda renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. Glomerül filtrasyon hızı (GFR) % 20-40 oranında artabilir (GFR>135ml/dk/1.73m²). İdrarda egzersiz esnasında belirgin üriner albumin ekskresyonu (UAE) mevcutur. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal memranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya konulmuştur. Sıkı kan glukoz seviyesinin kontrolü ile nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden gerileyebilir. Ayrıca bu dönemde yapılan ultrasonografik inceleme ile böbrek boyutlarının artmış olduğu görülebilir. Bu evrede iyi glisemik kontrol GFR'yi azaltabilir.

Evre 2

Sessiz dönem olarak bilinir. Hastalarda hiçbir klinik bulgu yoktur. Ortalama 10-15 yıl kadar sürebilir. Sessiz dönem başlangıcında GFR yüksektir ve hiperfiltrasyon bir

süre daha devam edebilir. Zamanla bu bulgular yavaşça azalarak normale dönebilir. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlardadır. Egzersiz üriner albumin ekskresyonu (UAE) devam eder. Histolojik olarak bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma meydana gelebilir. Hastaların çoğunda bu evreden 3. evreye geçilmediği gösterilmiştir.

Evre 3

Mikroalbuminürik evre olarak da tanımlanır. İdrarda sürekli bir mikroalbuminüri vardır. Ortalama diyabet başlangıcından 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı (İAAH) dakikada 20-200 µg veya 24 saatte 30-300 mg'dır. Hastanın mikroalbuminürik olduğunun kanıtlanması için, 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayin edilmeli ve bunların en az ikisi pozitif olmalıdır. Kan basıncında hafif bir yükselme görülebilir. Kan basıncında bu değişiklik, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı tayinleri sırasında, kan basıncında nokturnal olarak beklenen düşmenin sıklıkla diyabetik hastalarda gözlenmemesi ile birliktedir. Bu devrede glomerül basal membran ve fraksiyonel mezengial volüm daha da artabilir. Sonuçta filtrasyon yüzeyinde azalma meydana gelir. Bu durum aslında saptanabilen renal disfonksiyonun erken bir fazıdır. Glomerüler filtrasyon hızı yüksek, normal veya düşmüş olabilir. Bu evre de ortalama 1-20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (< 0.8 g/kg/gün) ve antihipertansifler (özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ile İAAH azaltılararak klinik nefropatiye gidiş süreci geciktirilebilmektedir.

Evre 4

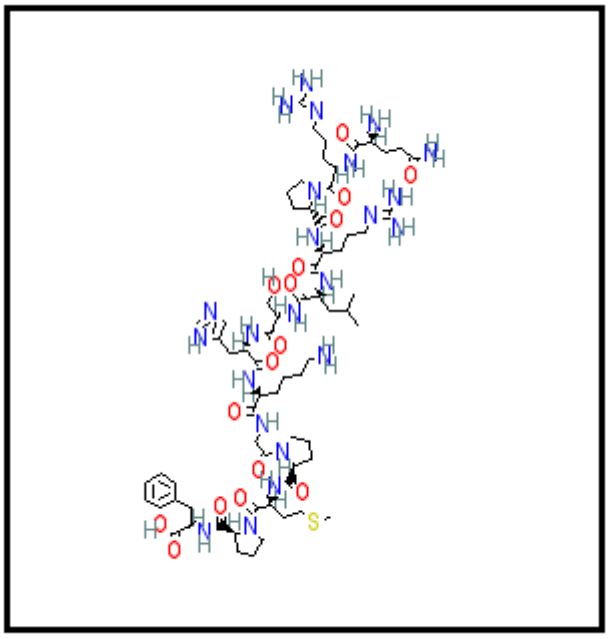
Aşikar diyabetik nefropati veya azotemik evre olarak bilinir. Mikroalbuminüri döneminden sonra geçilen bu evre artık geri dönüşümsüz bir hal alabilir. Diyabet tanısı konulduktan sonra ortalama 17. yılda bu evreye ulaşılır. Artık histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri (>0.5gr/gün) ile karakterizedir. Her yıl proteinüri %15-40 oranında artabilir. Daha sonra GFR ise ayda 1 ml/dk azalır ve bu azalma kan basıncı düzeyi ile koreledir. Antihipertansif tedavi ile GFR'daki azalma hızı yavaşlatılabilir, üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Bu sebeple kullanılan ACEİ veya ARB'lerin faydası büyüktür. Bu dönemde böbreklerde morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenebilmektedir.

Evre 5

Bu son evreye son dönem böbrek yetmezliği veya üremik evre de denilir. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Dirençli ve ileri evre hipertansiyon, üre, kreatinin yüksekliği vardır. Hipoalbuminemi ve yaygın ödem varlığı ile nefrotik sendrom bulunabilir. Yaşlı hastalarda kalp yetmezliği ile birlikte, otonom ve periferik nöropati görülebilir. Hemen hemen bütün hastalarda büyük damar kalsifikasyonları (mönckeberg sklerozu) gelişebilir. Bu dönemde koroner arter hastalığı en sık ölüm nedenidir. GFR değeri artık 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz kaçınılmaz hale gelmiştir.

5. APELİNERJİK SİSTEM VE APELİN

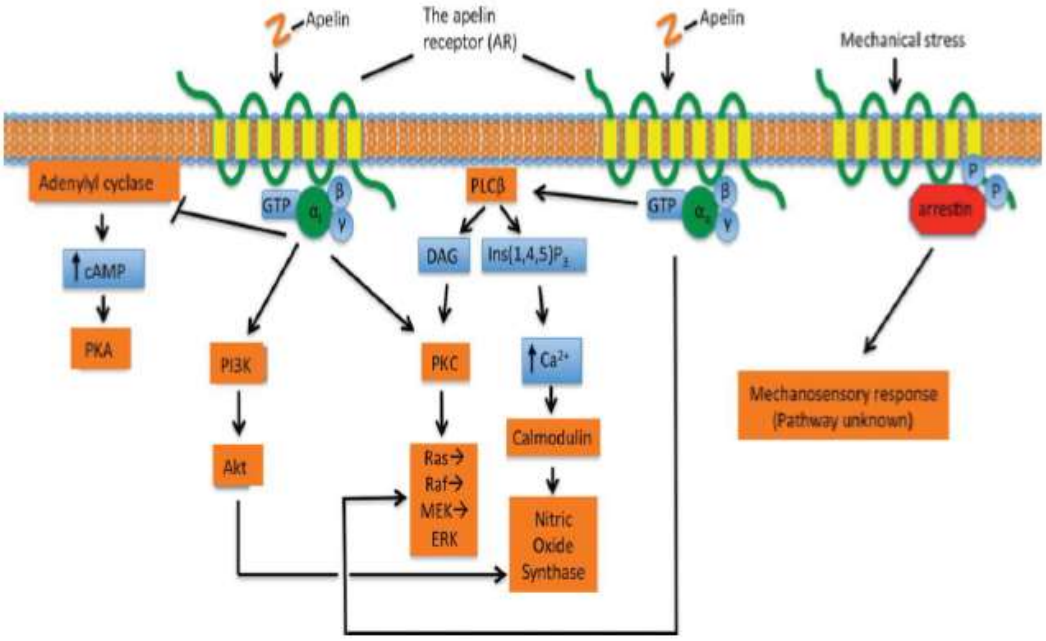
1998 yılında Tatemoto ve arkadaşları tarafından apelinerjik sistem (APJ) reseptörlerinin endojen ligandı olan apelin, sığır midesinden izole edilerek tanımlanmıştır (35). Apelinerjik sistemin anjiyotensin-1 (AT-1) ile homolojik benzerliğinin aksine, apelinin anjiyotensin II (AT-II) ile benzer homolojide olmadığı ve AT-II'nin APJ reseptörünü aktive etmediği de yine aynı çalışmayla gösterilmiştir. Apelin başlangıçta ters farmakolojik etkiyle önce reseptörleri (APLNR/APJ) sonra da bir molekül olarak keşfedilmiştir (36). Apelinerjik sistem reseptörü moleküler ağırlığı 42,660 Da ve 7 transmembran bölgesi bulunan 380 aminoasitten oluşmaktadır. Apelinerjik sistem reseptörlerinin dağılımı ile ilgili fare, rat ve insan üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada, özellikle akciğer, meme dokusu ve kalp gibi periferik dokuların yanı sıra santral sinir sisteminde de bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Periferik dokuların çoğunda bulunan reseptörler genel olarak damarlar, kalp, mide, kolon, endokrin pankreas, kemik, iskelet kası ve dalak gibi geniş bir dağılım gösterebilmektedir(27-39). Apelinerjik sinyal sisteminin sıvı homeostazı, kardiyovasküler regülasyon, anjiyogenez, enerji metabolizması, nöroendokrin stres yanıtı gibi bir çok alanda rol oynadığı ortaya konmuştur. Aynı zamanda reseptörün ELABELA veya Toddler olarak adlandırılan yeni bir endojen ligandı da bağladığı bildirilmiştir (40,41).



Şekil 3. Apelin-13 molekülünün kimyasal yapısı

Kromozomda Xq25-26.1 üzerinde lokalize olan ve insan apelinini kodlayan APLN geni, başlangıçta 77 aminoasitli preproapelin olarak salınan prekürsör molekülden, endopeptidaz aktivitesiyle 55 aminoasitli proapelin molekülü oluşur, devamında ise bir dizi enzimatik ayrışmayla proapelin ve nihayetinde apelinin biyolojik olarak aktif olan izoformlarına dönüşür. Bu izoformlar preproapelinin korunmuş C-terminal amino asit sayısı esas alınarak numaralandırılmıştır. Bazıları Apelin-36, Apelin-13, Apelin-17 ve Pyr(1)-Apelin-13'tür. Bunlardan apelin-13 formu, postranslasyonel modifikasyona uğrayarak, N-terminal pozisyonundaki glutaminin piroglutamine dönüşmesi ile piroglutamatlanmış apelin-13'ü (Pyrl apelin-13) oluşturabilmektedir. Apelin ve reseptörü (APJ) periferde çok sayıda dokuda dağılım gösterdiğinden çoğu çalışmada sistemik bir tanımlama tercih edilerek "apelinerjik sistem" ifadesi ile adlandırılmaktadır (42-44).

Apelin ve APLNR/APJ bulunduğu her bir dokuda kullandığı farklı sinyal yolaklarıyla değişen fizyolojik sonuçlara yol açabilmektedir. Şekil 4'de apelin molekülünün sinyalizasyon aşamaları gösterilmektedir.



DAG:Diaçil Gliserol, ERK:Ekstraselluler Reseptör Kinaz, PKA:Protein Kinaz A,GTP: Guanilat Trifosfat, P13K:Fosfoinositol 3-Kinaz, PKC:Protein Kinaz C, Ras: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi, ERK:Ekstrasellüler Sinyalle Düzenlenmiş Kinaz, PLC-β:Fosfolipaz C-β, Ins P_3 :İnozitol Trifosfat

Şekil 4. Apelin molekülünün sinyalizasyon aşamaları

5.1. Apelin molekülünüm patofizyolojik etkileri

Vücutta yaygın olarak dağılmış bulunan apelin ve reseptörünün (APJ) bazı etkileri ve mekanizmaları tam olarak anlaşılmıştır. Özellikle kardiyovasküler etkiler, sıvı homeostazı, angiogenezis ve enerji metabolizmasındaki rolleriyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

5.1.1. Kardiyovasküler sistem

Birçok çalışma ile kardiyovasküler sistem ve apelinerjik sistem arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hem kalp dokusu ve hem de kan damar ağının endotelinde yaygın olarak varlığı bildirilen apelin/APJ çiftinin, kardiyovasküler sistem regülasyonunda rol alabileceği düşünülmüştür (38). Tatemoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla Nitrik Oksid (NO) bağımlı bir mekanizmayla apelinin, ortalama kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (36). Aynı dönemde yapılan başka bir çalışmayla intravenöz ve intraserebroventriküler uygulanan apelin enjeksiyonlarıyla, apelinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkisi gözlenmiştir. Bu çalışmada intraserebroventriküler enjeksiyonla kalp ve ortalama arteriyel kan basıncında (MABP) bir değişiklik gözlenmezken, apelin-13 'ün intravenöz uygulanmasının ardından kalp atımında artışla ilişkili bir MABP düşüşü gözlenmiştir. Aynı sonuç intravenöz uygulanan apelin-12'de de gözlenirken, apelin-10'un kardiyovasküler sistem üzerinde her hangi bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (17). Apelinerjik sistemin etkisi normal endotele sahip damarlarda oluşturduğu vazodilatasyon aktivasyonu üzerinden gerçekleşmektedir. Aktive olan sinyal iletim kaskadı, endothelial nitrik oksit sentaz'ı (Enos) fosforilleyerek, NO'in salınmasını, böylece endotel altındaki vasküler düz kas hücrelerinde cGMP artışını sağlayarak gerçekleştirmektedir (18).

5.1.2. Anjiyogenezis

Apelin ve APJ'nin fizyolojik süreçlerde olduğu gibi patolojik süreçlerde de anjiyojenik bir faktör olduğu düşünülmektedir. Patolojik süreçteki rolünü ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarla apelinin, gelişmekte olan vasküler

yapıların, özellikle segmentler arası damarların bir alt grubunda eksprese edildiği gösterilmiştir. Hatta apelin veya APJ ekspresyonunun deneysel olarak inhibisyonu, embriyoların çoğunda segmentler arası damarların bozulmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte tümörlerde, sirozda, retinal hastalıklarda, miyokard enfarktüsünde, iskemik inmede, bacak iskemisinde, obezite ve diyabette, apelinin, anjiyogenezisi arttırdığı da gösterilmiştir (42,43).

5.1.3. Enerji Metabolizması

Apelinerjik sistem, glikolipit metabolizmasında tip 2 DM, insülin rezistansı-sensitivitesi ve obezite gibi patolojik süreçlerle ilişkili olarak bulunmuştur. Beyaz adipoz dokuda bulunan ve sekrete edilen çok sayıda adipokin tespit edildikçe adipoz doku sekretuvar endokrin bir organ olarak değerlendirilmiştir. Tatemoto ve ekibi tarafından yapılan çalışmayla ratadipoz dokusunda, ardından Boucher ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla da insan adipoz dokusunda apelin ve reseptörünün bulunduğu gösterilmiştir (19,20).

Apelinin metabolik etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda adipositlerde lipolizi inhibe ettiği ve yağ asidi salınımını azalttığı gösterilmiştir (21). Yapılan çalışmalarda özellikle hiperinsülinemili obez farelerde apelinin yüksek oluşu insülinin apelin ekspresyonunu arttırdığını düşündürmüştür (41-46). Ayıca diyabetik hastalarda apelin konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalardakinden daha fazla tip 1'de olan bu artış, obezitenin plazma apelin düzeylerinin ana belirleyicisi olmadığını düşündürmüştür. Tip 2 diyabetli hastalarda ise glikozile hemoglobinle negatif korelasyonun saptanması, apelinin glisemik dengede ve hatta insülin duyarlılığında rol oynadığını düşündürmüştür. Bu bulgu aynı zamanda dolaşımdaki apelinin daha iyi bir glisemik kontrol ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (47-49).

5.1.4. Apelin ve Diyabetik Nefropati

Apelin molekülünün mRNA'sının, böbrek medullasının en fazla iç katmanında daha sonra da sırasıyla dış katman, iç medulla ve kortekse doğru gittikçe azalarak eksprese olduğu gösterilmiştir (47).

Apelin mRNA düzeyleri, nefron segmenti boyunca en yoğun olarak glomerülde tespit edilmiştir. Apelin böbrek damarlarında fonksiyonel olarak, anjiyotensin II ile jukstamedüller glomerüler afferent arteriyollerde meydana gelen konstriksiyonu geriletebilmektedir. Apelinin bu etkisini, anjiyotensine bağlı olarak artan intraselüler Ca+2 konsantrasyonlarını süratle düşürerek yaptığı düşünülmektedir(48,49). Aynı deneyde, endoteli çıkartılmış afferent arteriyoller kullanıldığında ise apelinin bu etkileri gözlenmemiştir. Bu nedenle apelin reseptörlerinin endotele lokalize olduğu sonucu ağır basmaktadır. Yanlızca apelinin sağlam afferent ve efferent arteriyollere uygulanması ile, Ca+2 konsantrasyonlarının anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir. Bu artışın kısmi olarak afferent arteriyollerde efferent arteriollere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir(50).

Yapılan literatür taramasında diyabetik nefropati veserum apelin düzeyi ile ilgiliçelişkili sonuçlar mevcuttur (50-55). Diyabetik fareler üzerinde(54) ve tip 2 diyabetli insanlarda yapılan çalışmalarda plazma apelin düzeyi ile düz kas hasarı ve nefropati arasında arasında yakın ilişki bulunmuştur(52,53). Apelin molekülünün erken dönemde nitrik oksit salınımını arttırması ve glomerüllerde bulunan anjiyotensin reseptörlerini bloke etmesi sebebiyle olumlu etki gösterdiği fakat uzun dönemde hücre içi kalsiyum düzeyinin arttırması sebebiyle olumsuz etkilerinden söz edilmiştir (51,54). Literatürde, yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında plazma apelin seviyesinin anlamlı oranda düşük bulunduğunu bildiren bir çalışma da mevcuttur (56). Bu durumun bir

kompansasyon mekanizması mı ya da diyabetin erken dönem etkisi mi olduğu akıllarda soru işaretlerine sebep olmuştur.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, tip 2 DM'li hastalar ve sağlıklı gönüllülerde apelin-13 düzeyini araştırmak ve apelin-13 düzeyi ile DN arasında net bir ilişki olup olmadığını saptamaktır**.**

6. GEREÇ VE YÖNTEMLER

6.1. Çalışma popülasyonunun seçimi

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkelere uygun olarak ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne Bağlı Etik Kurulu Komitesi'nin 85 nolu onayı ile gerçekleştirildi. Vaka-kontrol metodu ile yapılacak olan araştırmamıza 01/ Nisan/ 2019 - 01/ Eylül/ 2019 tarihleri arasında endokrinoloji poliklinik ve servis ile nefroloji polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, her iki cinsiyetten çalışmaya katılmaya izin veren ve gönüllü olan 30 sağlıklı gönüllü birey ile tip 2 DM tanısı olan toplam 120 hasta dahil edildi. Karaciğer hastalığı, dekompanse kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, gebelik, malignensi, romatizmal hastalık ve otoimmün hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastalardan ayrıntılı anamnez alınıp, fizik muayene yapıldı ve bulgular kaydedildi. Demografik veriler ile birlikte, kullandığı ilaçlar sorgulandı, diyabeti olan hastaların diyabet süreleri not edildi.

6.2. Hasta gruplarının belirlenmesi

Diyabet öyküsü olmayanlar sağlıklı kontrol grubu (grup 1) olarak belirlendi. Diyabetik olanlardan; kreatinin değeri normal olan ve spot idrarda mikroalbümin değeri <30 mg/gün altı olan hastalar grup 2, 30-300 mg/gün olanlar grup 3, >300 mg/gün olanlar grup 4 olarak belirlendi. Kreatinin değeri yüksek **(**>1.1 mg/dl) olan ve mikroalbumin düzeyi>300 mg/gün olan hastalar ise grup 5 olarak belirlendi.

6.3. Labaratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Bütün hastalardan ön kol antekübital venden 4 cc venöz kan örneği alındı. Hastalardan tam kan sayımı yapıldı ve hemoglobin(Hb), hemotokrit(Hct), beyaz küre, trombosit sayıları kaydedildi. Biyokimyasal parametrelerden üre, kreatinin, ürik asit, sodyum(Na),

potasyum(K), alanin aminotransferaz(ALT), aspartat transaminaz (AST), total protein, albümin, kalsiyum (Ca), fosfor(P), total kolesterol, trigliserid(TG), düşük dansiteli lipoprotein(LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), hemoglobin A1c (HbA1c) ve insülin düzeyleri çalışıldı. Spot idrarda albümin düzeyi ve mikroalbumin/kreatinin oranları hesaplandı. Glomerüler filtrasyon hızı(GFR); Chronıc Kıdney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI) formülüyle hesaplandı. İnsülin direnci için Homeostatic Model Assessment-Insülin Rezistansı(HOMA-IR); Plazma glukozu X insülin düzeyi / 405 formülü ile hesaplandı.

-Serum Na, K, Cl; Beckman Coulter AU5800- İSE(İyon selektif elektrot) yöntemi ile,

-Plazma glukoz düzeyi, serum albumin, kreatin, kan üre azotu (BUN), Ca, P, ALT, AST, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol veTG; Beckman coulter AU5800- Fotometrik yöntem ile,

-Tam kan sayımı; Beckman Coulter DXH-800, Otoanalizör tekniği ile,

-HbA1c; Premier USA HB9210,HPLC(Yüksek Performans Likid Kromatografisi) yöntemi ile,

-Plazma insülin; DXI-800, Chemilüminesans yöntemi ile ,

-Spot idrarda mikroalbümin ve kreatinin; Beckman Coulter AU5800, immünotürbidimetrik yöntem (Beckman Coulter AU5800; seri numarası:2017103564) ile çalışılmıştır.

6.4. Apelin-13 düzeyinin değerlendirilmesi

Hastalardan diğer kan örnekleri ile birlikte 4 cc sarı jelli biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Santrifüj cihazında(Nüve - NF200) 5 bin devirde 3 dakika çevrildikten

sonra, eppendorf tüplerine serum örnekleri koyuldu. Daha sonra -80°C'lik derin dondurucuda(Heto Ultra Freze - UF 4220) çalışma gününe kadar beklemeye bırakıldı. Dondurulmuş numuneler çalışma gününde erimesi için oda sıcaklığında bekletildi.'Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Apelin'kiti kullanılarak serum örneklerinde apelin-13 düzeyi çalışıldı (Resim 1).

Çalışma basamakları;

-Detection reagent Ave B, essay dilüent ile 100 kat dilüe edildi.

-Yıkama solüsyonu 30 kat dilüe edildi.



Resim 1. 'Human Apelin-13 elisa kit 96/ELABscience' örneğinin gösterilmesi

-Serum örnekleri 1/5 fosfat çözeltisi ile dilüe edildi.

-Standart ve örnekler sırarsıyla kuyucuklara 50'şer mikrolitre eklendi.

-Daha sonra her kuyucuğa 50 mikrolitre Detection Reagent A eklendi.

-Bir saat 37°C de (titrasyon yapılarak) inkübasyon yapıldı.(Dynamik İnkübatör-Abbot serial number:IN557825)

-Kuyucuklar aspire edilip, 3 kez 350 mikrolitrede yıkama çözeltisi ile yıkandı (Combiwash Human, Beckman, Washwellplote, serial number:AW0201016RKB)

-Yüz mikrolitre Detection Reagent B eklendi

-Otuz dakika 37°C dekarıştırılarak inkübasyon yapıldı (Dynamik İnkübatör-Abbot serial number:IN557825).

-Kuyucuklar aspire edilip, 5 kez 350 mikrolitre yıkama çözeltisi ile yıkandı.

-Her kuyucuğa 90 mikrolitre 'substrat solüsyonu' eklendi.

-On dakika 37°C de inkübasyon yapılıp, mavi renk oluşturuldu (Dynamik İnkübatör-Abbot serial number:IN557825).

-Elli mikrolitre 'STOP solüsyonu' konulup renk sarıya dönüştü. Sarı renk absorbansı 450nm dalga boyunda elisa cihazında okundu (Manuel Eliza Okuyucu, BİOTEK, Elx800, serial nu:24102).

6.5. İstatistiksel analiz

Değişkenler kategorik ve sürekli olmak üzere ikiye ayrıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığıKolmogrov-Smirnov testi ile test edildi, ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren değişkenler One Way ANOVA testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler Kruskal–Wallis testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Apelin-13 düzeyi ile ilişkili olabilecek parametreler arasında bir korelasyon analizi yapıldı. Değişkenler Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları ile gösterildi. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, Amerika Birleşik

Devletleri) tarafından Windows işletim sisteminde gerçekleştirildi; $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

7. BULGULAR

7.1. Diyabetik hastalarınve sağlıklı gönüllü bireyleringenel demografik verileri

Çalışmaya alınan 120 diyabetikhastanın genel demografik verileri incelendiğinde, yaş ortalaması 56.8 ± 10.0yıl, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)31.1±8.6kg/m^2,ortalama diyabet takip süresi 13.7±8.3yılolarak bulundu. Çalışmaya alınan diyabetik hastaların%44.16'ı (n=53) erkekti, %75'inde (n=90) hipertansiyon öyküsü,%15.8'inde (n=19) hiperlipidemi,%27.5'inde (n=33) koroner arter hastalığı, %44.2'sinde (n=53) sigara öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan diyabetik hastaların %0.8'i (n=1) periton diyalizi, %2.5'i (n=3) hemodiyaliz hastası idi (Tablo 4).

Çalışmaya dahil ettiğimiz sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 39.5±11.1yıl, ortalama VKİ 25.5±3.3kg/m2 olarak bulundu. Sağlıklı kontrol grubunun %40'ı (n=12) erkek, %23.3'ünde (n=7) sigara kullanımı, %3.3'ünde (n=1)astım , %13.3'ünde (n=4) hipertansiyon öyküsü mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma gruplarının genel demografik verileri(ort±SD)

	Sağlıklı kontrol (*n*=30)	Hastalar (*n*=120)
Yaş (yıl)	39.5±11.1	56.8 ± 10.0
Ağırlık (kg)	72.0±11.7	82.1±13.7
Boy (cm)	167.9±10.4	163.8±12.0
Vücut kitle indeksi ($kg/m^{2)}$	25.5±3.3	31.1±8.6
Sistolik tansiyon (mmhg)	111.7±9.8	133.2±20.5
Diyastolik tansiyon (mmhg)	74.3±6.6	81.1±9.6
Diyabet takip süresi (yıl)	-	13.7±8.3
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	18/12	67/53
Diyabet, n (%)	-	120 (100)
Hipertansiyon, n (%)	4 (13.3)	90 (75.0)
Hiperlipidemi, n (%)	0 (0)	19 (15.8)
Koroner arter hastalığı, n (%)	0 (0)	33 (27.5)
Sigara, n (%)	7 (23.3)	53 (44.2)
Astım, n (%)	1 (3.3)	8 (6.7)
Hipertiroidi, n (%)	0 (0))	1 (0.8)
Hipotiroidi, n(%)	0 (0)	9 (7.5)
Periton diyalizi, n(%)	-	1 (0.8)
Hemodiyaliz, n(%)	-	3 (2.5)

7.2. Çalışmaya alınan grupların genel demografik verilerinin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan grupların demografik verileri karşılaştırıldı. Yaş ortalamalarına bakıldığında grup 2 (59.0±11.6 yıl) diğer diyabetik gruplara göre anlamlı olarak daha ileri yaştaydı($p<0.001$), diğer diyabetik grupların yaş ortalamaları benzerdi. Ağırlık ortalamaları karşılaştırıldığında; grup 3 (86.0±15.7 kg) ve grup 5'in (82.8±15.3 kg) ağırlık ortalamaları diğer gruplara göre anlamlı oranda fazla olarak tespit edildi ($p=0.002$), diğer grupların ağırlık ortalamaları benzerdi. Vücut kitle indeksleri (VKİ) karşılaştırıldığında ise; grup 3 'ün VKİ'i (35.1±13.9 kg/m2) diğer gruplara göre anlamlı

oranda artmış olarak tespit edildi ($p<0.001$). Sistolik tansiyonlar karşılaştırıldığında; grup 5'de ise diğer gruplara göre anlamlı oranda artmış (136.8±18.4 mmHg) olarak tespit edildi ($p<0.001$).

Hastaların diyabet takip süreleri karşılaştırıldığında; grup 5'in (16.7±7.5 yıl) diğer diyabetik hasta gruplarına göre anlamlı oranda uzun takip süresine sahip olduğu gözlendi ($p<0.001$).Grupların cinsiyet dağılımına bakıldığında, grup 4 ve grup 5'te erkek sayısı anlamlı oranda fazlaydı ($p=0.013$). Sağlıklı grup olarak tanımladığımız grup 1'de; yaş ortalaması (39.5±11.1 yıl) ve VKİ (25.5±3.3 kg/m2) ve sistolik tansiyon (111.7±9.8 mmHg) değerleri diğer gruplara göre anlamlı oranda düşük saptandı (herbiri için $p<0.001$).

Bireylerin ek hastalık öyküsü incelendiğinde, hipertansiyon öyküsü olan hasta sayısı grup 1'de anlamlı oranda az iken, grup 5'de anlamlı oranda fazla olarak tespit edildi($p<0.001$). Hiperlipidemisi olan hasta sayısı grup 2 ve 3'te anlamlı oranda fazla olarak tespit edildi ($p=0.004$). Koroner arter hastalığı olan hasta sayısı grup 1'de anlamlı oranda az, grup 4 anlamlı oranda fazla olarak tespit edildi ($p=0.006$). Sigara içen hasta sayısı grup 3,4 ve 5'te anlamlı oranda fazla olarak tespit edildi. ($p=0.005$) Diğer demografik bulgular benzer olarak tespit edildi(Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma gruplarının genel demografik verilerinin karşılaştırılması (ort±SD)

	*Grup 1 n=30	Grup 2 n=30	Grup 3 n=30	Grup 4 n=30	Grup 5 n=30	**P
Yaş (yıl)	39.5±11.1	59.0±11.6	53.0±10.5	57.2±8.9	58.1±8.7	**<0.001**
Ağırlık (kg)	72.0±11.7	79.2±10.7	86.0±15.7	79.9±11.9	82.8±15.3	**0.002**
Boy (cm)	167.9±10.4	166.6±9.2	160.2±19.3	162.8±8.2	166.1±6.6	0.142
Vücut kitle indeksi ($kg/m^{2)}$	25.5±3.3	28.8±5.3	35.1±13.9	30.1±4.4	30.0±6.0	**<0.001**
Sistolik tansiyon (mmHg)	111.7±9.8	126.8±18.1	129.0±20.8	124.1±11.0	136.8±18.4	**<0.001**
Diyastolik tansiyon (mmHg)	74.3±6.6	78.3±9.9	79.1±5.8	82.2±8.1	82.0±12.6	**0.002**
Diyabet takip süresi (yıl)	-	14.6±9.4	10.5±7.3	13.0±8.3	16.7±7.5	**<0.001**
Erkek cinsiyet, n (%)	12 (40)	8 (26.7)	9 (30)	17 (56.7)	19 (63.3)	**0.013**
Hipertansiyon, n (%)	4 (13.3)	20 (66.7)	20 (66.7)	24 (80)	26 (86.7)	**<0.001**
Hiperlipidemi, n (%)	0 (0)	7 (23.3)	8 (26.7)	3(10.0)	1(3.3)	**0.004**
Koroner arter hastalığı, n (%)	0 (0)	8 (26.7)	7 (23.3)	12 (40.0)	6 (20)	**0.006**
Sigara, n (%)	7 (23.3)	6 (20)	17 (56.7)	14 (46.7)	16 (53.3)	**0.005**
Astım, n (%)	1 (3.3)	3 (10)	0 (0)	3 (10)	2 (6.7)	0.403
Hipertiroidi, n (%)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.402
Hipotiroidi, n(%)	0 (0)	2 (6.7)	5 (16.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	0.068

*Grup 1: Sağlıklı kontrol, Grup 2:<30 mg/gün albuminüri, Grup 3: 30-300 mg/gün albuminüri, Grup 4:>300 mg /gün albuminüri, kreatinin normal, Grup 5:>300 mg /gün albuminüri, kreatinin yüksek

**p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

7.3. Hastaların ilaç tedavilerinin karşılaştırılması

Hastaların kullandıkları ilaçlar karşılaştırıldı. İnsulin kullanımının grup 4 ve grup 5'te diğer gruplara göre anlamlı oranda fazla olduğu (p<0.001), oral antidiyabetik kullanımının grup 3 ve grup 4'te anlamlı oranda yüksek olduğu (p<0.001), ACE veya ARB ile beta blokör kullanımın grup 1'de diğer gruplara göre anlamlı oranda az olduğu gözlendi (sırasıyla p=0.001, p=0.021). Diüretik kullanımı ise grup 3 ve grup 5'te

(p=0.003), asetil salisilik asit (ASA) kullanımının grup 4'te, statin kullanımının grup 2 ve grup 3'te diğer gruplara göre anlamlı oranda fazla olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma gruplarınınkullandıkları ilaç tedavilerinin karşılaştırılması

	*Grup 1 n=30	Grup 2 n=30	Grup 3 n=30	Grup 4 n=30	Grup 5 n=30	**p
İnsulin, n (%)	0 (0)	7 (23.3)	13 (43.3)	19 (63.3)	25 (83.3)	**<0.001**
Oral antidiyabetik, n (%)	0 (0)	29 (96.7)	27 (90)	25 (83.3)	8 (26.7)	**<0.001**
ACE inh veya ARB, n (%)	3 (10)	17 (56.7)	14 (46.7)	17 (56.7)	15 (50)	**0.001**
Kalsiyum kanal blokör, n (%)	1 (3.3)	6 (20)	6 (20)	9 (30)	18 (60)	**<0.001**
Diüretik, n (%)	0 (0)	0 (0)	6 (20)	5 (16.7)	8 (26.7)	**0.003**
Beta blokör, n (%)	1 (3.3)	8 (26.7)	9 (30)	12 (40)	9 (30)	**0.021**
ASA, n (%)	1 (3.3)	5 (16.7)	9 (30)	15 (50)	7 (23.3)	**0.001**
Statin, n(%)	0 (0)	10 (33.3)	9 (30)	3 (10)	4 (13.3)	**0.002**

*Grup 1: Sağlıklı kontrol, Grup 2:<30 mg/gün albuminüri, Grup 3: 30-300 mg/gün albuminüri, Grup 4:>300 mg /gün albuminüri, kreatinin normal, Grup 5:>300 mg /gün albuminüri, kreatinin yüksek

**p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

7.4.Çalışma Gruplarının Laboratuvar Bulguları

Çalışma gruplarının tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri ve apelin- 13 düzeyleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Serum üre, kreatinin, potasyum, ürik asit değeri grup 5'te anlamlı oranda yüksek, GFR değeri anlamlı oranda düşük saptandı (herbiri için p<0.001). Albumin değeri grup 5'te anlamlı oranda düşük (p=0.032), fosfor (p=0.002), HDLkolesterol(p=0.007) anlamlı oranda yüksek saptandı. Grup 5 'de TG düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek saptandı ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Beyaz küre grup 3'te anlamlı oranda yüksek, hemoglobin ve hematokrit değerleri grup 5'te anlamlı oranda düşük tespit edildi (herbiri için p<0.001). Apelin- 13 düzeyi ise grup 4 ve grup 5'te anlamlı oranda yüksek saptandı (p<0.001). Plazma açlık

kan glukozu (p<0.001), hemoglobin A1c, mikoralbumin/kreatinin ve HOMA-IR değerleri ise grup 1'de anlamlı oranda düşük saptandı (herbiri için p<0.001).

Tablo 7. Çalışma Gruplarının Tam Kan Sayımı, Biyokimyasal Parametreleri ve Apelin-13 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	*Grup 1 n=30	Grup 2 n=30	Grup 3 n=30	Grup 4 n=30	Grup 5 n=30	**p
Glukoz (mg/dl)	81.0±8.6	161.1±45.4	190.9±103.3	184.5±96.5	168.5±71.2	**<0.001**
Üre (mg/dl)	11.3±3.2	14.1±3.7	12.3±4.5	16.8±6.1	40.5±15.8	**<0.001**
Kreatinin (mg/dl)	0.72±0.12	0.68±0.11	0.67±0.21	0.81±0.18	3.01±2.31	**<0.001**
GFR (ml/dk./m2)	111.8±8.7	96.1±11.5	105.2±19.2	92.1±15.1	30.2±16.4	**<0.001**
Sodyum (mEq/L)	140.4±1.3	139.0±1.3	137.7±2.1	138.8±3.1	138.9±2.6	0.511
Potasyum (mEq/L)	4.3±0.3	4.5±0.6	4.6±0.3	4.5±0.5	4.8±0.5	**<0.001**
ALT (U/L)	21.4±8.4	31.6±34.7	25.1±10.5	22.1±7.6	15.5±7.6	0.608
AST (U/L)	21.8±5.2	18.9±6.2	22.0±10.2	18.9±5.5	16.2±4.9	0.174
Ürik asit (mg/dl)	5.3±1.4	5.4±1.9	4.9±1.5	5.6±1.5	6.7±1.7	**<0.001**
Total protein (g/dl)	72.5±3.8	69.3±5.3	71.6±7.7	70.9±5.7	68.3±6.2	0.844
Albumin (g/dl)	41.3±2.1	41.0±4.7	41.7±2.6	40.2±4.0	37.3±4.0	**0.032**
Kalsiyum (mg/dl)	9.7±4.4	9.4±5.2	9.7±0.7	9.4±0.6	9.2±0.8	0.052
Fosfor (mg/dl)	3.5±0.4	3.6±0.4	3.6±0.4	3.6±0.5	4.1±0.9	**0.002**
Total kolesterol (mg/dl)	226.5±44.4	190.7±44.7	220.5±40.0	190.1±39.5	204.9±58.6	0.347
Trigliserid (mg/dl)	140.3±80.3	187.0±88.2	210.2±109.1	219.3±131.5	223.6±143.2	0.054
LDL kolesterol (mg/dl)	142.3±33.7	104.0±34.4	123.5±33.4	106.6±39.9	127.3±48.5	0.177
HDL kolesterol(mg/dl)	55.7±14.1	49.1±9.0	57.0±33.2	42.8±9.9	40.8±11.2	**0.007**
Beyaz küre (10^3/uL)	6.6±1.6	7.9±1.8	8.3±1.7	9.1±2.7	7.8±2.1	**<0.001**
Hb(g/dl)	14.3±1.5	13.3±1.6	13.5±1.5	13.1±1.8	12.1±1.3	**<0.001**
Hematokrit (%)	41.1±4.0	38.5±4.4	38.7±3.8	38.2±4.7	34.8±3.7	**<0.001**
Trombosit (10^3 /mm^3)	234.7±52.3	262.6±66.3	279.9 ±66.1	269.4±72.2	263.7±95.1	0.155
HbA1c (mg/dl)	5.6±0.3	7.7±1.8	8.7±2.3	9.3±2.4	8.7±1.8	**<0.001**
Mikroalbumin/ kr	4.9±3.0	9.2±6.6	125.2±111.7	802.2±668.9	2152.3±2082.1	**<0.001**
HOMA-IR	1.1±0.4	3.5±2.4	3.8±1.8	4.8±1.8	5.1±1.2	**<0.001**
Apelin-13 (pg/ml)	524.8±198.4	555.1±229.6	355.9±320.8	1139.2±647.6	879.2±406.5	**<0.001**

Kr: Kreatinin**, GFR:**Glomeruler Filtrasyon Hızı**, ALT:** Alanin Aminotransferaz**, AST:**Aspartat Transaminaz**, LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein**, HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein**, Hb:**Hemoglobin**, HbA1c:**Hemoglobin A1C**, HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment For İnsulin Resistance-İnsülin Direnci

*Grup 1: Sağlıklı kontrol, Grup 2:<30 mg/gün albuminüri, Grup 3: 30-300 mg/gün albuminüri, Grup 4:>300 mg /gün albuminüri, kreatinin normal, Grup 5:>300 mg /gün albuminüri, kreatinin yüksek

**p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

7.5 Çalışma gruplarında apelin-13düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi

Çalışma gruplarında, apelin-13 düzeyi ile ilişkili olabilecek diğer sayısal parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı. Apelin-13 düzeyi ile GFR arasında negatif korelasyon (r= -0.286, p=0.003, Şekil 5) saptandı. Apelin-13 ile HOMA-IR düzeyi (r=0.309, p=0.009, Şekil 6)ve mikroalbumin/kr düzeyi (r=0.296, p<0.001, Şekil 7) arasında pozitif korelasyon saptandı.

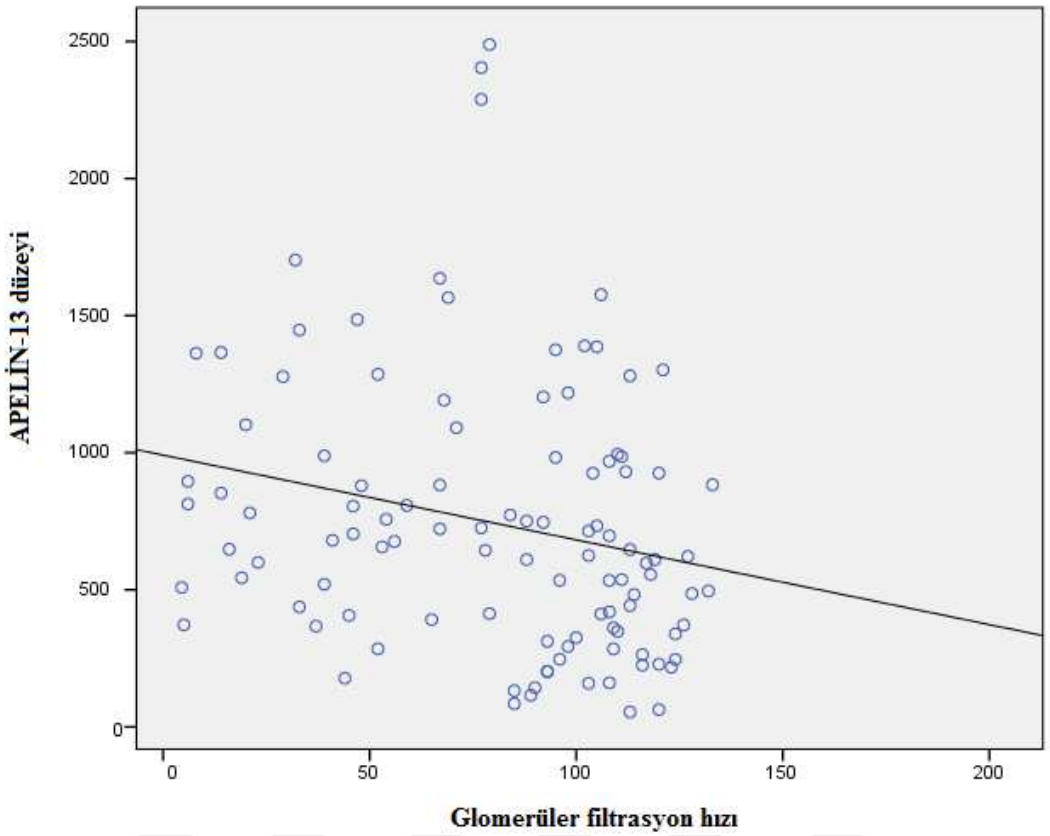
Bununla birlikte yaş ile GFR arasında negatif korelasyon (r=-0.671, p<0.001) saptanırken, HbA1c (r=0.305, p<0.001), HOMA-IR (r=0.363, p=0.002) ve mikroalbumin/kr düzeyleri arasında (r=0.259, p=0.002) pozitif korelayon saptandı. Ayrıca GFR ile HOMA-IR düzeyleri arasında (r=-0.553, p<0.001) ve yine GFR ile mikroalbumin ve kreatinin düzeyleri arasında (r=-0.628, p<0.001) anlamlı oranda negatif korelasyon saptandı. Bütün bu bulgulara ek olarak VKİ ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.270, p=0.002).Tablo 8'de çalışma gruplarındaki apelin-13 düzeyi ve diğer parametreler arasındaki korelasyon analizi gösterilmişitir.

Tablo 8. Apelin-13 düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi

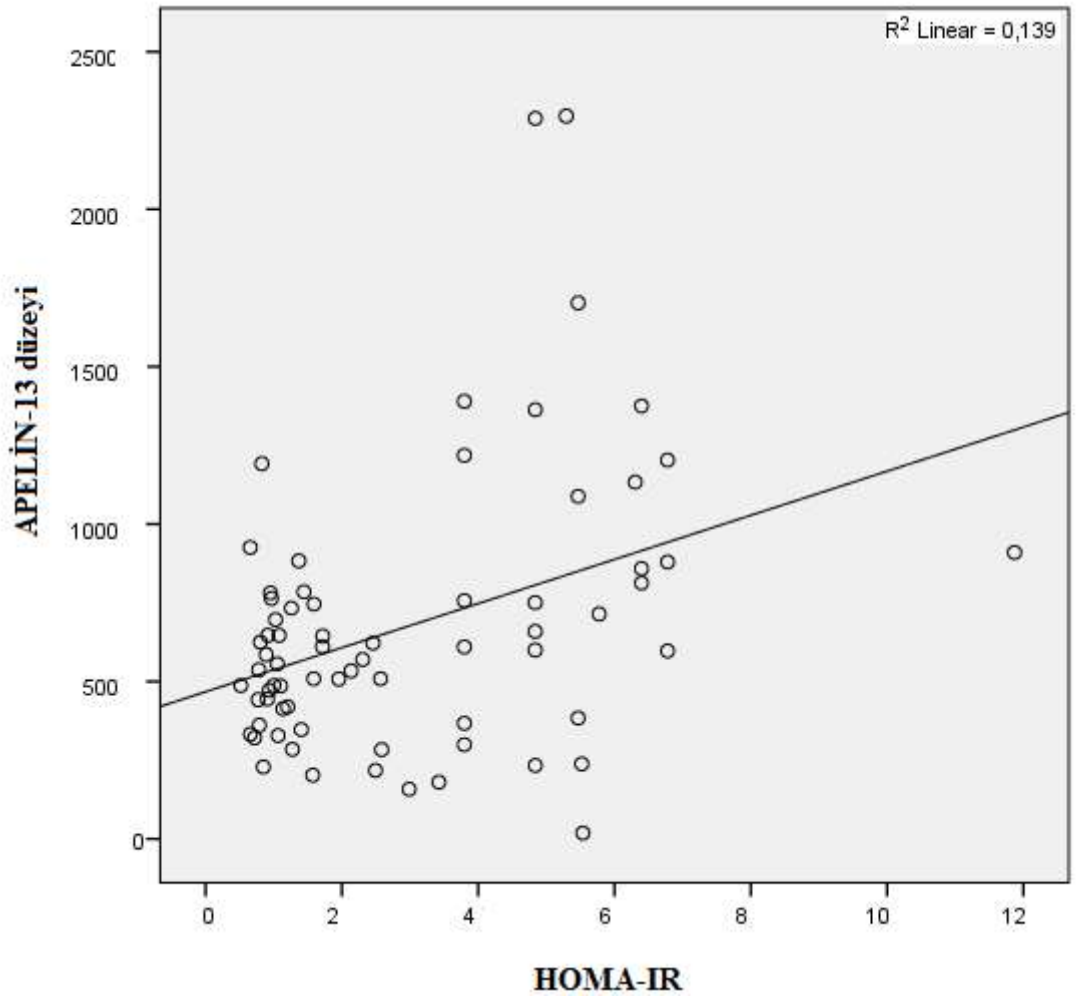
		Apelin-13	Yaş	GFR	HbA1c	HOMA-IR	Mikroalb/Kr	VKİ
Apelin-13	r	1	0.080	-0.286	0.129	0.309	0.296	-0.063
	p	.	0.330	0.003	0.123	0.009	<0.001	0.468
Yaş	r	0.080	1	-0.671	0.305	0.363	0.259	0.090
	p	0.330	.	<0.001	<0.001	0.002	0.002	0.295
GFR	r	-0.286	-0.671	1	-0.256	-0.553	-0.628	-0.100
	p	0.003	<0.001	.	0.009	<0.001	<0.001	0.331
HbA1c	r	0.129	0.305	-0.256	1	0.702	0.586	0.239
	p	0.123	<0.001	0.009	.	<0.001	<0.001	0.006
HOMA-IR	r	0.309	0.363	-0.553	0.702	1	0.621	0.270
	p	0.009	0.002	<0.001	<0.001	.	<0.001	0.002
Mikroalbumin/Kr	r	0.296	0.259	-0.628	0.586	0.621	1	0.270
	p	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	.	0.002
VKİ	r	-0.063	0.090	-0.100	0.270	0.270	0.270	1
	p	0.468	0.295	0.331	0.002	0.002	0.002	.

**p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

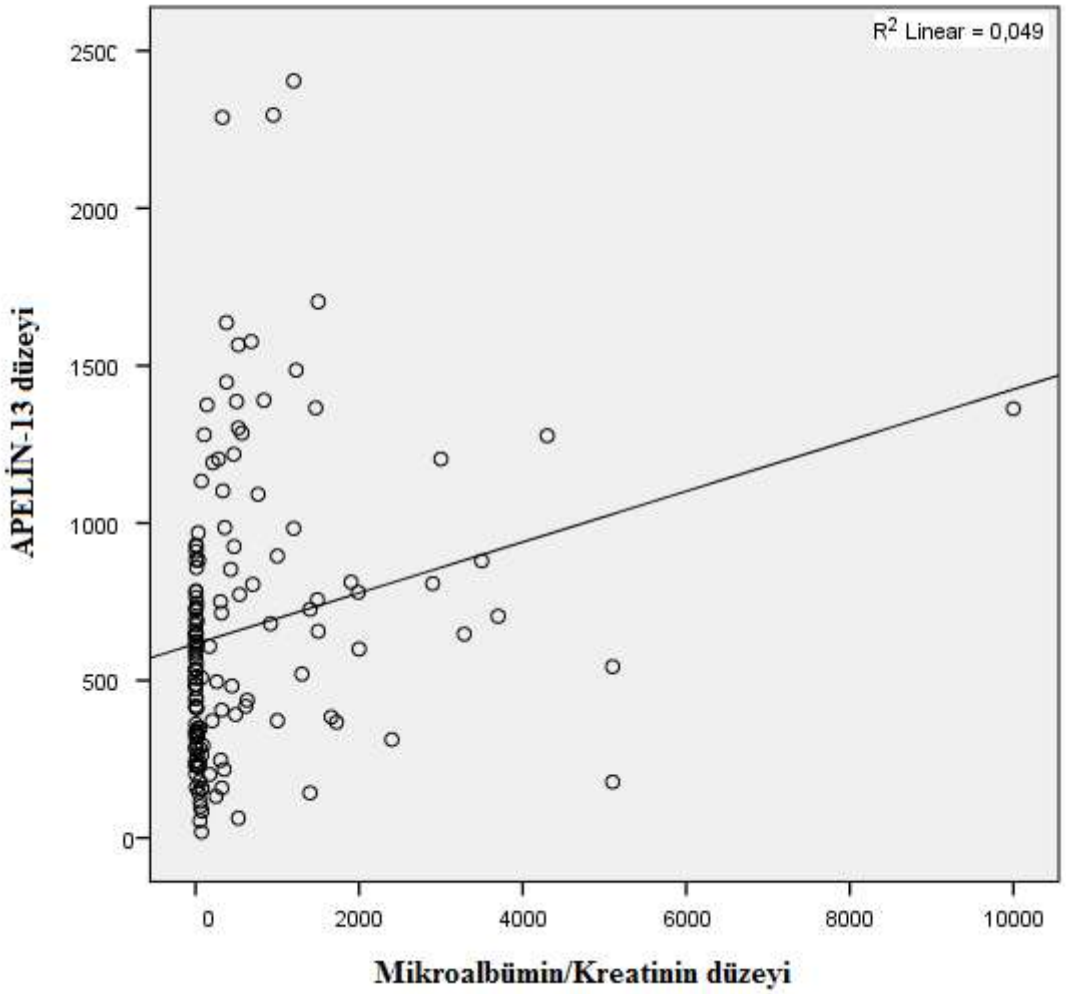
GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı**, HbA1c:**Hemoglobin A1C**, HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment For İnsulin Resistance-Insülin Direnci, **VKİ:**Vücut Kitle Indeksi**, Kr:**Kreatinin



Şekil 5. Apelin-13düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı arasındakinegatif korelasyonun gösterilmesi(Apelin-13; pikogram/ml)



Şekil 6. Apelin-13 düzeyi ile HOMA-IR arasındaki pozitif korelasyonun gösterilmesi



Şekil 7. Apelin-13 düzeyi ile mikroalbümin/kreatinin düzeyi arasındaki pozitif korelasyonun gösterilmesi

8. TARTIŞMA

Son yıllarda diyabetik nefropati ile serum apelin-13düzeyi ilişkisini araştıran rat çalışmaları artmıştır. Ayrıca diyabetli hastalarda apelin düzeyinin ölçüldüğü birkaç çalışma da mevcuttur (47,50,54). Ancak literatürü incelediğimizde, çalışmamız, tip 2 DM'li hastaların mikroalbümin/kreatinin oranlarına göre gruplandırılıp, sağlıklı gönüllü bireylerle apelin-13 düzeyinin araştırıldığı geniş çaplı ilk vaka-kontrol çalışması olarak gösterilebilir ve ilginç sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda apelin-13 düzeyi ile ilgili önemli bulgulara rastlanmıştır: İlk olarak, makroalbuminürisi olup kreatinin normal olan (grup 4) ve makrolabüminürisi olup kreatinin yüksek olan(grup 5) diyabetik hastalarda, apelin-13 düzeyi, sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda yüksek çıkmıştır. İkinci önemli bulgu, apelin-13 düzeyinin GFR ile ters orantılı olarak azaldığının tespit edilmesidir. Üçüncü önemli bulgu ise apelin-13düzeyinin HOMA-IR düzeyi ve mikroalbümin/kreatinin oranı ile doğru orantılı olarak artış göstermesidir.

Apelin reseptörleri; böbreklerde esas olarak glomerüllerde ve kan damarlarında bulunmaktadır. Apelinerjik sistemin diyabetik nefropati üzerindeki etkileri hala tartışmalıdır (57). Apelin molekülünün antioksidan ve antiinflamutavar etkisinden dolayı, diyabetik nefropatide koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple fare çalışmalarında kısa dönem subkutan apelin tedavisinin böbrek ve glomerül hipertrofisini azalttığı gösterilmiştir. Bu yararlı etkinin, antioksidan katalaz enzimin upregülasyonu ile mümkün olabileceğiiddia edilmiştir(58). Fakat yine aynı çalışmada, altı ayı geçen tedavilerde albuminüriyi arttırdığı tespit edilmiştir. Apelinin aynı zamanda histon

hiperasetilasyonunu inhibe ederek, böbrekler üzerinde inflamasyonu geriletebileceği de belirtilmiştir(59).

Diyabetik nefropatili farelerde yapılan diğer bazı çalışmalarda ise, apelin molekülünün podosit disfonksiyonu ve anormal anjiyogenezis sebebi ile hastalağın gidişatını agreve ettiği iddia edilmiştir (58,60). Diyabetik fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, artmış plazma apelin konsantrasyonunun podosit otofajisiniinhibe ettiği, podosit apoptozisine ve renal disfonksiyonuna sebep olduğu belirtilmiştir (61).

Glomerül fonksiyonlarının araştırılmış olduğu ve fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, apelinin böbrekler üzerinde kompleks bir etkiye sahip olduğu iddia edilmiştir (62). Bu çalışmada; endotelyal apelin reseptörlerinin nitrik oksit salınımını arttırdığı, anjiyotensin-2 'yi inhibe ettiği ve hücre içi kalsiyum düzeyini arttırdığı söylenmiştir. İlk iki etki böbrekler için olumlu etkiye sebep olsa da, hücre içi kalsiyumun artmasıyla bu olumlu etkilerin sonlanabileceği hatta ters dönebileceği de akılda tutulmalıdır(62).

Bizim çalışmamızda sağlıklı grup ve mikroalbuminüri düzeyi düşük olan gruplarda apelin-13seviyesi, mikroalbuminüri düzeyi yüksek olan gruplara göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizi sonucunda saptanan, apelin-13 düzeyi ile mikroalbumin/kreatinin oranı ve HOMA-IR arasındaki doğru, GFR ile ters orantı önceki çalışmalara yeni eklenen bir bulgu olarak sayılabilir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, diyabet takip süreleri uzun sayılabilecek gruplar olan grup 4 ve grup 5'te apelin-13 düzeyinin yüksek çıkması, apelin-13 düzeyinin uzun dönemde renal fonksiyonlarda olumsuz etki yapabileceğine işaret etmektedir. NitekimDay RT ve ark. nın daha önce yapmış olduğu çalışmada, apelin

molekülünün böbrekler üzerinde negatif etkilerinin olabileceğinden açıkça bahsedilmiştir(58). Hem önceki çalışmada, hem de bizim çalışmamızda muhtemelen apelin-13 molekülüne uzun dönem maruz kalan böbrek hücrelerinin olumsuz yönde etkilenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Chen H. ve ark. fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmada, apelin molekülünün olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Bu olumlu etkilerin nedeni ise apelin molekülüne kısa bir dönem maruz kalınması ve apelinin kısa dönemde gösterdiği vazodilatasyon etkisine bağlanmaktadır (59).Belki de bu çalışmada fareler uzun bir dönem apelin molekülüne maruz kalmış olsalardı, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde, apelinin olumsuz etkileri gösterilebilirdi.

Erdem G ve ark.'nın 2007 yılında; tedavi almamış ve yeni tanı diyabetli hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada; apelin düzeyinin diyabet grubunda anlamlı oranda düşük bulunduğu söylenmiştir. Ayrıca apelin düzeyinin, yaş, açlık glukozu ve HOMA-IR ile negatif korelasyon gösterdiğinden bahsedilmiştir (56). Oldukça ilginç sonuçları olan bu çalışma ile bizim çalışmamız dizayn açısından benzese de, sonuçları açısından tamamıyla zıt gibi gözükmektedir. Bizim çalışmamızda yaş ile apelin-13 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadığı gibi, HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Erdem G ve ark'nın çalışmasında, apelin-13 düzeyi düşüklüğü ile yeni tanı diyabet ilişkilendirilmesine rağmen, bizim çalışmamızda ileri evre diyabetik nefropatili hastalarda apelin-13 düzeyi oldukça yüksek saptanmıştır. İlk bakışta bulgularımız zıt gibi gözüksede, hasta grubu populasyonumuz farklı nitelikler taşımaktadır. Bizim çalışmamızda neredeyse yeni tanı diyabetli ve tedavi almamış hasta hiç bulunmamaktadır. Hastalarımızın hepsi insülin ya da oral antidiyabetik tedavi almaktadır.

Daha öncede bahsettiğimiz Hus-Citharel A ve ark.'nın 2008 yılında yapmış olduğu bir çalışmada gösterildiği gibi (62) apelin reseptörlerinin kısa dönem ve uzun dönemde farklı etkilere, hatta zıt etkilere sebep olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda farklı olarak uzun diyabet takip süresine sahip hastalar alındığı için apelin-13 düzeyinin diyabetin kronik bir komplikasyonu olan diyabetik nefropati varlığı ile doğru bir orantı gösterdiğini göstermiş bulunmaktayız**.**

Ülkemizde 2013 yılında Coşkun YY ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ileri evre diyabetik nefropatili hastalarda; hastaların bazal apelin-13 seviyeleri ölçülerek bir yıllık takip süresinde tüm hastalarda, hastalığın klinik evresine göre belli miktarda GFR kaybı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada hastalardaki bazal apelin seviyeleri ile GFR değişim miktarları arasında bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir (63). Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farklı yönleri mevcuttur: Birincisi, 2013 yılında yapılmış olan çalışmada sağlıklı kontrol veya erken evre diyabetik nefropatili hastalar alınmamıştır. İkincisi, GFR değişimi ile sadece apelin bazal düzeyleri arasında korelasyon araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak apelin-13 bazal düzeyleri değil, diyabetik nefropati ve GFR düzeylerindeki artış ile apelin-13 düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Zhang H ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan ve ilk defa 80 diyabetik hastada serum elabela-apelin düzeyinin araştırıldığı klinik bir çalışmada, albuminürili hastalarda serum elabela-apelin düzeyinin daha düşük olduğu söylenmiştir. Ayrıca bu çalışmada serum elabela-apelin düzeyinin diyabetik nefropatili hastalarda evre arttıkça progresif olarak azaldığı söylenmiş ve diyabetik nefropati için yeni bir prediktör olabileceği iddia edilmiştir (51).Bu çalışmanın dizaynı bizim çalışmamıza benzemekle birlikte, bu çalışmaya sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmemiş olması, bizim çalışmamız ile

arasındaki en önemli farklılığı oluşturmaktadır. Ayrıca bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak mikroalbüminüri düzeyinin artışı ile tanımladığımız gruplarda(grup 4 ve grup 5), albuminüri düzeyi arttıkçaserum apelin-13 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir.

Dizayn olarak bizim çalışmamıza çok benzeyen Demirpençe ve ark.nın 2018 yılında yapmış olduğu, yeni tanı diyabetli hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada serum apelin düzeyinin tip 2 DM hastalarında düşük bulunduğu söylenmiştir (52). Bizim çalışmamızda ise apelin-13 düzeyi diyabetik olan gruplarda daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalar mikroalbümin/kreatinin oranına göre gruplandırılmış ve her bir grup hem kendi arasında hem de sağlıklı gönüllüler ile Anova testi ile karşılaştırılmıştır. Bu sebeple diyabetik nefropati ve apelin-13 düzeyi ile ilgili önceki çalışmadan daha ayrıntılı veriler elde edilmiştir. İlk bakışta zıt souçlar elde etmiş gibi görülsede ayrıntılı bakıldığı zaman sonuçların örtüştüğü anlaşılmaktadır. Çünkü sağlıklı gönüllü grup olarak tanımladığımız grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında apelin-13 düzeyleri arasında neredeyse anlamlı bir fark yok gibi gözükmektedir, hatta grup 1'in apelin-13 düzeyi ortalaması grup 3'ten daha yüksek ölçülmüştür. Bu durum bize, diyabetin erken dönemlerinde apelin düzeyinin değişmediğini veya hafif düştüğünü, geç dönemlerinde ise bir artış gösterebileceğini düşündürmüştür.

Tatemoto ve ark. 1998 yılında yağ dokusundan apelinin izole edildiğini bildirmişlerdir (36). Daha sonra Boucher ark. apelinin yanlızca yağ dokusunda bulunmadığını, aynı zamanda sekresyonununda yapıldığını söylemişlerdir. Bu sebeple apelinin bir adipokin olarak düşünülebileceği söylenmiştir. Yine bu çalışmada apelin ile insülin arasında hem invivo hem de invitro olarak yakın olarak ilişki tespit etmişlerdir.

Özellikle açlık sonrası insülin ile apelin sekresyonunun arttığı iddia edilmiştir (21).Başka bir derlemede ise apelinin insülin sekresyonunu uyararak, vücuttaki insülin düzeyini arttırdığı bildirilmiştir (64). Bütün bu çalışmalar ve derlemelerin ışığında obezite ile apelin arasında bir doğru orantılı artış beklenmektedir. Bizim hastalarımızın genel verilerinde VKİ ortalama 29 kg/m2 gibi yüksek bir düzeyde tespit edilmiştir. Dolayısıyla hastalarımızın çoğunluğunun obez olduğu söylenebilir. Hem obez, hemde diyabetik olan hasta populasyonumuzda ne yazıkki apelin-13 ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Hastalarımızın çoğunun obez olması nedeniyle obez olan veya olmayanların apelin-13 düzeylerinin karşılaştırılma imkanı olmamış ve obezite ile apelin-13 düzeyinin ilişkisi değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda albümin ve ürik asit gibi biyokimya parametreleri ile beyaz küre, hemoglobin gibi tam kan sayımı değerleri açısından sağlıklı bireyler ile tip 2 DM'li hastalar arasında anlamlı oranda farklılık tespit edilmiştir. Uzun dönemde, tip 2 diyabetli hastalarda renal fonksiyonların etkilenmesi sebebiyle ürik asit atılımı azalmakta ve kanda tespit edilen değeri yükselebilmektedir. Aynı zamanda böbreklerden meydana gelen protein kaçağı sebebiyle albümin düzeyide düşük olarak tespit edilebilmektedir. Daha önce yapılmış metaanaliz ve derlemelerde bu konulara oldukça geniş yer verilmiştir (65,66). Bizim çalışmamızda da, diyabetik hastalarımızda sağlıklı gönüllü bireylere göre ürik asit düzeyi yüksek, albümin düzeyi anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir.

Diyabetik hastalarda inflamasyon ve sitokin artışı sebebiyle genel olarak infeksiyona yatkınlığın arttığı bilinmektedir (67).Bizim çalışmamızda da her ne kadar beyaz küre değerlerinin ortalaması normal aralıkta tespit edilse de, diyabetik grupta ortalama değerlerin anlamlı olarak daha yüksek çıktığı göze çarpmaktadır. Bu durum

bize, inflamasyon belirteçlerinden biri olan beyaz kürenin diyabetik hastalarda arttığını, bu hastalarda daha fazla enfeksiyona yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Bütün bunlara ek olarak diyabet hem bir kronik hastalık olduğu için, hem de bu hastalarda meydana gelen sekonder hastalıklar (kronik böbrek hastalığı gibi) sebebiyle eritropoez etkileneceği için anemi daha sık görülebilmektedir (68). Bizim çalışmamızda da diyabetik hasta grubunda hemoglobin değerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda diyabetik nefropatili hastalarda, hastalığın ciddiyeti ile apelin-13 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir.

9. KISITLAMALAR

Çalışmamızda temel olarak birkaç kısıtlılık mevcuttur. Birincisi her ne kadar toplam diyabetik hasta sayımız 120 olsa da, bu hasta sayısı ile serum apelin-13 düzeyinin mikroalbümin/kreatinin oranı ve HOMA-IR ile doğru orantılı korelasyon gösterdiğini söylemek zayıf bir iddia olmaktan öteye gidememektedir. Aynı zamanda yukarıdaki paramatreler arasındaki korelasyon katsayısı zayıf sayılabilecek bir rakamdan ibarettir. Çalışmamız prospektif bir takip çalışması olmadığı için yeni tanı diyabetik hastalarda serum apelin-13 düzeyinin uzun dönemdeki değişimleri ve hastaların kullandıkları ilaçların serum apelin düzeyleri üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca yaptığımız korelasyon analizinde serum apelin-13 düzeyi ile yaş arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Zaten çalışmamızda önemli bir sorun da diyabetik hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaş düzeyinin benzer olmamasıdır. Apelinin vücutta birçok dokuda (karaciğer, kalp, endotel gibi) bulunabileceğini dikkate aldığımızda ve apelin salınan başka organların da serum apelin-13 düzeyine etkisi nedeniyle çalışmamızda farklı apelin-13 düzeyleri elde etmiş olabileceğimiz düşünülmüştür. Nitekim çalışmamızda serumda ölçülen apelin-13 molekülünün hangi doku veya organdan kaynaklandığı araştırılmamıştır.

10. SONUÇ

1. Çalışmaya alınan 120 diyabetik hastanın yaş ortalaması 56.8 ± 10.0 yıl, ortalama VKİ 31.1±8.6 kg/m2, %44.12'i (n=53) erkek, ortalama diyabet takip süresi 11.0±9.3 yıl bulundu.

2. Çalışmaya alınan diyabetik hastaların %75'inde (n=91) hipertansiyon öyküsü, %15.8'inde (n=19) hiperlipidemi, %27.5'inde (n=33) koroner arter hastalığı, %44.2'sinde (n=53) sigara öyküsü, %0.8'inde(n=1) hasta periton diyalizi, %2.5'i (n=3) hemodiyaliz hastası idi

3. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 39.5±11.1yıl, ortalama VKİ 25.5±3.3kg/m2 olarak bulundu. Sağlıklı kontrol grubunun %40'ı (n=12) erkek idi. %13,3'ünde (n=4) hipertansiyon, % 23.3'ünde (n=7) sigara öyküsü ,%3.3'ünde (n=1) astım tanısı mevcuttu.

4. Diyabetik hastalarda apelin-13 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,001$)

5. Apelin-13düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda (grup 1) 524.8±198.4 pg/ml, grup 2'de 555.1±229.6 pg/ml, grup 3'de 355.9±320.8pg/L, grup 4'te 1139.2±647.6 pg/ml, grup 5'te 879.2±406.5 pg/ml olarak ölçüldü.

6. Diyabetik hasta grubunda ürik asit düzeyi ve beyaz küre, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı($p<0,001$, $p<0,001$)

7. Hemoglobin ve albümin seviyesi diyabetik hastalarda anlamlı olarak düşük bulundu.($p<0,001$, $p=0,032$)

8.Apelin-13 düzeyi ile GFR arasında negatif korelasyon (r= -0.286, p=0.003), HOMA-IR düzeyi (r=0.309, p=0.009) ve mikroalbumin/kr düzeyi (r=0.296, p<0.001,) arasında pozitif korelasyon saptandı.

9. Yaş ile GFR arasında negatif korelasyon (r=-0.671, p<0.001) saptanırken, HbA1c (r=0.305, p<0.001), HOMA-IR (r=0.363, p=0.002) ve mikroalbumin/kr düzeyleri arasında (r=0.259, p=0.002) pozitif korelayon saptandı.

10. Glomeruler filtrasyon hızı ile HOMA-IR düzeyleri arasında (r=-0.553, p<0.001) ve yine GFR ile spot idrarda mikroalbumin/kreatinin arasında (r=-0.628, p<0.001) anlamlı oranda negatif korelasyon saptandı.

11. VKİ ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

11.KAYNAKLAR

1.Bennett PH, Knowler WC: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. In Joslin's Diabetes Mellitus. Kahn CR, Weir CR, King CL, Moses AC, Smith RC, Jacobson AM, eds. Lippincott Williams&Wilkins, 2006; 332-9

2. Bağrıaçık N.Diabetes Mellitus Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı.İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aral›k 1997, İstanbul, s. 9-18.

3.IDF Diabetes Atlas Key Findings 2014 [İnternet]. http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014.

4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes AtlasSixth edition 2013. Online version of IDF Diabetes Atlas: www.idf.org/diabetesatlas

5. Hu FB. Globalization of Diabetes. The role of diet, lifestyle, and genes. Diabetes Care 2011;35:1249-1257.

6.Who Experts Report, 1985.

7.International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2000. http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Diabetes-Atlas-2000.pdf

8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Third Edition 2006. http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-Atlas-3rd-edition.pdf

9.. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Fifth edition 2011. http://www.idf.org/sites/default/files/21991_diabAtlas_5th Ed.pdf

10. IDF Diabetes Atlas http://www.diabetesatlas.org/ (Accessed on January 31, 2018).

11. Xu G, Liu B, Sun Y, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. BMJ 2018; 362:k1497.

12. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2017 https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html

13.Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB.Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.

14. Türk Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu.

15. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017;40:S11.

16. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. Diabet Med 2013;30:170.

17. Reaux, A., De Mota, N., Skultetyova, I., Lenkei, Z., El Messari, S., Gallatz, K., et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. J Neurochem, (2001) 77(4): 1085– 1096.

18. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. Arq Bras Cardiol. 2008 May;90(5):343-9.

19. Wei, L., Hou, X., and Tatemoto, K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. Regul. Pept. (2005) 132: 27–32.

20.Anne-Marie O'Carroll, Stephen J Lolait, Louise E Harris and George R Pope. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. J Endocrinol. 2013 Sep 11;219(1):R13-35.

21.Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigne, C., Mazzucotelli, A., et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology, (2005) 146:1764–1771.

22. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M,Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and riskcharacteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-1556.

23. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol.2013;28(2):169-180.

24. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, et al. A comparison of childhood and adult type I

diabetes mellitus. N Engl J Med 1989;320:881.

25.Kasper DL, Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L. 1., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. Harrison's principles of internal medicine. 19 ed. New York: McGraw Hill Education; 2015. 2280-93 p.

26. TÜRKDİAB İnsulin Direnci Çalıştayı Sonuç raporu. İstanbul 2017.

27.Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. (2016). Diabetes Care, 39 Suppl 1, S4-S5.

28.Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2006;12(7):Ra130-47.

29. İliçin G BK, Süleymanlar G, Ünal S. . İç Hastalıkları: Güneş Kitabevi 2003.

30. Lim AK. (2014). Diabetic nephropathy - complications and treatment. Int J Nephrol Renovasc Dis, 7, 361-381.

31. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: The cent-ral role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitialinjury. Histol Histopathol 2002; 17:247-52.

32. Mevlüt Kurt AA, Alper Gürlek. Diyabetik Nefropati Derleme. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004;35:12-7.

33. Mogensen C, Chachati A, Christensen C, ve ark., Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. Uremia investigation, 1985. 9(2): 85-95.

34. Estacio RO, mcfarling E, Biggerstaff S, ve ark., Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. American journal of kidney diseases, 1998. 31(6): 947-53.

35. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Nørgaard K, ve ark., Microalbuminuria: implications for micro-and macrovascular disease. Diabetes care, 1992. 15(9): 1181-91.

36. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochem Biophys Res Commun. 1998 Oct 20;251(2):471-6.

37. Sandal S.,Tekin S., Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. Derleme, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2013; 1: 55-62.

38. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. Pharmacol Ther. 2005 Aug;107(2):198-211.

39. Audigier Y. APLNR (apelin receptor). Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2010; 14(7):627-629.

40.Masri B, Morin N, Cornu M, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. FASEB J. 2004 Dec;18(15):1909-11

41. Chng, S.C., Ho, L., Tian, J., and Reversade, B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. Dev. Cell, (2013)27(6): 672–680.

42.Nigel A. Chapman, Denis J. Dupré, and Jan K. Rainey. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptideactivated class A GPCR1 Biochem. Cell Biol. (2014)92: 1–10 dx.doi.org/10.1139/bcb-2014-0072

43. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. Regul Pept. 2005; 126 (3): 233-40.

44. Isabelle Castan-laurell, Cédric Dray, Claude Knauf, Oxana Kunduzova, Philippe Valet. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? Trends in Endocrinology & Metabolism (May 2012) Volume 23, Issue 5, Pages 234-241

45. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. Dev Biol. 2006 Aug 1;296(1):177-89

46. Lele Wu, Linxi Chen, Lanfang Li Apelin/APJ system: A novel promising therapy target for pathological angiogenesis Clinica Chimica Acta 466 (2017): 78–84

47. Wei, L., Hou, X., and Tatemoto, K. Regulation of apelin mRNA expression

by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. Regul. Pept. (2005) 132: 27–32.

48. Chantal Bertrand, Philippe Valet and Isabelle Castan-Laurell. Apelin and

energy metabolism. Frontiers in Physiology, Apr,l 2015, Volume 6, Article115.

49. Habchi, M., Duvillard, L., Cottet, V., Brindisi, M. C., Bouillet, B., Beacco,

M., et al. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. Clin. Endocrinol. (Oxf.) (2014)81: 696–701.

50. Hus-Citharel, A., Bouby, N., Frugiere, A., Bodineau, L., Gasc, J. M., and Llorens-Cortes, C. (2008) Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney, *Kidney Int*

74, 486-494.

51. Zhang H, Gong D, Ni L, Shi L, Xu W, Shi M, Chen J, Ai Y, Zhang X. Serum Elabela/Toddler Levels Are Associated with Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes.Cell Physiol Biochem. 2018;48(3):1347-1354. doi: 10.1159/000492093.

52.Demirpence M, Yilmaz H, Colak A, Pamuk BO, Karakoyun I, Basok B.Apelin: A potential novel serum biomarker for early detection of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.North Clin Istanb. 2018 Aug 14;6(2):151-155. doi: 10.14744/nci.2018.62134.

53. Dayem SMAE, Battah AA, Bohy AEME, Yousef RN, Ahmed AM, Talaat AA. Apelin, Nitric Oxide and Vascular Affection in Adolescent Type 1 Diabetic Patients.Open Access Maced J Med Sci. 2017 Dec 4;5(7):934-939. doi: 10.3889/oamjms.2017.204.

54.Zhang J, Yin J, Wang Y, Li B, Zeng X. Apelin impairs myogenic response to induce diabetic nephropathy in mice.FASEB J. 2018 Aug;32(8):4315-4327. doi: 10.1096/fj.201701257R.

55.Dayem SMAE, Battah AA, Bohy AEME, Yousef RN, Ahmed AM, Talaat AA. Apelin, Nitric Oxide and Vascular Affection in Adolescent Type 1 Diabetic Patients. Open Access Maced J Med Sci. 2017 Dec 4;5(7):934-939. doi: 10.3889/oamjms.2017.204.

56. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008 May;116(5):289-92. doi: 10.1055/s-2007-1004564.

57. Read C, Nyimanu D, Williams TL, Huggins DJ, Sulentic P, Macrae RGC, Yang P, Glen RC, Maguire JJ, Davenport AP.International Union of Basic and Clinical

Pharmacology. CVII. Structure and Pharmacology of the Apelin Receptor with a Recommendation that Elabela/Toddler Is a Second Endogenous Peptide Ligand.Pharmacol Rev. 2019 Oct;71(4):467-502. doi: 10.1124/pr.119.017533.

58. Day RT, Cavaglieri RC, Feliers D.Apelin retards the progression of diabetic nephropathy.Am J Physiol Renal Physiol. 2013 Mar 15;304(6):F788-800. doi: 10.1152/ajprenal.00306.2012.

59.Chen H, Li J, Jiao L, Petersen RB, Li J, Peng A, Zheng L, Huang K.Apelin inhibits the development of diabetic nephropathy by regulating histone acetylation in Akita mouse.J Physiol. 2014 Feb 1;592(3):505-21. doi: 10.1113/jphysiol.2013.266411.

60. Guo C, Liu Y, Zhao W, Wei S, Zhang X, Wang W, Zeng X.Apelin promotes diabetic nephropathy by inducing podocyte dysfunction via inhibiting proteasome activities.J Cell Mol Med. 2015 Sep;19(9):2273-85. doi: 10.1111/jcmm.12619.

61. Liu Y, Zhang J, Wang Y, Zeng X.Apelin involved in progression of diabetic nephropathy by inhibiting autophagy in podocytes.Cell Death Dis. 2017 Aug 24;8(8):e3006. doi: 10.1038/cddis.2017.414.

62.Hus-Citharel A, Bouby N, Frugière A, Bodineau L, Gasc JM, Llorens-Cortes C.Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney.Kidney Int. 2008 Aug;74(4):486-94. doi: 10.1038/ki.2008.199.

63. Coskun Yavuz Y, Sevinc C, Deniz MS, Yavuz S, Altunoren O, Sayarlioglu H, Dogan E.The Role of Apelin 13 in Progression of Chronic Kidney Disease.Iran J Kidney Dis. 2015 Sep;9(5):369-73.

64. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity.Endocrine. 2011 Aug;40(1):1-9. doi: 10.1007/s12020-011-9507-9.

65.Xiong Q, Liu J, Xu Y.Effects of Uric Acid on Diabetes Mellitus and Its Chronic Complications.Int J Endocrinol. 2019 Oct 13;2019:9691345. doi: 10.1155/2019/9691345.

66.Norris KC, Smoyer KE, Rolland C, Van der Vaart J, Grubb EB. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a systematic literature review.

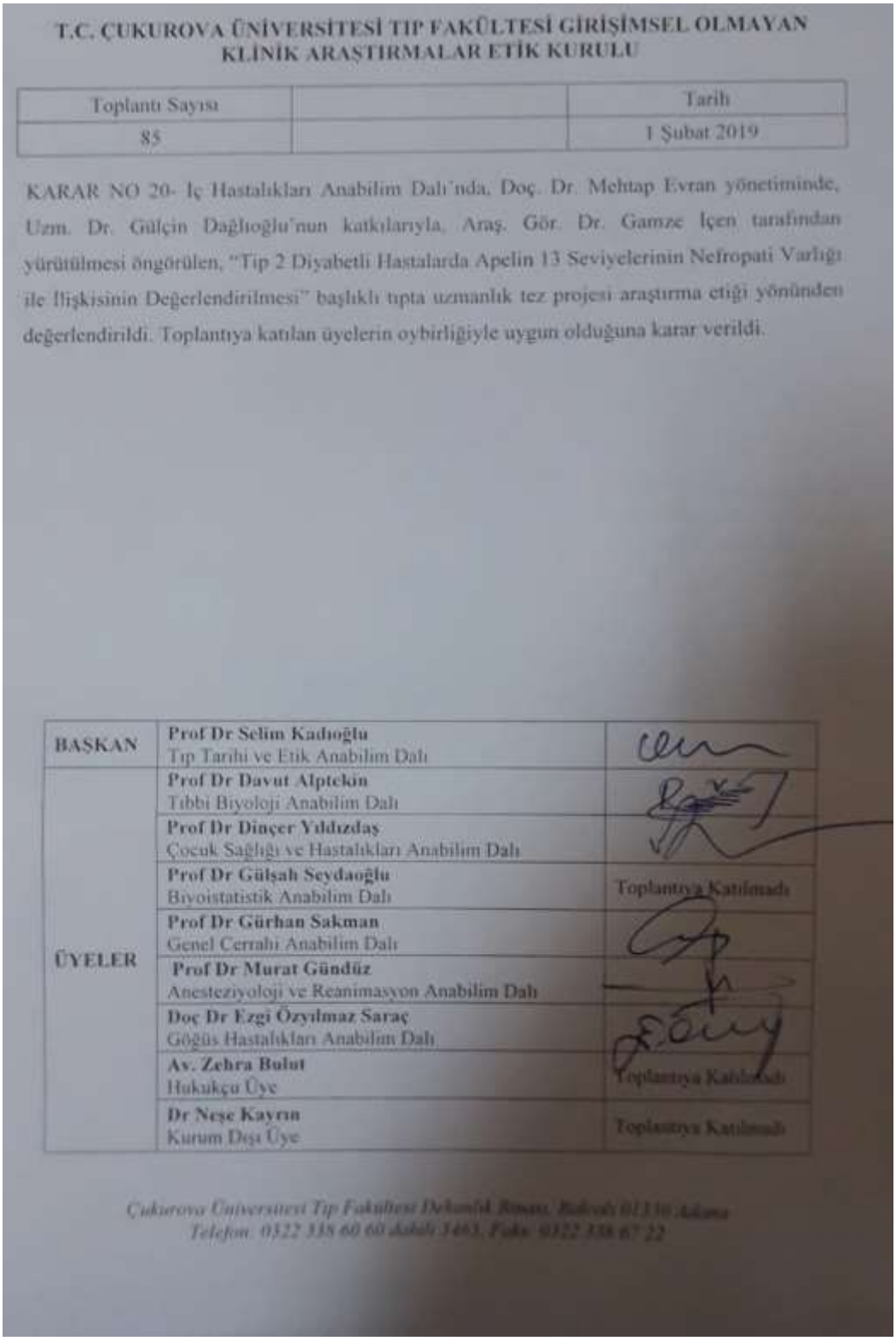
BMC Nephrol. 2018 Feb 9;19(1):36. doi: 10.1186/s12882-018-0821-9. Review

67.Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study.Diabetes Care. 2018 Mar;41(3):513-521. doi: 10.2337/dc17-2131.

68. Sahay M, Kalra S, Badani R, Bantwal G, Bhoraskar A, Das AK, Dhorepatil B, Ghosh S, Jeloka T, Khandelwal D, Latif ZA, et al.Diabetes and Anemia: International Diabetes Federation (IDF) - Southeast Asian Region (SEAR) position statement.Diabetes Metab Syndr. 2017 Dec;11 Suppl 2:S685-S695. doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.026.

EKLER

Ek 1. Etik kurul kararı



T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
85		1 Şubat 2019

KARAR NO 20- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Mehtap Evran yönetiminde, Uzm. Dr. Gülçin Dağlıoğlu'nun katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Gamze İçen tarafından yürütülmesi öngörülen, "Tip 2 Diyabetli Hastalarda Apelin 13 Seviyelerinin Nefropati Varlığı ile İlişkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	**Prof Dr Selim Kadıoğlu** Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	**Prof Dr Davut Alptekin** Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3463, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Gamze İçen

Doğum tarihi ve yeri :04.06.1987, Adana

Medeni Durumu : Evli, 2 çocuk

Adres :PTT Evleri Mah. 3555 Sok. No:1 Kat:13/Daire:26 Yüreğir/ADANA

Telefon :0 5537216151

Faks: -

E. Posta :drgamzeicen@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012)

Görev Yerleri:Osmaniye Devlet Hastanesi (Pratisyen hekim, 2012-2014), Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı (Araştırma görevlisi 2014-2015), Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı (Araştırma görevlisi 2015-2016), Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Araştırma görevlisi, 2016- Halen)

Dernek Üyelikleri: -

Yabancı Dil(ler):İngilizce