



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

**TİP 2 DİYABETİK NEFROPATİLİ VE NEFROPATİSİZ
OLGULARDA SERUM ADİPONEKTİN SEVİYELERİ
VE EŞLİK EDEN FAKTÖRLER**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Alper KARAMAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayla SAN**

ANKARA, 2012

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimde emeği geçen, başta İç Hastalıkları A.B.D. başkanı sayın Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN olmak üzere, değerli tez hocam Prof. Dr. Ayla SAN'a ve yine değerli hocalarım Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, Prof. Dr. Meltem AYLI'ya, Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI'ya, Doç. Dr. Bülent DEĞERTEKİN'e ve Doç. Dr. İhsan ERGÜN'e,

Kısa bir süre de olsa beraber çalışma fırsatı bulduğum ve minnet duyduğum, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ali Kemal OĞUZ'a,

Değerli abimiz Uzm Dr. Mehmet ÇOBAN ve değerli ablalarımız Uzm Dr. Güldane Cengiz SEVAL ve Uzm. Dr. Gülbanu Canbaloğlu ERKAN'a

Mesaimi beraber geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez için gerekli araştırma kitini sağlayan ve her türlü desteği esirgemeyen Biyokimya A.B.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ'a,

İstatistik araştırmalarında yol gösteren Aslıhan Alhan hanımefendiye,

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Mehmet Alper KARAMAN

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| TEŞEKKÜR..... | I |
| İÇİNDEKİLER..... | II |
| ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ..... | IV |
| KISALTMALAR..... | V |
| I.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| II.GENEL BİLGİLER | 2 |
| 1.Diyabetes Mellitus | 2 |
| 1.1.Diyabetin Tanımı..... | 2 |
| 1.2.Diyabetin Sınıflandırılması | 2 |
| 1.3.Diyabetin Tarihçesi | 2 |
| 1.4.Diyabetin Epidemiyolojisi | 3 |
| 1.5.Diyabet Tanı Kriterleri | 4 |
| 1.6.Diyabetin Komplikasyonları | 4 |
| 1.6.1.Akut Komplikasyonlar | 4 |
| 1.6.2.Kronik Komplikasyonlar | 5 |
| 2.Diyabetik Nefropati | 5 |
| 2.1.Diyabetik Nefropati Epidemiyolojisi | 5 |
| 2.2.Diyabetik Nefropati Seyri | 6 |
| 2.3.Diyabetik Nefropati Patogenezi | 6 |
| 2.3.1.Metabolik Faktörler | 8 |
| 2.3.1.1.Glikozilasyon | 8 |
| 2.3.1.2.Poliyol Yolağı | 9 |
| 2.3.1.3.Protein Kinaz C | 9 |

| | |
|--|----|
| 2.3.2.Hemodinamik Faktörler | 9 |
| 2.3.3.Sitokinler | 10 |
| 2.4.Diyabetik Nefropatide Tanı ve Tarama | 11 |
| 2.5.Diyabetik Nefropatinin Evreleri | 13 |
| 3.Yağ Dokusu ve Endokrin Fonksiyonları | 14 |
| 4.Adiponektin | 17 |
| III.GEREÇ VE YÖNTEM | 24 |
| IV.BULGULAR | 26 |
| V.İSTATİSTİK ÇALIŞMALARI | 28 |
| VI.TARTIŞMA | 33 |
| VII.SONUÇ | 40 |
| ÖZET | 41 |
| SUMMARY | 42 |
| KAYNAKLAR | 43 |

ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

| | | |
|------------------|---|----|
| Şekil 1. | Tip 1 diyabetik nefropati seyri | 7 |
| Şekil 2. | Diyabetes mellitusda böbrek değişiklikleri | 7 |
| Şekil 3. | Diyabetik nefropati patogenezi | 8 |
| Şekil 4. | Adipositokinler..... | 15 |
| Şekil 5. | Adiponektinin üç boyutlu yapısı | 17 |
| Şekil 6. | Adiponektinin etkileri | 23 |
| Şekil 7. | Adiponektin-24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi serpm grafiği | 31 |
| Şekil 8. | Adiponektin-24 saatlik idrarda total protein düzeyi serpm grafiği | 31 |
| Şekil 9. | Adiponektin-serum albumin düzeyi serpm grafiği..... | 32 |
| Şekil 10. | Çalışmanın genel dizaynı ve bulguları..... | 37 |
| Tablo 1. | Grupların demografik özellikleri ve Mann-Whitney U testi sonuçları | 28 |
| Tablo 2. | Adiponektin ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin, 24 saatlik idrarda total protein ve serum albumin düzeyleri arasında Spearmann Rho korelasyon analizi sonuçları..... | 30 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------------------|--|
| Angiotensin II | : Anjiotensin 2 |
| ACEI | : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü |
| Adiposid RAS | : Adiposid renin anjiotensin |
| AGE | : İleri glikozilasyon ürünleri |
| ASP | : Asilasyon stimüle protein |
| Aqpap | : Aquaporin adipoz |
| ARB | : Anjiotensin reseptör blokörü |
| BKİ | : Beden kitle indeksi |
| C-G | : Cockcroft-Gault |
| DM | : Diabetes mellitus |
| DN | : Diyabetik nefropati |
| ECM | : Ekstraselüler matriks |
| EGF | : Epidermal büyüme faktörü |
| ET | : Endotelin |
| FIAF | : Açlık indüklü adipoz faktör |
| GFR | : Glomerüler filtrasyon hızı |
| GLUT | : Glukoz taşıyıcı |
| hsCRP | : Yüksek duyarlılık C-reaktif protein |
| HT | : Hipertansiyon |
| IDDM | : İnsülin bağımlı diyabetes mellitus (Tip 1) |
| IGF | : İnsülin benzeri büyüme faktörü |
| KAH | : Koroner arter hastalığı |

| | |
|-------------------|---|
| KBH | : Kronik böbrek hastalığı |
| MAPK | : Mitojen aktive protein kinaz |
| MDRD | : Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu |
| NF kappa b | : Nükleer faktör kappa beta |
| NIDDM | : İnsülin bağımsız diyabetes mellitus (Tip 2) |
| OGTT | : Oral glukoz tolerans testi |
| PDGF | : Platelet kaynaklı büyüme faktörü |
| PKC | : Protein kinaz C |
| RNP | : Retinopati |
| SDBY | : Son dönem böbrek yetmezliği |
| TGF-β | : Dönüştürücü büyüme faktörü-beta |
| TURDEP | : Türkiye diyabet epidemiyoloji projesi |
| TX | : Tromboksan |
| TZD | : Tiazolidindion |
| UKPDS | : Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışması |

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Adiponektin yağ dokusundan salgılanan diğer adipositokinlerin aksine olumlu etkileri ile öne çıkan, dolaşımda düşük-orta-yüksek moleküler ağırlıklı formları bulunan bir yağ dokusu hormonudur. Yapılan çalışmalar sonucu adiponektinin, antiinflamatuvar, antiaterojenik ve insülin direncini kırıcı etkileri olduğu tespit edilmiştir. Adiponektin tip 2 diyabetik hastalarda, prediyabetik aşamadan başlayarak, düşük tespit edilmektedir. Ayrıca obezlerde ve kardiyovasküler hastalıklarda da seviyeleri azalmaktadır. Buna karşın tip 1 diyabette ve anorektik bireylerde seviyeleri artmış görünmektedir. Yine hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda da düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Olumlu etkileri ile öne çıkan ve diyabet, hipertansiyon, obezite üçgeninin ortasında bulunan bu adipositokinin ilerideki tedavi modalitelerinde de yeri araştırılmaktadır.

Tip 2 diabetes mellitusda nefropati gelişimi diğer komplikasyonlar gibi önemli bir morbiditedir. İnflamasyon, ateroskleroz, insülin direncinde patogenetik ve fizyolojik yollarda karşımıza çıkan adiponektinin nefropati gelişiminde veya nefropati gelişimi sonrasında etkilerinin olmaması düşünülemez. Bu sebepten ötürü bu çalışma tip 2 diabetes mellitusda nefropati ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi temel almaktadır.

Bu çalışmanın amacı tip 2 diabetes mellituslu hastalarda seviyelerinin düştüğü bilinen adiponektinin, nefropati gelişimi sonucu seviyelerinde değişme olup olmadığı ve eğer varsa bu değişim ile tip 2 diyabetik nefropati arasındaki neden-sonuç ilişkisinin tartışılması; bununla birlikte, vücut kitle indeksi, böbrek-karaciğer fonksiyonları, lipid profili, inflamasyon parametreleri, tansiyon arteryel gibi diğer parametrelerin de gözden geçirilmesidir.

II. GENEL BİLGİLER

1. DİABETES MELLİTUS

1.1. Diyabetin Tanımı

Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (1). Diyabet genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle ortaya çıkar ve çeşitli farklı tipleri vardır (2,3).

1.2. Diyabetin Sınıflandırılması

Genel olarak diyabet sınıflandırılması (4):

1.Diabetes Mellitus Tip 1

2.Diabetes Mellitus Tip 2

3.Gestasyonel Diyabet

4.Diğer spesifik tipler:

-İnsülin salgısında veya periferik kullanımında bozukluğa yol açan genetik defektler (MODY sendromları, Leprechaunism...)

-Egzokrin pankreas bozukluğu (pankreatit, kistik fibrozis, hemakromatozis...)

-Diğer endokrin bozukluklar (akromegali, Cushing sendromu...)

-İlaçlar (glukokortikoidler, antipsikotikler...)

-Eşlik eden diğer sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu...)

1.3. Diyabetin Tarihçesi

Diyabet eski Yunancada “sifon” anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunancada “bal” anlamına gelen “mel” kelimesinden geliştirilmiştir (5).

Diyabetin tarihçesi çok eskilere dayanır. Mısır uygarlığında, milattan önce 1500 yılına ait Ebers papirüslerinde fazla idrar yapılan, idrar yolu ile şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, milattan 150 yıl önce de Kapadokya’da Areteus, ilk defa “Diabetes” terimini kullanmıştır (6,7).

Milattan önce 9. yüzyılda Razi ve 10-11. yüzyılda İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. yüzyılda John Rollo hastalık için, Yunanca ve Latince “bal” anlamına gelen “mellitus” takısını ilk kullanan kişi oldu.

1815’de Chevreul idrardaki bu şekerin “Glukoz” olduğunu açıkladı. 19. yüzyılda Claude-Bernard karaciğerde glukojen olarak depolandığını tespit etti.

1869’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 1889’da Oskar Minkowski deneyleri ile diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu gösterdi.

1921 yılında Banting ve Best insülini keşfettiler.

1955 yılında oral antidiyabetik ilaçlar (Tolbutamid) kullanıma girdi. 1973’de saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tipleri geliştirildi. Günümüzde “Rekombinant DNA” teknolojisi ile insan insülini geliştirilmiştir. (6-9).

1.4. Diyabet Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Dünyanın bazı yerlerinde görülme sıklığı daha azdır. Gronland ve Alaska eskimolarında diabetes mellitus (DM) prevalansı çok düşüktür ve saptanan olguların çoğu insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM)’dur. Buna karşılık Amerikada yaşayan Pima kıızılderililerinde prevalans %55’den fazladır ve dünya üzerindeki en yüksek prevalans bu ırktadır (10,11). Diyabetin dünyada görülme sıklığı yaklaşık olarak % 6,4’dür (12).

Ülkemizde 2010 yılında yapılan dünya sağlık örgütü destekli Türkiye diyabet epidemiyoloji projesinde (TURDEP 2), 20 yaş üstü populasyonda, % 13,7 oranında diyabet saptanmıştır (13).

1970`den beri yapılan pek çok çalışma tip 2 diyabetin, çoğu gelişmiş ülkede, epidemik oranlarda seyrettiğini göstermiştir. Tip 1 diyabet hastaların sayısında önemli artış beklenmektedir, ancak diyabet hastalarının sayısının önümüzdeki on yılda ikiye katlanması tip 2 diyabet hastalarının sayısındaki aşırı miktardaki artış sonucu olacaktır. Bu nedenle diyabetle ilgili komplikasyonlar dünya çapında ana sağlık problemi olma yolunda ilerlemektedir. Diyabet şimdiden çoğu ülkede ilk beş ölüm nedeninden biridir (14).

1.5. Diyabet Tanı Kriterleri

Diabetes mellitusun tanı kriterleri şunlardır (1,15) :

- 1) En az bir hafta ara ile bakılan, en az sekiz saatlik açlık sonrası venöz plazma glukoz seviyesinin iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması durumunda tanı diyabettir.
- 2) Diyabete özgü semptomlar (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi) varlığında, günün herhangi bir zamanında ölçülen glukoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması,
- 3) 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukoz değerinin 200mg/dl'ye eşit veya yüksek olması diyabet tanısı koydurur.

1.6. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet yol açtığı hiperglisemik durum, inflamasyon ve aterogeneze yatkınlık, insülin direnci gibi bir takım patogenetik mekanizmalarla, kronik ve ilerleyici bir hastalık olarak, süreci içerisinde önemli morbidite ve mortalite nedeni olan çeşitli komplikasyonlara yol açar. Bu komplikasyonlar şu şekilde özetlenebilir (2,3,16):

Diyabet komplikasyonlarını akut ve kronik olarak iki ana başlık altında toplayabiliriz.

1.6.1. Akut Komplikasyonlar

- * Diyabetik Ketoasidoz
- * Nonketotik Hiperosmolar Durum
- * Laktik asidoz

1.6.2.Kronik Komplikasyonlar

Kronik komplikasyonlar da yine mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılabilir.

Mikroanjiopati:

- * Retinopati
- * Nefropati
- * Nöropati

Makroanjiopati:

- * İnme
- * Koroner Kalp Hastalığı
- * Diyabetik Ayak

Bu çalışmada esas konu edilecek olan diyabetik nefropatidir.

2. DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetik nefropati 3-6 ay ara ile albuminürinin gösterilmesi ve diğer albuminüri yapan sebeplerin ekarte edilmesine dayanır. Nefropatinin en erken klinik kanıtı mikroalbuminüri olarak adlandırılan idrarda albuminin miktarca düşük fakat yine de anormal düzeylerde (30-300 mg/gün ya da 20-200µg/dakika) ortaya çıkması olayıdır ve mikroalbuminüri hastalar yeni başlamış nefropatili olarak bahsedilirler (2,3,17,18)

2.1.Diyabetik Nefropati Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletlerinde 1997 yılında son dönem böbrek yetmezliği tedavisine başlanan hastaların % 42'sinde neden diabetes mellitus iken ülkemizde 1995 -1999 yıllarında yeni saptanan kronik böbrek yetmezliği hastalarının % 14-18'inde diyabetik nefropati vardır.

Türk nefroloji derneği kayıtlarında, 2004 yılında renal replasman tedavisi gören son dönem böbrek yetmezlikli olguların %21,3'ünün diyabetik nefropatili olduğu görülmektedir (19). Toplum çalışmalarında tip 2 diyabetli hastalarda nefropati prevalansının tanı sırasında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğu izlenmektedir (16).

2.2. Diyabetik Nefropati Seyri

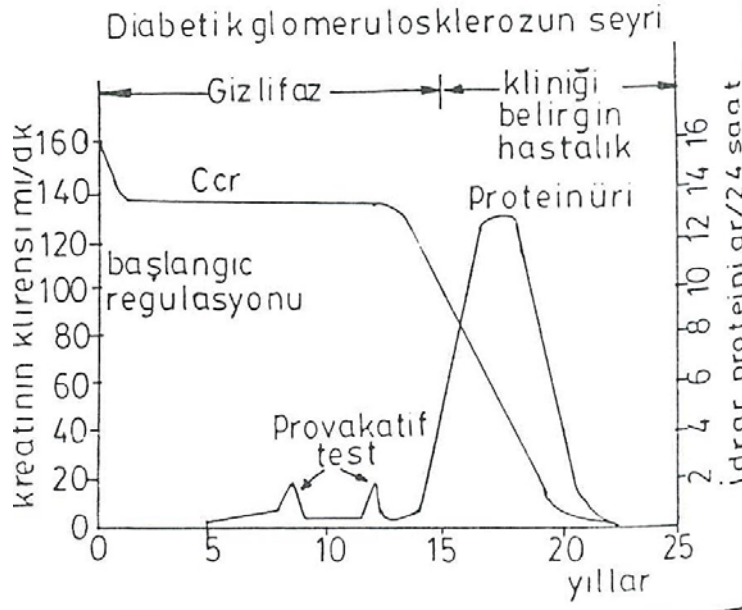
Tip 2 diyabetli hastaların tanısından kısa bir süre sonra daha yüksek bir oranında mikroalbuminüri ve aşikar nefropati bulunur. Çünkü diyabet tanı konulmadan önce de yıllardır mevcuttur ve aynı zamanda biyopsi çalışmaları ile gösterildiği üzere albuminürinin varlığı diyabetik nefropati varlığı için daha az özgün olabilir. Tip 1 diyabetiklerde nefropati başlangıcı için tanıdan sonra belirli bir süre geçmesi gerekmektedir (şekil 1).

Tip 2 diyabette normoalbuminürik olanlarla kıyaslandığında mikroalbuminürik olanlarda kardiyovasküler riskin 2-3 kat arttığı ve proteinürik hastalarda bunun 10 kat olduğu bildirilmektedir. UKPDS'de 1998 yılında normoalbuminürikler için kardiyovasküler risk % 0.7, mikroalbuminüri olanlarda %2.0, proteinüriklerde % 3.5 ve artmış serum kreatinin olanlarda veya renal replasman tedavisi alanlarda %12.1 idi (20-22).

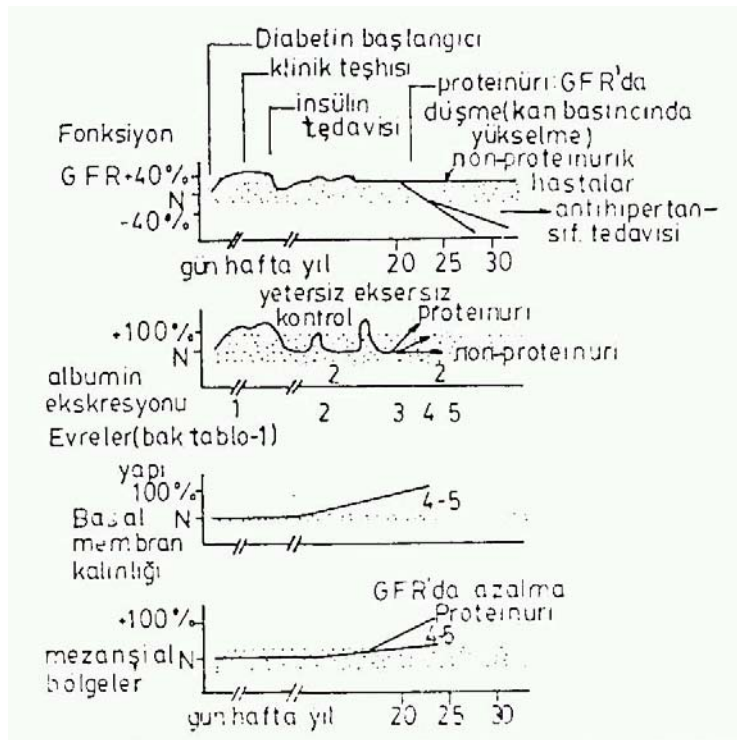
Özgün müdahaleler olmaksızın mikroalbuminüri Tip 2 diyabetik hastaların % 20-40'ı aşikar nefropatiye ilerler fakat yaklaşık yalnızca %20'si SDBY (son dönem böbrek yetmezliği)'ye ilerlemiş olacaktır. Tip 1 diyabetiklerin %30-40'ı SDBY'ye ilerler (23-28). GFR (glomerüler filtrasyon hızı) düşmeye başlayınca GFR deki düşüş hızı yine kişiden kişiye değişiklik gösterir, fakat genelde Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastaları arasında büyük ölçüde bir farklılık olmayabilir (şekil 1,2). Ancak Tip 2 diyabetik yaşlı nüfusta koroner arter hastalığı nedeniyle erken yaşta yüksek ölüm riski, nefropatinin SDBY'ye ilerlemesini önleyebilir (23-28).

2.3. Diyabetik Nefropati Patogenezi

Glukoza bağımlı yollar renal hasar oluşturmada kilit bir rol oynarlar. Bu, artmış glikozilasyonu ya da protein kinaz C gibi hücre içi çeşitli ikincil habercilerin biyokimyasal



Şekil 1. Tip 1 diyabetik nefropatinin seyri (25)



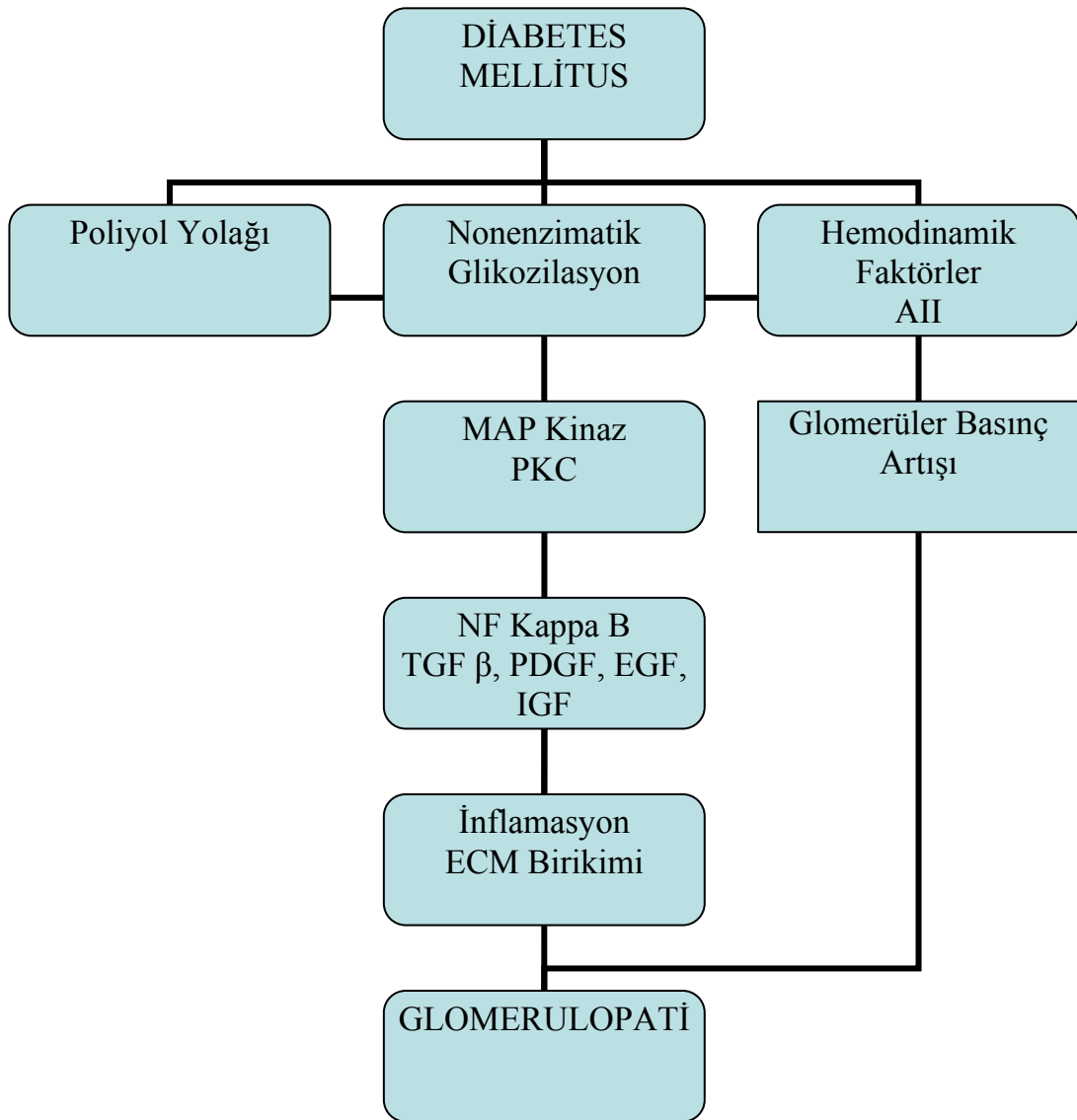
Şekil 2. Diabetes mellitusta böbrek değişiklikleri (25)

yolaklarının aktivasyonunu içerir. Bu yollar daha sonra MAP kinazları, NF-kappa B veya renal hasarı indükleyen çeşitli sitokinleri aktive ederler. Burada özel önemi olan, hem metabolik hem hemodinamik faktörlerin şekil 3'de de görüldüğü üzere diyabette renal hasarı oluşturmada benzer yolları etkilemesidir (2,3)

2.3.1. Metabolik Faktörler

2.3.1.1. Glikozilasyon

Diyabet kronik hiperglisemi durumu olduğundan diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda glukoza bağımlı süreçlerin yer alması muhtemeldir. İleri glikozilasyon sürecinde glukozla lipidler ve proteinler arasında ileri glikozillenmiş son ürünlerin (AGE) oluşumuna yol açan, kendiliğinden oluşan, enzimatik olmayan bir reaksiyon vardır. Henüz özellikleri tam olarak belirlenememiş bu ürün ailesinin diyabetik böbrekte biriktiği gösterilmektedir (29).



Şekil 3. Diyabetik nefropati patogenezi

2.3.1.2.Poliyol Yolağı

Diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda ayrıntılı olarak araştırılmakta olan diğer metabolik yolak poliyol yolağıdır. Bu yolakta glukoz aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole indirgenir. Sorbitol birikimi myoinozitolün azalması ve hücrenel yükseltgenme-indirgenme potansiyelindeki değişikliklerle ilişkilidir.

Poliyol yolağının araştırılmasında galaktozla beslenen ratlar kullanılmaktadır ve streptozotosin ile renal hasarlanmış diyabetik ratlarda gözlenenlere benzer bazı renal hemodinamik anormalliklere sahip oldukları gösterilmektedir. Bu, renal perfüzyon basıncındaki bir artışa cevaben bu ratlarda afferent arteriolün konstriksiyon yeteneğinde bir kaybı içermektedir (30).

2.3.1.3.Protein Kinaz C (PKC)

PKC hücre çoğalmasını, kan akımını ve damar geçirgenliğini içeren bir seri işlevi etkileyen serin-treonin kinazlarının bir ailesidir. Diyabetik glomerüllerde PKC aktivitesinin arttığı bildirilmektedir. PKC'nin β II izoformunun oral olarak etkin bir inhibitörü, LY 333531, geliştirilmektedir. Bu bileşimin diyabetik ratlarda hiperfiltrasyon ve albüminüriyi içeren çeşitli böbrek işlevlerinin değişimini önlediği bildirilmektedir. Gerek başlangıç halindeki gerekse aşikar nefropatideki rolü klinik olarak araştırılmaktadır (31,32).

2.3.2.Hemodinamik Faktörler

Diyabetik nefropati diyabetik glomerüle iletilmesi muhtemel sistemik hipertansiyonla sık olarak biraradadır. Çalışmalar deneysel diyabette sistemik hipertansiyon olmasa bile glomerül içi basınçta bir artış olduğunu göstermektedir. Bu afferent arteriyolün efferente kıyasla olan nisbi dilatasyonu ile ilişkilidir.

Bir dizi vazoaaktif maddenin bu renal hemodinamik anormalliklerin gelişiminde özel bir şekilde yer aldığı kabul edilmektedir. Anjiotensin II; afferent ve efferent arteriyoler tonüs, mezengial kontraksiyon, proksimal tübül solüt transportu üzerine olan etkileri de içeren bir

dizi faaliyete sahiptir. Diyabetik böbrekte renin anjiotensin sisteminin çeşitli öğelerinin aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, diyabetik böbrek AII' ye karşı artmış duyarlılığa sahiptir. Bu bulgular diyabetik nefropatide ACEI kullanımını için bir temel sağlamaktadır. AII'nin oluşumunu inhibe ederek etki gösteren bu sınıf ilaçlar şimdi diyabetik nefropatide geniş olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar sadece AII oluşumunu engellemek için faaliyet göstermezler aynı zamanda bradikinin adlı vazodilatörün yıkımını da engellerler.

AII'nin pek çok hemodinamik etkisi olmasına rağmen kısa süre önce bu hormonun hemodinamik olmayan etkilerinin böbrek hastalığında anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu, renal sitokin üretimi üzerine doğrudan etkilerini ve makrofajlar gibi çeşitli böbrek kaynaklı olmayan böbrek hücrelerinin ortama toplanmasını içerir. Muhtemeldir ki, AII'nin hemodinamik etkilerine ilaveten bu etkiler ACEI ve AII antagonistleri gibi RAS'ni kesintiye uğratan ajanlarla bloke edilir (33).

2.3.3.Sitokinler

Diyabetik nefropati sadece bir dizi renal işlevsel anormallikleri içermez, aynı zamanda mihenk noktası hücre dışı matriks birikimi olan patolojik değişiklikleri de içerir.

Böbrekte hücre dışı matriks TGF β gibi skleroz yapmaya eğilimli büyüme faktörlerini içeren bir dizi sitokinlerin yanı sıra tip IV kollajen gibi bir dizi yapısal proteinlerden oluşur. Bu büyüme faktörünün diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikiminde anahtar bir rol oynadığı gösterilmektedir. TGF β karşıtı antikorların uygulanması diyabetle ilişkili renal hipertrofiyi önler. Antikorlar yolu ile TGF β 'nın blokajını içeren daha uzun süreli çalışmalar bu yaklaşımın diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikimini de önlediğini öne sürmektedir. Bu büyüme hormonunun rolü AII ve AGE gibi kabul görmüş diyabetik nefropati medyatörlerinin bu sitokinin ifadesini artırdıklarını işaret eden hem in vitro hem de in vivo bulgularca daha da ileri bir şekilde öne sürülmektedir.

AII'nin mesengial hücrelerde TGF β yoluyla kollajen IV üretimini teşvik ettiği in vitro olarak gösterilmektedir. Diyabette, bir hayvan modeli olan subtotal nefrektomi modelinde ACEI ya da AII reseptör antagonizmi ile AII'nin in vivo inhibisyonunun TGF β_1 gen ifadesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedaviler sadece hücre dışı matriks birikiminin azalmasına yol açmaz, glomerüler ve tubulointerstisyel hasarın azalmasına ve böbrek işlevlerinin korunmasına da yol açar.

AII'yi TGF β ve renal hasara bağlayan bu yolak deneysel diyabetik nefropatide de gösterilmektedir. Endotelin gibi diğer vazoaaktif hormonlar da TGF β 'yı uyarabilir. Çoğu çalışmanın TGF β 'nın matriks sentezini önlemedeki rolü üzerine odaklaşmasına rağmen bu sitokin aynı zamanda matriks yıkımını da engeller. Gerçekten diyabetik böbrekte matriks yıkımının azaldığı, bunun muhtemelen TGF β 'nın bu biyolojik faaliyeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (34,35).

AGE ürünlerinin dışarıdan verilmesi böbrekte TGF β 'yı içeren bir dizi sitokini artırır. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar diyabetik damarlarda TGF β_1 , kollajen ve AGE ürünlerinin arasındaki ilişkiyi açığa çıkarmış ve diyabetik damarlardaki artmış TGF β_1 gen ifadesinin ileri glikozilasyon inhibitörü aminoguanidin uygulanması ile önlenildiği gösterilmiştir.

PDGF, EGF ve IGF'yi de içeren bir dizi diğer sitokinlerin de diyabetik böbrekte düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Vazoaaktif hormonlar ve glukoz türevi ürünlerce de etkilenen bu sitokinlerin rolü tam olarak belirlenememiştir (36).

2.4. Diyabetik Nefropatide Tanı ve Tarama

Mikroalbüminürinin taranması Tip 2 diyabetli hastalarda tanı anında gerçekleştirilmelidir. Mikroalbüminüri Tip 1 diyabette kısa sürede nadiren meydana gelir, bu nedenle Tip 1 diyabetli hastalarda tarama 5 yıllık bir hastalık süresinden sonra başlar. Tip 2 diyabetin başlangıcının tam tarihindeki güçlük nedeni ile böyle bir tarama hemen tanı anında

yapılmalıdır. Başlangıç taramasından sonra ve önceden gösterilmiş mikroalbüminüri olmadığında mikroalbüminüri için tarama yıllık olarak yapılmalıdır.

Mikroalbüminüri taraması için üç yöntem kullanılabilir :

1. Bir rastgele idrar örneğinde albümin/kreatinin oranının ölçümü
2. Kreatinin klirensinin eş zamanlı ölçümüne imkan tanıyan kreatininle birlikte 24 saatlik idrar toplanması
3. Dört saatlik ya da gecelik gibi zamanlı idrar toplanması

İlk yöntem bir muayenehane şartında yapılabilecek en kolay yöntemdir, genellikle doğru bilgi sağlar ve bu nedenle tercih edilir. Albümin itrahının bilinen günlük değişimi nedeniyle sabah ilk idrar örneği en iyisidir.

Eğer idrarla albümin itrahı $\geq 30\text{mg/gün}$ (zamanlı idrar örneğinde $20\mu\text{g/dakikaya}$ ve ya gelişigüzel örnekte 30mg/g kreatinine eşdeğer) ise mikroalbüminürinin varlığından söz edilir. Kısa süreli hiperglisemi, egzersiz, idrar yolu infeksiyonları, belirgin hipertansiyon, kalp yetmezliği ateşli akut hastalık idrarla albümin itrahında geçici yükselmelere neden olabilir. Bu yüzden ideal olarak tarama sabah ilk idrar örneğini kullanarak bireyin glukozunun istikrarlı seyrettiği bir dönemde, araya giren bir akut hastalık olmadığında ve üriner sistem infeksiyonu semptomları bulunmadığında gerçekleştirilmelidir.

Mikroalbüminürinin ya da proteinürinin varlığı mutlaka diyabetik nefropatiyi vurgulamaz, böbrek hastalığının diğer nedenlerinin de dışlanması gerekebilir. Otoimmün hastalık gibi diğer bir sistemik hastalığın işaretleri için iyi bir anamnez ve fizik muayene şarttır. Tip 1 diyabette kişinin retinopatisi varsa ve albüminüride, serum kreatininde ve kan basıncındaki ilerleyici artış diyabetin süresi ve diyabetik nefropatinin umulan doğal seyriyle uyumlu ise daha ileri araştırma gerekmez. Tip 2 diyabette nefropatinin retinopati ve diyabet süresi ile ilişkisi daha zayıftır fakat yine de farklı bir böbrek hastalığı için şüpheli özellikler yoksa daha ileri araştırma gerekmez. Şüphe varsa otoantikolar için test ve böbrek

ultrasonografisi faydalı olabilir: Diyabetik nefropatide böbrekler simetrik ve normal boyuttadır. Böbrek biyopsisi bazen gerekir (22-28).

2.5. Diyabetik Nefropatinin Evreleri

Diyabetik nefropati evreleri şu şekilde özetlenebilir (37).

1.Hiperfiltrasyon Evresi:

- *Glomerüller genişlemeye başlar.
- *GFR normalden %20-40 kadar fazladır.
- *Normoalbuminüri bulunur.

2.Mikroalbuminüri Evresi:

- *Bazal membranlarda kalınlaşma ve mezengiumda genişleme görülür
- *GFR normaldir.
- *30-300 mg/gün albuminüri bulunur
- *Yeni ortaya çıkan hipertansiyon veya önceden olan hipertansiyonda kombinasyon tedavisi ihtiyacı gelişir.

3.Makroalbuminüri Evresi:

- *Difüz glomeruloskleroz görülür.
- *GFR 10 ml/yıl azalır.
- *300 mg/günden fazla albuminüri görülür.
- *Kombinasyon tedavisi gerektiren hipertansiyon.

4.Son Dönem Böbrek Yetmezliği:

- *GFR 15 mL/d'nin altındadır. Renal replasman tedavisi gerekir.

3.YAĞ DOKUSU VE ENDOKRİN FONKSİYONLARI

Yetişkin memelilerde yağ dokusu kitlesi büyük oranda adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış) gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir. Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur. Bu hücreler tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından ”taşlı yüzük” manzarası oluştururlar. Lipid damlacığı herhangi bir hücre içi organel içermez. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler ise tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içerir. Bu dokunun hücreleri mikroskobik olarak bol miktarda küresel, oval ya da ipliksi formda ve sıkı paketlenmiş mitokondri taşıdığından, çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür.

Yağ dokusu organizmadaki en büyük enerji kaynağıdır. Adipositler lipogenez ve lipoliz olaylarının gerçekleşmesi için gerekli olan tüm donanıma sahiptir. Yağ dokusunun;

* Enerji depolama

* Yağda eriyen vitaminleri depolama

* Fiziksel koruma

* Isı üretimi fonksiyonlarına ek olarak,

* Adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı proteinlerin (adipokinler,adipositokinler) otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (38).

Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Yağ kitlesinin arttığı bazı durumlarda bu proteinlerin miktarı da artmaktadır. Bu proteinlerden Tümör Nekroz Faktörü (TNF),

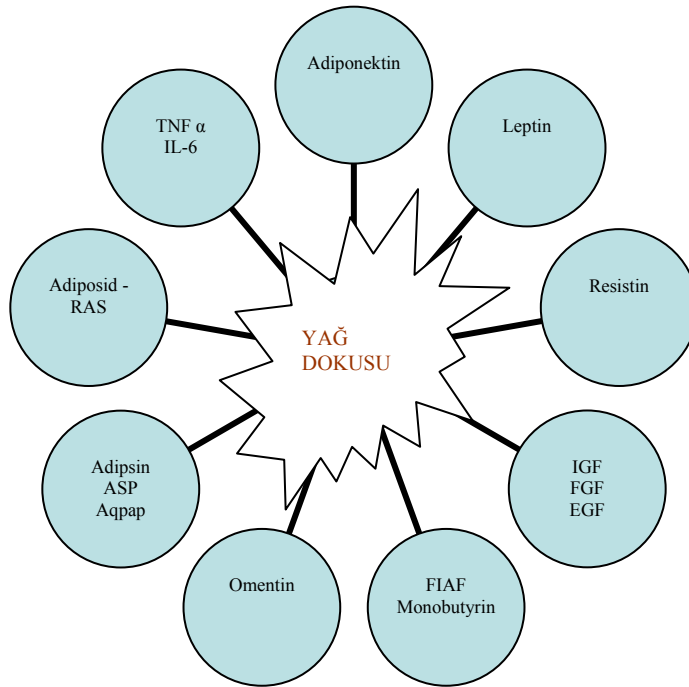
interlökin-6 ve resistin obezitede görülen insülin direncinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar (39).

Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyararak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır (40).

Fibroblastların adipositlere dönüşümü nükleer transkripsiyon faktörü ve peroksizom proliferatör-aktive edici reseptörler (PPAR) ile kontrol edilir (41).

Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilirken enerji açığı geliştiği durumlarda, adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonları düşmektedir (42). Böylece preadipositlerden yeni adiposit oluşumu uyarılmış olur.

Adipositlerde veya adipositler arasındaki bağ doku hücrelerinde sentezlenen ve salgılanan, protein yapısında, otokrin, parakrin ve endokrin işlevleri olan biyoaktif mediatörlere genel olarak adipokinler ya da adipositokinler denir. Şimdiye kadar 50'den fazla adipositokin tanımlanmıştır (şekil 4).



Şekil 4. Adipositokinler (43)

Farklı bakış açıları ile değişik sınıflamalar yapılmıştır. Basit bir sınıflama; sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak ifade edilebilir. (44).

Kaynaklandıkları dokuya göre;

1. Esas olarak diğer dokularda veya organlarda da adipoz doku üretimiyle eş zamanlı olarak üretilen hormonlar (örneğin TNF- α).
2. Esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilen hormonlar. Ancak, adipositler üretimin tek kaynağı değildir ve yağ dokusundaki diğer hücrelerde, örneğin bağışıklık kabiliyeti olan hücrelerde de üretilebilenler (örneğin resistin).
3. Ağırlıklı olarak veya yalnızca beyaz adipoz dokunun adipositleri tarafından üretilen hormonlar (örneğin leptin ve adiponektin), olarak sınıflandırılabilirler.

Ayrıca işlevleri göz önünde tutulduğunda;

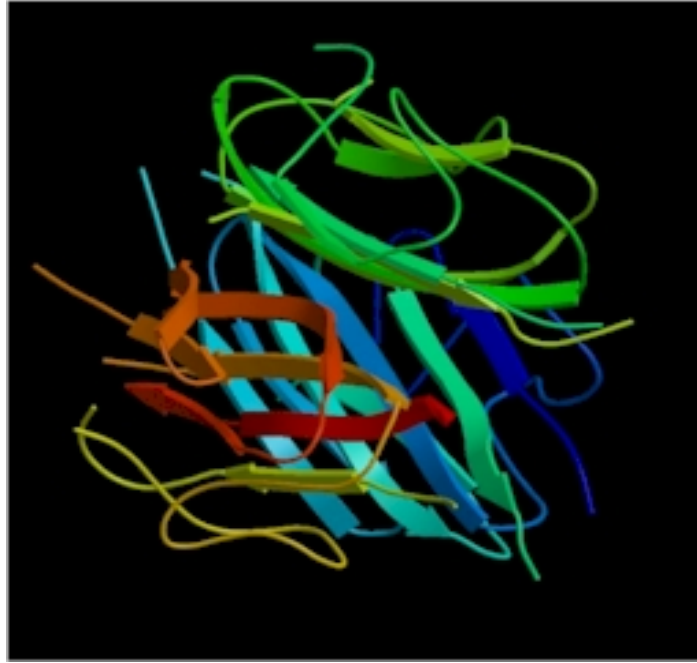
1. İnsülin duyarlılığına neden olanlar (adiponektin, leptin)
 2. İnsülin direncine neden olanlar (resistin, TNF alfa...)
 3. Lipid metabolizması ile ilişkili olanlar (adipsin)
 4. Homeostasis ile ilgili olanlar (PAI 1, adiposit RAS)
 5. Diğer adiposit proteinler (FIAF, adipophilin, metallothionein, monobutylin, omentin...)
- şeklinde sınıflama yapılabilir.

Günümüzde adipokinlerin viseral obezite, kardiyovasküler olaylar, vaskülopatiler, sistemik inflamasyon, dislipidemi ve Tip 2 diyabet gelişimindeki rolleri ispatlanmıştır. Obezite ve kanser ilişkisinde etkilerine dair çalışmalar yapılmaktadır. Bu adipokinlerin sekresyon ve yıkılımı arasındaki denge metabolik sendrom olgularında belirgin olarak bozulmuştur. Adiposit biyolojisi ve adipositlerden salgılanan adipokinler üzerine yapılan araştırmalar metabolik sendrom tedavi seçeneklerinde yeni bir alan olarak görülmektedir.

4. ADİPONEKTİN

Adiponektini kodlayan cDNA ilk olarak 1995'de tanımlanmıştır (45). Adiponektin için eksprese olan mRNA hamileliğin 17. gününde yani embriyogenezisin son döneminde görülür (46).

Adiponektin Acrp30, AdipoQ, apM1 veya GBP28 olarak da bilinmektedir. Adiponektin beyaz ve kahverengi adipöz dokudan salgılanır ve yapısal olarak kompleman 1q'ya benzemektedir (47). Üç boyutlu yapı temsili olarak şekil 5'de gösterilmektedir.



Şekil 5. Adiponektinin üç boyutlu yapısı (48)

Adiponektinin üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır; düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta moleküler ağırlıklı (MMW) heksamer ve yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) 12-18-mer adiponektin (49,50).

AdipoR₁ ve AdipoR₂ olmak üzere iki reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin kas dokusu, adipöz doku, karaciğer, adrenal korteks, pankreatik beta hücreler, prostat, osteoblastlar, plasenta, periferik kan mononükleer hücrelerinde mevcut olduğu gösterilmiştir. R₁ daha çok kas doku, R₂ karaciğerdedir. Yapılan çalışmalarda AdipoR₁ AMP kinaz, AdipoR₂

PPAR-alfa aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Her iki reseptörde sonuç, glukoz alımının ve yağ asit oksidasyonunun artışı yönündedir (51).

Adiponektinin insan plazma seviyesi 5-10 µg/ml'e kadar ulaşabilir (52). Plazma konsantrasyonu vücut kitle indeksi ile negatif koreledir. Obez, insülin dirençli fare modellerinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF) ve resistin gen ifadesi yükselirken, adiponektin gen ifadesi düşmektedir (53). TNF alfa'nın adiponektin aktivitesinin güçlü bir inhibitörü olduğu ifade edilmektedir (54).

Plazma adiponektin konsantrasyonları tip 2 diyabetlilerde eşit vücut kitle indeksine sahip kontrollere göre daha düşük bulunmuştur, başka bir güncel çalışmada da 6 yıllık izlemde düşük adiponektin seviyeleri artmış tip 2 diyabet insidansı ile ilişkilidir (55,56).

Bir diğer güncel çalışmada yüksek; total ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeylerinin göreceli olarak azalmış diyabet riski ile ilişkide olduğu sonucuna ulaşılmıştır (57).

Tip 2 diyabet geliştirilen maymun modellerinde de plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir (58). Visseral obeziteli insanlarda plazma adiponektin seviyelerinde insülin direnci ile korele kısmi düşüş kaydedilmiştir (59-61). Visseral yağlanması olan bireylerde plazma seviyelerinde meydana gelen düşüşün mekanizması tam olarak açıklık kazanmamıştır, ancak visseral yağ ile kültüre edildiğinde subkutanöz adipositlerden adiponektin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Visseral adipöz dokudan adiponektin sentez ve sekresyonunu inhibe edici faktörler salınıyor olabilir (62). Prospektif ve uzun süreli çalışmalar düşük adiponektin seviyelerinin diyabetin yüksek insidansı ile birlikte olduğunu göstermektedir (63-65).

Hipoadiponektineminin metabolik sendrom ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir (66). Düşük plazma adiponektin seviyeleri, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon gibi çeşitli durumlarda insülin direnci ile birlikte sıklıkla gözlenmektedir (67-69).

Adiponektinin kanda dolaşan seviyelerinde cinsiyete göre değişim bulunmaktadır. Kadınlar, erkeklere göre daha yüksek plazma adiponektin seviyesine sahiptir. Muhtemelen seks hormonları adiponektin üretimini etkilemektedir. Estrojen ve progesteron gibi hormonların plazma adiponektin seviyeleri üzerindeki düzenleyici etkisi halen tartışmalıdır (70,71). Bu kısmen kadınların erkeklere göre insüline karşı daha duyarlı olmasından kaynaklanabilir.

Soya proteini , balık yağı ve linoleik asit gibi bazı diyet faktörlerinin plazma adiponektin seviyelerini artırdığı ve bu faktörlerin alınımının diyabet gelişimine karşı koruyucu etkisi bulunduğu savunulmaktadır (72-74). Öte yandan karbonhidrattan zengin diyetin plazma adiponektin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (75).

Oksidatif stresin adiponektin ekspresyonunu azalttığı savunulmaktadır. (76). Altında yatan mekanizma açık olmasa da adipöz dokuda artmış oksidatif stres obezitede plazma adiponektin seviyesinde düşüşü tetiklemiş olabilir. Plazma adiponektin seviyeleri cinsiyet, yaş ve yaşam şekli gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda serum adiponektin seviyesinin yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (77).

Metabolik sendrom ve tip 2 diyabete bağımlı obezite modeli olarak kullanılan farelerde, insülin direnci üzerine adiponektinin etkisi incelenmiş ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Adiponektin seviyelerinin düzenlenmesi ile yüksek yağlı diyetle indüklenen insülin direnci ve hipertrigliseridemi düzeltilebilmiştir. Bu durumdan ötürü adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı bir adipokin olabileceği düşünülmektedir (78).

Bu bilgiler, yüksek yağlı diyetle indükte olan, obeziteye bağı adiponektin seviyelerindeki düşüşün, obeziteye bağı insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Tip 1 ve tip 2 diyabetik farelerde, dolaşan adiponektin seviyesindeki akut bir artışın hepatik glukoneojenik enzimlerin ekspresyonunun ve endojen glukoz üretiminin inhibisyonu ile bazal glukoz seviyesinde geçici bir düşüşü başlatması nedeniyle, adiponektinin vücudu insüline duyarlılaştırabileceği savunulmaktadır (79).

Ayrıca adiponektinin in vivo olarak insülin direnci üzerine kronik etkileri adiponektin transgenik (adiponektin eksikliği olan) farelerde araştırılmıştır (80, 81). Globuler adiponektin, transgenik farelerde insülin direnci ve diyabette kısmi iyileşme göstermiştir (82). Adiponektin, transgenik farelerde insülin aracılı endojen glukoz üretimini baskılamıştır (83). Adiponektin eksik fareler standart diyetle beslendiklerinde neredeyse normal insülin duyarlılığı göstermekle birlikte 2 hafta süresince yüksek yağlı ve yüksek şükrozlu diyetle beslendikleri zaman ciddi insülin direnci geliştirmişlerdir (84, 85).

Ancak diğer bir grup çalışmacı adiponektin eksik farelerde iskelet kasında artmış yağ asidi oksidasyonu gözlemlemiş ancak standart veya yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerde insülin duyarlılığı veya glukoz toleransı üzerine herhangi bir etki gözlememişlerdir (86).

Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada yüksek seviyede plazma adiponektin seviyeli bireylerin düşük adiponektin seviyelilere göre daha az tip 2 diyabet geliştirdikleri gözlenmiştir. Bu nedenle yüksek adiponektin konsantrasyonu tip 2 diyabete karşı dikkat çekici bir koruyucu faktör olarak kabul edilebilir (87).

Adiponektin hipertansif bireylerde insülin direncinden bağımsız olarak düşünülmektedir (88).

Hipoadiponektinemili kişilerde endotele bağımlı, damarsal bir duyarlılık görülmektedir. Bu durum visseral obezitede gelişen hipertansiyonun en azından bir mekanizması olabilir (89).

Koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde kontrollere göre adiponektinin plazma konsantrasyonları düşük bulunmuştur (90). Düzenlenen Kaplan-Meier analizi, renal yetmezlikli

İtalyan bireylerde, yüksek adiponektin konsantrasyonluların diğer gruplara göre kardiyovasküler ölümden daha uzun süre korunmakta olduğunu göstermiştir (91).

Japonyada düzenlenen bir vaka kontrol çalışmasında hipoadiponektinemili grupta (plazma seviyeleri 4 µg/ml'den daha düşük) multipl metabolik risk faktörlerinde artış saptanmış ve hipoadiponektineminin metabolik sendromda anahtar bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (67).

Prospektif bir çalışma ise erkeklerde yüksek adiponektin konsantrasyonlarının düşük akut myokard infarktüsü riskine eşlik ettiği gösterilmiştir (68).

Mutasyon sonucu gelişen genetik hipoadiponektinemi aynı zamanda metabolik sendromun klinik fenotipini oluşturmaktadır (92). Bu klinik deliller hipoadiponektineminin kardiyovasküler hastalıkta önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Adiponektinin aterojeniteden koruyucu etkisi hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Adiponektinsiz farelerde, vahşi tiplere göre endotelial hasarda daha ciddi intimal zayıflama görülür (93).

Kan akımı içerisinde adiponektin, tüm vücutta vasküler duvarlar ile temas halindedir. Vasküler hücreler ile adiponektinin nasıl etkileştiğini bilmek gerekmektedir.

Aterosklerotik hücresel değişimler temel olarak 3 hücresel fenomeni içerir; adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile endotelial hücrelere monosit adezyonu, süpürücü reseptörlere rağmen makrofajların okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) alımı ve platelet kaynaklı büyüme faktörleri veya heparin bağlayan endotelial büyüme faktörü benzeri büyüme faktör etkisi ile düz kas proliferasyonu. Adiponektinin bu aterojenik hücresel fenomenlerde güçlü inhibitör aktiviteleri bulunmaktadır.

Fizyolojik derişimlerinde adiponektin intraselüler adezyon molekülü-1, vasküler selüler adezyon molekülü-1 ve E-selektin adezyon moleküllerinin ekspresyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir (90).

Adiponektinin eksikliği TNF alfa ile indüklenen nükleer faktör kappa-b aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu durum endotel hücrelerde monosit adezyonunun inhibisyonunda majör moleküler mekanizma olabilir (94).

Adiponektin aynı zamanda makrofajların süpürücü reseptörü klasA-1 ekspresyonunu da inhibe etmekte ve bunun sonucu olarak okside LDL alımını belirgin olarak düşürmekte ve köpük hücre oluşumunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir (95).

Bu vasküler hücre fonksiyonlarında adiponektinin güçlü antiaterojenik etkisi bulunabilir. İnsanlarda vasküler hasarı indükleyen okside LDL, inflamatuvar uyarı ve kimyasallar gibi birçok hücum faktörü bulunmaktadır. Adipöz dokudan salgılanan adiponektin, bu hasarlı arterlere giderek burada aterosklerotik vasküler değişimlerin gelişimine karşı koruyucu olabilir.

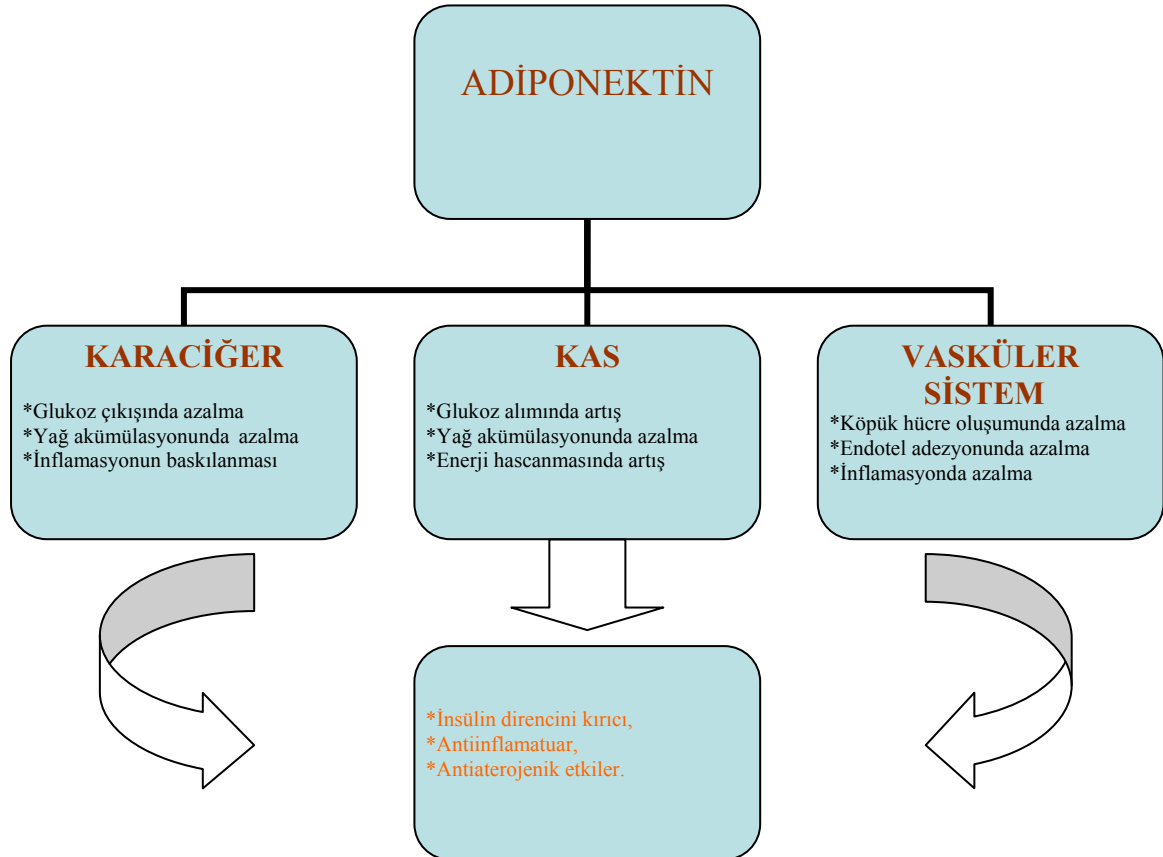
İnsülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalığın tedavisi için plazma adiponektin seviyelerinin düzeltilmesi, adiponektin reseptörlerinin artışının uyarılması veya adiponektin reseptör agonistleri, terapötik hedef olarak düşünülebilir.

ACEI/ARB veya TZD kullanımı da serum adiponektin seviyelerini etkileyebilir. Literatürdeki bilgilere göre ACEI/ARB'lerin adiponektin seviyelerini artırdıkları gözlenmiştir (96).TZD'lerin obeziteye bağımlı insülin direnci ve diyabetli hayvan modellerinde sistemik insülin sensitivitesini iyileştirdikleri bilinmektedir. TZD'ler tip 2 diyabetin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (97). TZD'lerin peroksizom proliferatör aktive reseptör gamaya (PPAR gama) bağlanarak ve onu aktive ederek insülin direncini düzelttiği savunulmaktadır. Böylece adiposit diferansiyasyonunu ve insüline duyarlı küçük adipositlerin artışını sağladığı düşünülmektedir (98,99). TZD'ler adiponektin üreten ve salgılayan küçük adipositlerin oluşumunu artırıyor ve/veya direkt olarak adiponektin gen transkripsiyonunu aktive ediyor olabilir (99-104). Plazma adiponektin seviyelerinin TZD'ler tarafından artırıldığı gösterilmiştir (102).

AdipoR₁ ve AdipoR₂ reseptörleri, obezitenin eşlik ettiği insülin direnci ve diyabette azaldığından, yine her iki reseptör tipi AdipoR₁ ve AdipoR₂ ekspresyonu ve bu reseptörlerin agonizmi insülin direnci ve tip 2 diyabet tedavisinde yeni hedef noktalar olabilir (51, 105).

Daha önce adiponektin reseptörlerinin insan makrofajlarında eksprese olduğunu ve adiponektin reseptör ekspresyon seviyelerinin nükleer reseptörler peroksizom proliferatör aktive reseptör alfa (PPAR alfa), PPAR gama ve karaciğer X reseptör agonistleri tarafından düzenlenebileceği gösterilmiştir (106).

Farelerde, PPAR alfa agonistinin AdipoR₁ ve AdipoR₂ ekspresyonundaki düşüşü geri çevirebildiği rapor edilmiştir (107). Bu bilgiler PPAR gama ve PPAR alfa'nın total ve yüksek molekül ağırlıklı (HMW) adiponektinin seviyesinin ve adiponektin reseptör sayısının her ikisinde aktivasyonun adiponektin etkisini artırdığı dolayısıyla obeziteye bağımlı insülin direncini düzelttiğini desteklemektedir.



Şekil 6. Adiponektinin etkileri (108)

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada hastanemiz bünyesinde rutin muayeneye gelmiş olan veya hastanede yatmakta olan tip 2 diyabetik hastalardan mikroalbuminüri gelişmiş olan 17 hasta içeren ve mikroalbuminüri gelişmemiş olan 17 hasta içeren iki grup karşılaştırılmıştır.

Hastalarda, tip 2 diyabetik erişkin olmak, hastaneye rutin kontrol için başvurmuş olmak veya hastanede yatıyor olmak koşulu aranmıştır. Aktif enfeksiyon tablosu, dekompanse kalp yetmezliği, akut koroner sendromlar, akut pulmoner emboli, akut pulmoner ödem, maligniteler, aktif inflamatuvar hastalıklar gibi inflamatuvar belirteçler ve adiponektin seviyeleri üzerinde etkisi olabilecek ve hasta sağlığı açısından acil veya ivedi müdahale gerektirecek durumları olanlar çalışma dışı tutulmuştur.

Gerekli hasta verileri hastaların rutin muayenelerinden ve rutin alınan kan örneklerinden sağlanmıştır. Bu çalışmanın adiponektin tayini veya veri toplanması ve işlenmesinin diğer aşamalarında hiçbir ek maliyet getirisi yoktur.

Hastaların nefropati araştırılması rutin muayenelerinde yapılan 24 saatlik idrarlarında mikroalbumin, total protein bakılarak, GFR hesaplanarak (cockroft-gault ve MDRD formülleri ile), rutin kan örneklerinde istenmiş olan bun/kreatinin düzeylerinin belirlenmesi ile olmuştur. (Cockroft-Gault formülü: $[(140-\text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı}] / [72 \times \text{serum kreatinini mg/dl}]$, kadın $\times 0,85$ ve MDRD formülü: $\text{GFR} = 186 \times (\text{serum kreatinini})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203}$, kadın $\times 0.742$, siyahlarda $\times 1.212$ olarak hesaplanmıştır). Mikroalbuminüri hastalar hastanemizde önceden takipte olan hastalardır.

Bunun yanında hastaların rutin muayenelerinden elde edilen karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitleri, açlık ve tokluk kan şekerleri, hemoglobin A1c düzeyleri, lipid profili, sedimentasyon, CRP, tam kan değerleri, tam idrar tetkiki parametreleri toplanmıştır. Ayrıca yine rutin diyabetik komplikasyon taraması muayenesindeki göz konsültasyonu sonucu,

tansiyon arteryel düzeyleri, vücut kitle indeksi değerlerine ulaşılmıştır. Adiponektin seviyesi tayini için hastalardan alınan rutin serumlarda Elisa yöntemi ile test yapılmıştır.

Adiponektin tayini için Human Adiponektin Elisa Kit (Orgenium Lab.) kullanılmıştır. Kit temini ve testlerin çalışılması hastanemiz biyokimya bölümü tarafından karşılanmıştır.

İstatistik çalışmaları için SPSS paket programı sürüm 18 kullanılmıştır. Anlamlılık değerlendirilmesinde, grupların hasta sayılarının nispeten az olması nedeniyle nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bunun yanında korelasyon analizi nonparametrik Spearman Rho korelasyon analizi ile yapılmıştır. Ayrıca serpmme grafik ve lineer regresyon eğrisinden yararlanılmıştır.

Bu çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 28/03/11 tarihli kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Mart 2011- Kasım 2011 arasında yapılmıştır.

IV. BULGULAR

Çalışmada 17'şer katılımcıdan oluşan iki grup bulunmaktadır. Gruplar tip 2 diyabetik mikroalbuminürik nefropatili, tip 2 diyabetik ve nefropatisiz katılımcılardan oluşmaktadır.

Nefropatili grup ve nefropatisiz grupta yaş ortalamaları sırayla 64 ve 56 dır. Yine sırasıyla gruplar (9E, 8K), (7E, 10K) cinsiyetten oluşmaktadır.

HgbA1c ortalamaları nefropatili grupta %8,01, nefropatisiz grupta % 7,38 şeklinde tespit edildi. BKİ ortalamaları yine sırasıyla nefropatili grupta 32,5 ve nefropatisiz grupta 31,5 kg/m² olarak tayin edildi. Tahmini GFR MDRD ortalamaları nefropatili grupta 92,11 ve nefropatisiz grupta 108,47 mL/dk olarak dağıldı. CRP ortalama düzeyleri nefropatili grupta 6,01 ve nefropatisiz grupta 4,17 mg/dL'dir.

Nefropatisiz grupta 2 , nefropatili grupta 1 kişi aktif sigara içicisi idi. Yine nefropatisiz grupta 2 kişi ara sıra alkol almakta iken nefropatili grupta alkol alan kimse bulunmamaktaydı. Kan basınç ortalamaları nefropatili grupta 133/80 mmHg , nefropatisiz grupta 130/77 mmHg olarak tespit edildi.

LDL ortalamaları nefropatili grupta 126 ve nefropatisiz grupta 120 mg/dL olarak tespit edildi. TG ortalamaları nefropatili grupta 194, nefropatisiz grupta 209 mg/dL olarak dağıldığı görüldü.

Nefropatisiz grupta 6 KAH - 12 HT, nefropatili grupta 8 KAH -14 HT tanısı mevcut idi. Nefropatili grupta 3 kişi TZD kullanmakta iken, ACEI-ARB kullanan nefropatili grupta 14, nefropatisiz grupta 7 kişi vardı. Elektrolitler, kreatinin, ALT, AST ortalamaları her iki grupta da normal sınırlarda idi.

Ortalama diyabet süresi nefropatili grupta 11,2 yıl, nefropatisiz grupta 7 yıldır.

24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi ortalamaları nefropatisiz grupta 11,5 mg/gün, nefropatili grupta 128,28 mg/gün, 24 saatlik idrarda total protein düzeyi ortalamaları

nefropatisiz grupta 120,35 mg/gün nefropatili grupta 293,35 mg/gün olarak dağıldı. Serum albumin düzeyleri de nefropatili grupta ortalama 4,09 g/dL, nefropatisiz grupta 4,42 g/dL'dir.

Ortalama serum adiponektin seviyelerine bakacak olursak, nefropatisiz grupta 197,64 ng/mL ve nefropatili grupta 221,82 ng/mL olarak tespit edilmiştir. (Bu çalışmanın hazırlığı sırasında literatür taraması yapılırken, önceki çalışmalarda kullanılan test kitine bağlı olarak serum adiponektin seviyelerinde oldukça farklı referans aralıkları belirlendiği dikkati çekmiştir). Grupların demografik özellikleri tablo 1'de izlenmektedir.

V. İSTATİSTİK ÇALIŞMALARI

Bu çalışmada, gruplardaki katılımcıların nispeten sayılarının azlığı nedeniyle nonparametrik testler kullanılmıştır. Testler SPSS 18 paket programı ile çalışıldı. Kullanılan testler Mann-Whitney U anlamlılık testi ile Spearmann Rho korelasyon analizidir.

Adiponektinin, nefropati varlığına göre değişim gösterip göstermediğinin tespiti için nefropatili ve nefropatisiz gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Mann-Whitney U testinde nefropatili ve nefropatisiz tip 2 diyabetik hastalar arasında, retinopatili hasta sayısı (p=0,003) , tiazolidindion kullanan hasta sayısı (p=0,036) , ACE-ARB kullanan hasta sayısı (p=0,034) , 24 saatlik idrarda mikroalbumin seviyesi (p<0,000) ve 24 saatlik idrarda total protein seviyesi (p<0,000) , serum adiponektin seviyesi (p=0,034) ve serum albumin dseviyesi (p=0,033) farklılıkları anlamlı bulunmuştur (anlamlılık p≤0,05 seviyesinde). Ortalamalar göz önüne alındığında, serum albumin düzeyi dışındaki değişkenlerin nefropatili grupta anlamlı olarak yüksek olduğu söylenebilir. Serum albumin düzeyi nefropatili grupta anlamlı olarak düşük bulundu.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve Mann-Whitney U test sonuçları (anlamlılık p≤0,05 değerinde).

| | Nefropatisiz Grup (n=17) | | | | Nefropatili Grup (n=17) | | | | Mann-Whitney U Test p değeri |
|--------------------------|------------------------------------|-----------|------|-------|---|-----------|------|-------|------------------------------|
| | Ortalama | Std. Sap. | Min. | Maks. | Ortalama | Std. Sap. | Min. | Maks. | |
| Yaş | 55 | 12,22191 | 38 | 81 | 63 | 12,15252 | 39 | 82 | 0,063 |
| Cinsiyet | 7 Erkek, 10 Kadın | | | | 9 Erkek, 8 Kadın | | | | 0,498 |
| HT | 12 Hasta | | | | 14 Hasta | | | | 0,426 |
| KAH | 6 Hasta | | | | 8 Hasta | | | | 0,492 |
| RNP sayısı | Diyabetik: 0, Hipertansif: 2 hasta | | | | Diyabetik: 5 hasta, Hipertansif: 7 hasta (3 hasta hem DM, hem HT RNP) | | | | 0,003 |
| TZD kullanımı | 0 | | | | 3 Hasta | | | | 0,036 |
| ACEI/ARB Kullanımı | 7 Hasta | | | | 14 Hasta | | | | 0,034 |
| Sigara | 2 Hasta | | | | 1 Hasta | | | | 0,551 |
| Alkol | 2 Hasta | | | | 0 | | | | 0,151 |
| Diyabet Süresi (yıl) | 7 | 4,41 | 1 | 16 | 11,23 | 10,39 | 1 | 40 | 0,333 |
| BKI (kg/m ²) | 31,5 | 4,80 | 25,7 | 43,7 | 32,5 | 6,35 | 23,7 | 43 | 0,605 |
| BUN (mg/dL) | 14,3 | 4,01 | 6,7 | 19 | 19,74 | 11,91 | 11 | 56 | 0,557 |

Tablo 1'ün devamı

| | Nefropatisiz Grup (n=17) | | | | Nefropatili Grup (n=17) | | | | Mann-Whitney U Test p değeri |
|----------------------------|--------------------------|-----------|--------|--------|-------------------------|-----------|--------|--------|------------------------------|
| | Ortalama | Std. Sap. | Min. | Maks. | Ortalama | Std. Sap. | Min. | Maks. | |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,75 | 0,17 | 0,5 | 1,1 | 0,84 | 0,25 | 0,56 | 1,5 | 0,321 |
| 24s M.Alb. * (mg/gün) | 11,5 | 5,14 | 5 | 23,6 | 128,28 | 101,36 | 30 | 317 | 0,000 |
| 24s T.Pro. * (mg/gün) | 120,35 | 48,74 | 18,3 | 233 | 293,35 | 126,43 | 147 | 609 | 0,000 |
| GFR C-G (mL/dk) | 133,51 | 49,20 | 54,7 | 229 | 114,52 | 55,91 | 33,1 | 252,3 | 0,278 |
| GFR MDRD (ml/dk) | 108,47 | 30,15 | 65 | 188 | 92,11 | 35,24 | 36 | 164 | 0,129 |
| HgbA1c (%) | 7,38 | 1,48 | 5,6 | 10,3 | 8,01 | 2,19 | 5 | 13 | 0,448 |
| AKŞ (mg/dL) | 151,64 | 49,16 | 86 | 266 | 153,64 | 44,16 | 90 | 251 | 0,757 |
| TKŞ (mg/dL) | 216,23 | 86,14 | 95 | 392 | 209,82 | 62,42 | 119 | 343 | 0,890 |
| Sedim. (mm/sa) | 16 | 11,01 | 1 | 36 | 24,70 | 16,83 | 7 | 57 | 0,121 |
| CRP | 4,17 | 3,38 | 0,36 | 10 | 6,01 | 4,55 | 0,7 | 17 | 0,208 |
| T. KOL. (mg/dL) | 200,76 | 54,29 | 119 | 303 | 206,41 | 70,88 | 118 | 413 | 0,959 |
| LDL (mg/dL) | 120,58 | 40,71 | 64 | 219 | 126,76 | 54 | 56 | 278 | 0,877 |
| HDL (mg/dL) | 47,21 | 15,05 | 30 | 87 | 43,47 | 11,33 | 26 | 63 | 0,654 |
| TG (mg/dL) | 209,75 | 161,71 | 64 | 616 | 194,17 | 125,98 | 50 | 520 | 0,986 |
| Sistol. K.B. * (mmHg) | 130 | 18,37 | 100 | 160 | 133,52 | 21,48 | 100 | 180 | 0,574 |
| Diyastol. K.B.* (mmHg) | 77,05 | 6,85 | 60 | 90 | 80,29 | 10,67 | 70 | 110 | 0,477 |
| Adiponektin (ng/mL) | 197,64 | 25,61 | 136,12 | 238,18 | 221,82 | 31,24 | 168,05 | 273,14 | 0,034 |
| ALT (IU/L) | 27,34 | 12,03 | 8,9 | 59 | 24,51 | 12,88 | 6,7 | 51 | 0,512 |
| AST (IU/L) | 20,05 | 6,78 | 12 | 42 | 20 | 9,46 | 10 | 43 | 0,437 |
| GGT (IU/L) | 35,23 | 20,68 | 11 | 76 | 45,44 | 50,26 | 8,5 | 199 | 0,904 |
| ALP (IU/L) | 77,52 | 28,74 | 35 | 156 | 75,23 | 29,39 | 30 | 128 | 0,890 |
| Na (mmol/L) | 145,29 | 2,86 | 138 | 150 | 145,11 | 2,57 | 137 | 148 | 0,765 |
| K (mmol/L) | 4,65 | 0,27 | 4,2 | 5,2 | 4,58 | 0,49 | 3,7 | 5,2 | 0,904 |
| Ca (mg/dL) | 9,54 | 0,34 | 8,9 | 10,2 | 9,41 | 0,66 | 8 | 10,9 | 0,396 |
| P (mg/dL) | 3,6 | 0,51 | 2,3 | 4,2 | 3,84 | 0,81 | 2,9 | 5,7 | 0,666 |
| Serum Alb. * (g/dL) | 4,42 | 0,31 | 3,9 | 4,9 | 4,09 | 0,45 | 3,3 | 4,7 | 0,033 |
| Serum T. Pro.* (g/dL) | 7,18 | 0,55 | 6 | 8,5 | 6,72 | 0,68 | 5,6 | 7,7 | 0,087 |
| Ürik Asit(mg/dL) | 5,14 | 1,78 | 2,4 | 7,4 | 5,97 | 1,9 | 3,5 | 11,2 | 0,343 |
| WBC (x10 ³ /µL) | 6,97 | 1,59 | 4,4 | 9,1 | 7,5 | 1,69 | 5,1 | 11,5 | 0,418 |
| HGB (g/dL) | 14,14 | 1,3 | 12,3 | 16,6 | 13,34 | 2,04 | 9,5 | 16,9 | 0,214 |
| PLT (x10 ³ /µL) | 242,29 | 56,78 | 171,0 | 353,0 | 255,76 | 86,35 | 133,0 | 483,0 | 0,796 |

(* 24s M. Alb: 24 saatlik idrarda mikroalbumin, 24s T. Pro: 24 saatlik idrarda total protein, Sistol K.B: Sistolik kan basıncı, Diyastol K.B: Diyastolik kan basıncı, Serum Alb: Serum albumin, Serum T. Pro: Serum total protein)

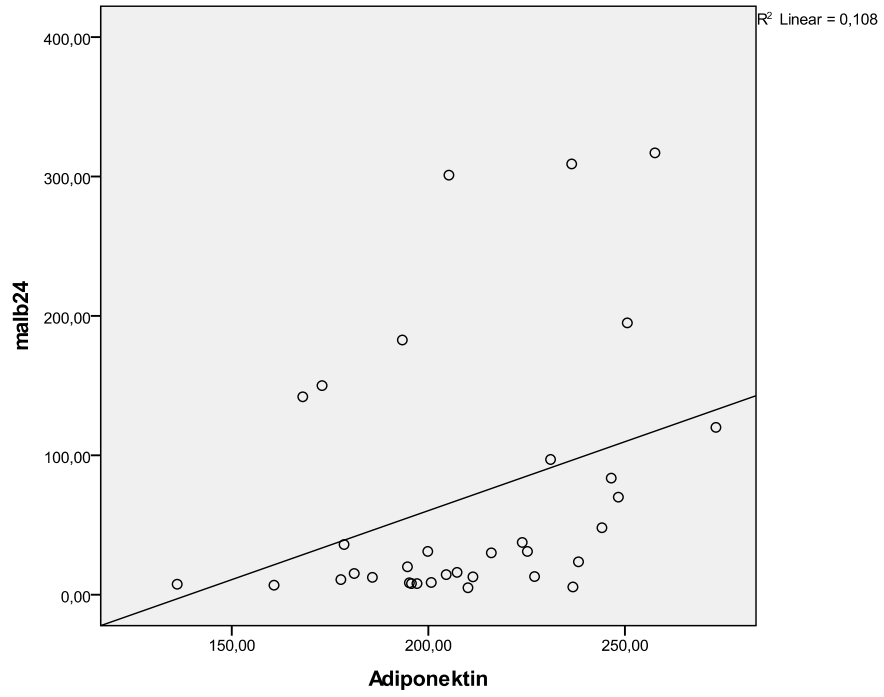
Grupların demografik özellikleri ile beraber Mann-Whitney U testi sonuçları tablo 1'de izlenmektedir.

Mann-Whitney U testinde anlamlı bulunan parametrelerle adiponektin arasında korelasyon araştırması Spearman Rho testi ile yapılmıştır. Nominal veri içeren diyabetik retinopatisi olan hasta sayısı, TZD ve ACEI-ARB kullanan hasta sayısı için korelasyon analizi yapılmamıştır. Bu yüzden geriye kalan 24 saatlik idrarda mikroalbumin, total protein ve serum albumin düzeyleri ile serum adiponektin düzeyi arasında nonparametrik bir test olan Spearman Rho korelasyon analizi yapılmıştır (tablo 2).

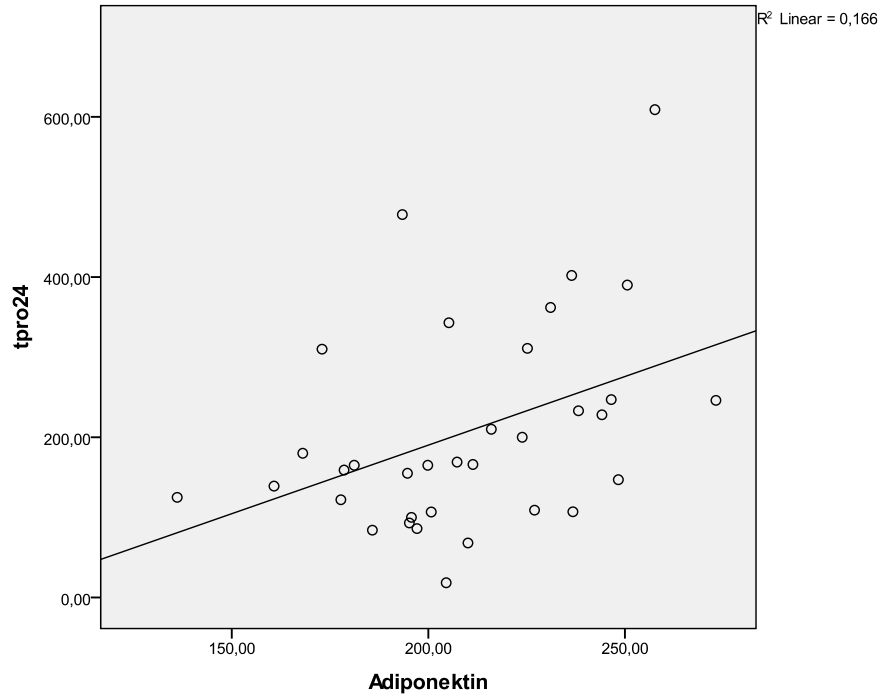
Tablo 2. Adiponektin ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin, 24 saatlik idrarda total protein ve serum albumin düzeyi arasında Spearman Rho korelasyon analizi sonuçları (anlamlılık $p \leq 0,05$ seviyesinde).

| | N | Ortalama | Std. Sap. | Min. | Maks. | Persantil | | | p değeri |
|---------------|----|----------|-----------|--------|--------|-----------|--------------|--------|--------------|
| | | | | | | 25. | 50. (Median) | 75. | |
| Adiponektin | 34 | 209,73 | 30,69 | 136,12 | 273,14 | 191,47 | 206,25 | 236,52 | - |
| 24s Mikroalb. | 34 | 72,26 | 99,45 | 5 | 397 | 10,28 | 26,8 | 102,75 | 0,023 |
| 24s. Tprotein | 34 | 206,85 | 128,88 | 18,3 | 609 | 108,5 | 165,5 | 262,75 | 0,016 |
| Serum Albumin | 34 | 4,25 | 0,43 | 3,3 | 4,9 | 4 | 4,3 | 4,6 | 0,277 |

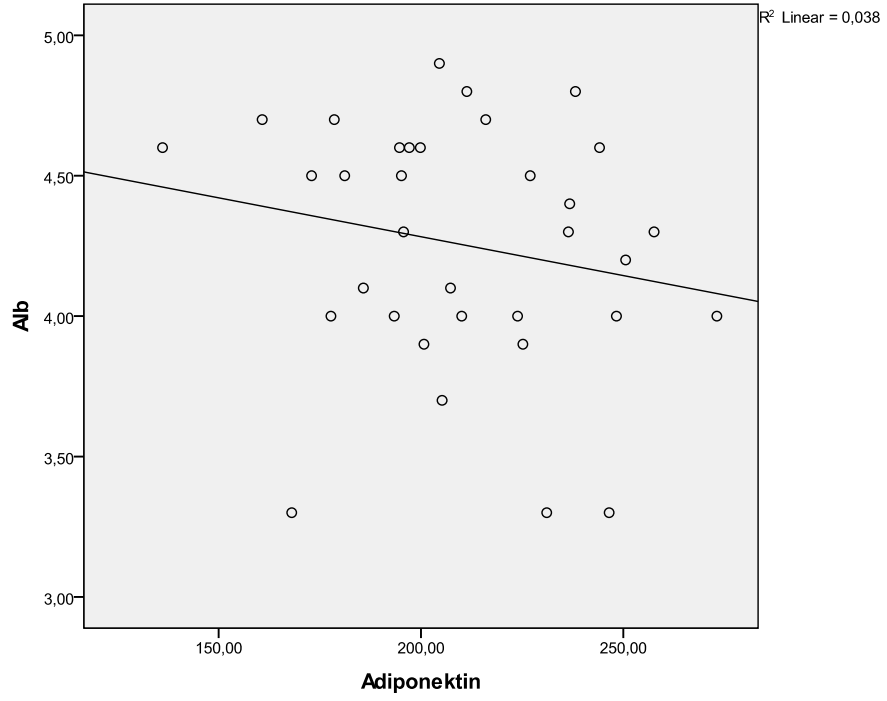
Spearman Rho korelasyon analizinde adiponektin ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin ($p=0,023$) ve 24 saatlik idrarda total protein ($p=0,016$) arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Adiponektin ile serum albumin düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır ($p=0,277$). Şekil 7, 8 ve 9'da 24 saatlik idrarda mikroalbumin-serum adiponektin düzeyleri ve 24 saatlik idrarda total protein-serum adiponektin düzeyleri ve serum albumin-serum adiponektin düzeyleri serpm grafikleri ve lineer regresyon eğrileri görülmektedir. Korelasyon tespit edilen parametrelerin serpm grafiklerinde lineer regresyon eğrisi ile korelasyonun görülmeyişinin sebebi muhtemelen çalışmadaki hasta sayısının az olmasındandır.



Şekil 7. Serum adiponektin-24 saatlik idrarda mikroalbumin serpmme grafiği ve lineer regresyon eğrisi. (Birimler serum adiponektin için ng/dL, 24 saatlik idrarda mikroalbumin için mg/gün.)



Şekil 8. Adiponektin-24 saatlik idrarda total protein serpmme grafiği ve lineer regresyon eğrisi. (Birimler serum adiponektin için ng/dL, 24 saatlik idrarda total protein için mg/gün.)



Şekil 9. Adiponektin-serum albumin serpmme grafiği ve lineer regresyon eğrisi.
(Birimler serum adiponektin için ng/dL, 24 saatlik idrarda mikroalbumin için mg/gün.)

VI. TARTIŞMA

Adiponektin, leptin ile beraber üzerinde en fazla çalışılan yağ dokusu hormonudur.

Yağ dokusunun hormonal işlevleri olan bir organ , adipositokinlerin hormon olarak adlandırıldığı günümüzde metabolik sendrom, diyabetes mellitus başta olmak üzere inflamasyon, aterojenez, obezite gibi daha birçok iç içe geçmiş önemli sorunda adipositokinlerin, patogeneizde ve tedavi modalitelerindeki yerleri araştırılmaktadır.

Yağ dokusunda üretilen ve salgılanan birçok adipokinin içinde adiponektinin yeri belli bazı özellikleri nedeniyle ayrıdır. Onu diğerlerinden ayrı bir yere koyan bu özellikler, diğer adipokinlerin metabolizma üzerine negatif etki denebilecek etkilerine karşı, adiponektinin insülin rezistansı kırıcı, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileridir. Hatta bunların içine sempatik sinir sistemi baskılayıcı ve NO üzerine olan etkileri vasıtasıyla antihipertansif etkileri de eklenebilir (109).

Daha önceden de bahsedildiği üzere bazı durumlarda serum adiponektin seviyeleri önemli değişiklikler göstermektedir. Bu değişikliklerin mekanizmaları hala tam olarak açık olmasa da üzerinde durulan teoriler mevcuttur.

Serum adiponektin seviyelerinin DM tip 2, KAH , HT , obezite , sigara kullanımı , gibi durumlarda azaldığı; Tip 1 DM, düşük BMI, böbrek yetmezliği, anoreksi, TZD ve ACEI-ARB kullanımı gibi durumlarda arttığı gösterilmiştir (108).

Adiponektinin etkilerine ve değiştiği şartlara yönelik yapılan çalışmalar, bu adipositokinin tedavide kullanımının gündeme gelmesine yol açmıştır.

Nitekim daha önce de belirtilen bazı hayvan deneylerinde adiponektin terapisinin olumlu birtakım etkilerine şahit olunmuştur.

Kronik ve ilerleyici bir hastalık olan diyabet günümüzün ve geleceğin çok önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gerek iş gücü kaybı , gerekse devletlere getirdiği maliyetler

nedeniyle üzerinde önemle durulan bir konudur. Bu açıdan özellikle de komplikasyonların gelişimini önlemek veya en azından yavaşlatmak morbidite ve mortalite azaltımının temel taşlarındandır.

Diyabetik nefropati son dönem böbrek hastalığına gidişte ilk sırada yer almaktadır. Kontrolü ve önlenmesi zor bir durum olan diyabetik nefropatinin dinamiklerinin tanımlanması, etkileşim halinde olduğu mekanizmaların bilinmesi ilerdeki tedavi yaklaşımlarını yönlendirmede önemli bir süreçtir. Antiinflamatuvar, insülin rezistans kırıcı, antiaterojenik, sempatik sistemi baskılayıcı ve NO üzerinden damar gevşemesi gibi etkileri olan adiponektinin diyabetik nefropatide göz ardı edilmesi olanaksızdır.

Diyabetik tedavi modalitelerinde yeni bir umut olan adiponektinin , komplikasyonların gelişiminde ve önlenmesinde de bir takım etkileri olacağı kaçınılmaz görünmektedir (110-112).

Tüm bu nedenlerle adiponektinin diyabetik komplikasyonlar ile olan ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Saraheimo ve arkadaşlarının 1330 tip 1 diyabetik hastayı 5 yıl izleyerek yapmış olduğu bir çalışmada yüksek serum adiponektin seviyelerinin makroalbuminüriden son dönem böbrek hastalığına gidişte prediktör olduğu sonucuna varılmıştır (113).

Yine Jorsal ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada 438 aşikar nefropatili tip 1 diyabetik hastaya karşılık , 440 normoalbuminürik hasta ortalama 8 yıl süre ile izlenmiş ve yüksek serum adiponektin seviyelerinin son dönem böbrek hastalığına gidişi ve mortaliteyi predikte ettiği gösterilmiştir (114).

Tip 1 diyabet üzerine yapılan ve ortalama 6 yıl izlem süresi olan başka bir çalışmada Hadjadj ve arkadaşları 126 normoalbuminürik tip 1 diyabet hastasını takip ederek mikrovasküler komplikasyon ile yüksek serum adiponektin ilişkisini ortaya koymuşlardır (115).

Looker ve arkadaşlarının yapmış olduğu , 724'ü tip 2 DM, 1069 Pima yerlisini içeren bir çalışmada adiponektin seviyeleri ile renal fonksiyon bozukluğu arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (116).

Fujita ve arkadaşları 19 normoalbuminürik, 18 mikroalbuminürik ve 16 aşikar nefropatisi olan tip 2 diyabetik hasta ile yapmış oldukları çalışmada serum ve üriner adiponektin seviyelerini karşılaştırmış aşikar nefropatili hastalardaki yüksek adiponektin seviyelerinin, onun antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri ile nefropati progresyonunu önlemeye yönelik bir mekanizma olabileceğini öne sürmüşlerdir (117).

Benzer şekilde Koshimura , Saito ve Lin ayrı ayrı yapmış oldukları çalışmalarda yüksek adiponektin seviyeleri ile diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (118-120).

Zoccali ve arkadaşları çeşitli nefropatileri olan olgular üzerine yapmış oldukları çalışmada nefrotik sendromlu olgularda serum adiponektin seviyesinin arttığını ve bu durumun endotelial hasarı hafifletmeye yönelik gelişmiş olabileceğini öne sürmüşlerdir (121).

Ran J. ve arkadaşlarının yapmış olduğu güncel bir çalışmada da diyabetik nefropatili hastalarda artmış adiponektin seviyelerinin endotel disfonksiyonunu predikte edebileceği öne sürülmüştür (122).

Yine M. Yenicesu, M. İ. Yılmaz ve arkadaşları kronik böbrek hastalığında endotel disfonksiyonu , adiponektin ve inflamasyon ilişkisi üzerine yapmış oldukları çalışmada , KBH olan 100 kişiyi GFR'ye göre 5 gruba ayırmış ve alınan örneklerde adiponektin, hsCRP ve detaylı metabolik parametreler çalışılmış (123). Ayrıca hastalarda endotel fonksiyonu; endotel bağımlı vazodilatasyon ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon değerlendirilerek belirlenmiş. Sonuç olarak kronik böbrek hastalığında endotel fonksiyonunun bozulduğu ve GFR'deki azalmaya paralel olarak serum adiponektin seviyesinin arttığı ortaya koyulmuştur. Endotel disfonksiyonundan sorumlu bağımsız risk faktörleri olarak adiponektin, GFR ve

hsCRP gösterilmiştir. Adiponektinin, endotel disfonksiyonunun düzeltilmesi amacıyla adipositlerden salınımının arttığı ve renal eliminasyonun ya da biyodegradasyonun azalması ile dolaşımdaki seviyelerinin arttırılarak vasküler yapıyı korumaya çalıştığı öngörülmüştür.

Buna paralel olarak Chudek ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada başarılı böbrek transplantasyonu sonrası adiponektin seviyelerindeki azalma adiponektinin böbrek klirensine işaret etmekte ise de SDBY'li hastalardaki bu artışın mekanizması kesin bilinmemektedir (124).

Tip 2 diyabetik renal hastalığın ilk aşamasında glomerulomegali ve fokal skleroz görülür. İkinci aşamada ise glomeruler bazal membran kalınlaşması ve glomeruloskleroz tipiktir (125). İnsülin bağımlı glukoz alımı adiposit ve kas hücrelerinde glukoz taşıyıcıları aracılığıyla gerçekleşir (GLUT4 ve GLUT1). Podositler de insüline cevap olarak glukoz alımını bu taşıyıcıları içeren bir mekanizma ile gerçekleştirir. Bu bulgular insülin sensitivitesinin, protein filtrasyonunu podositler aracılığıyla etkileyebileceğini önermektedir (126). Hoshi S. ve arkadaşlarının diyabetik ve obez fareler üzerine yapmış oldukları bir çalışmada, bu farelerde glomeruloskleroz erken safhada başlamaktadır. Bu fenomen glomeruler hipertrofi ve mezengial genişleme ile ilişkilidir, bunlar podosit hasarı ve dejenerasyonuna vurgu yapar ve glomeruloskleroza yol açar (127).

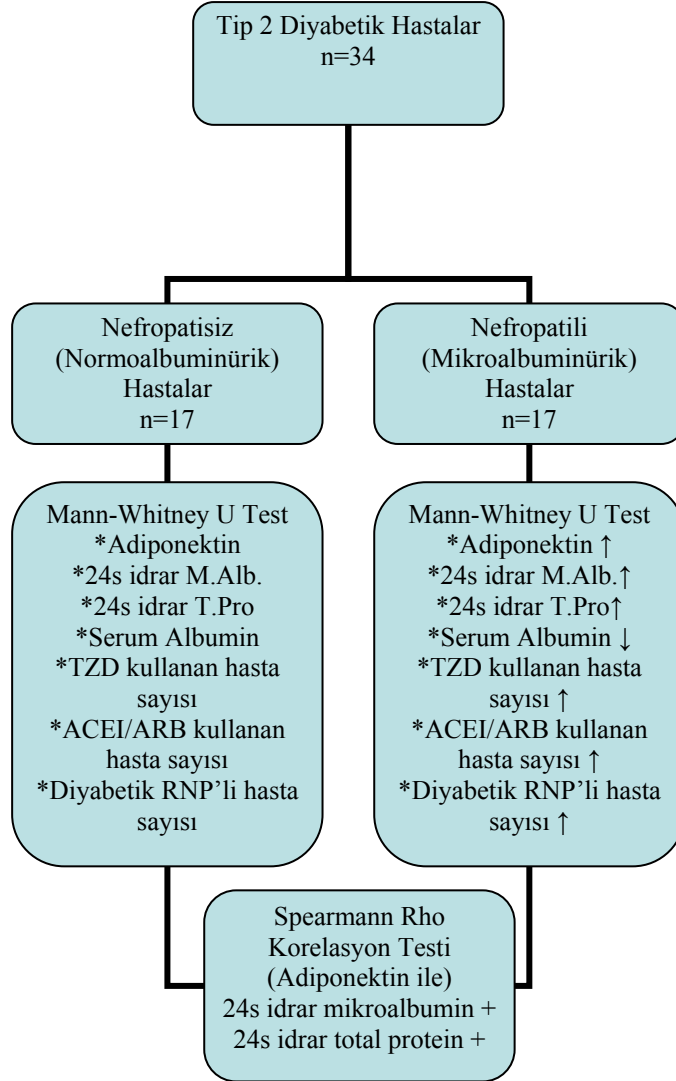
Yüksek glukoz konsantrasyonlarının podosit hipertrofisi ve in vitro strese yol açtığı da çalışmalardan çıkan diğer sonuçlardandır (125).

Adiponektin sinyalizasyon yolağında AMP kinaz aktivasyonu yapar. İnsülin gibi AMP kinaz da glukoz transportunu stimüle eder. Bu fenomen iki sistem arasındaki çapraz ilişkinin insülin rezistansında kritik bir öneme sahip olabileceğini önerir (125).

Güncel olarak yapılan çalışmalarda adiponektin knockout farelerde adiponektin eksikliğinin renal hasara yol açtığı ve bu hasarın adiponektin tedavisi ile geriye dönebileceğini göstermektedir (128).

Tüm bu bilgiler ışığında, biz de, kendi serimizde nefropati gelişimi ile serum adiponektin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Bu çalışmada tip 2 diyabetik mikroalbuminürik nefropatili ve nefropatisiz grupların birbirleri ile kıyaslanması aşamasında nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U önemlilik testi kullanılmıştır. Tablo 3’de genel olarak çalışma dizaynı ve bulgular gösterilmiştir.



Şekil 10. Çalışmanın genel dizayn ve sonuçları

Bu iki grubun karşılaştırılması aşamasında diyabetik retinopatili hasta sayısı ($p=0,003$), tiazolidindion kullanan hasta sayısı ($p=0,036$), ACE-ARB kullanan hasta sayısı ($p=0,034$), 24 saatlik idrarda mikroalbumin seviyesi ($p<0,000$), 24 saatlik idrarda total protein

seviyesi ($p<0,000$) , serum adiponektin seviyesi ($p=0,034$) ve serum albumin düzeyi ($p=0,033$) farklılıkları anlamlı bulunmuştur (anlamlılık $p\leq 0,05$ seviyesinde).

Serum albumin düzeyi nefropatili hastalarda azalmakta iken, anlamlı farklılıkları tespit edilen diğer değişkenler nefropatisiz gruba göre artmış olarak bulundu

Diyabetik nefropatisiz grupta 7 , diyabetik nefropatili grupta 14 kişi ACEİ-ARB , nefropatili grupta 3 kişi TZD kullanmakta idi. Bu çalışmada TZD ve ACEİ/ARB kullanan hasta sayılarında istatistiki fark olmakla beraber her iki grupta da özellikle ACEİ/ARB olmak üzere bu tür ilaç kullanımını bulunmaktadır. TZD kullanan hasta sayısı da yalnızca 3 hasta gibi düşük denebilecek sayıdadır. Bu nedenle serum adiponektin seviyeleri üzerine ilaç etkisini değerlendirmek için daha geniş ve homojenize serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetik nefropatisiz grupta; 2 hastada hipertansif retinopati, diyabetik nefropatili grupta; 5 hastada diyabetik, 7 hastada hipertansif retinopati (3'ü hem diyabetik hem hipertansif retinopatili) bulgularına rastlandı.

24 saatlik idrarda mikroalbumin ortalamaları sırasıyla diyabetik nefropatisiz grupta 11,5 mg/gün ve diyabetik nefropatili grupta 128,28 mg/gün, 24 saatlik idrarda total protein ortalamaları diyabetik nefropatisiz grupta 120,35 mg/gün ve diyabetik nefropatili grupta 293,35 mg /gün olarak tespit edildi. Özellikle mikroalbuminüri ortalamasında artışla beraber adiponektin ortalamasında artış görülmesi dikkat çekicidir.

BKİ'leri arasında fark bulunamamıştır (ortalama değerler diyabetik nefropatili grupta 32,5 kg/m² ve diyabetik nefropatisiz grupta 31,5 kg/m²; $p=0,605$). Sedimentasyon, CRP ve diğer metabolik parametreler arasında da anlamlı farklılık bulunamadı.

Hastaların hesaplanmış GFR değerleri arasında da anlamlı farklılık bulunamamış olmasına rağmen ortalamaya bakılacak olursa (MDRD formülüne göre; diyabetik nefropatisiz grupta 108,47 ml/dk , diyabetik nefropatili grupta 92,11 ml/dk; $p=0,129$) beklendiği üzere ortalama değerlerde kısmi bir farklılık göze çarpmaktadır.

Mann-Whitney U testinde anlamlı farklılık tespit edilen değerler arasında korelasyon olup olmadığının değerlendirilmesi aşamasında nonparametrik bir test olan Spearman Rho korelasyon testi ve iki parametre arasında serpmme grafikleri kullanıldı. Nominal değerler olan diyabetik retinopatili hasta sayısı, ACEİ-ARB kullanan hasta sayısı ve TZD kullanan hasta sayısı korelasyon analizine dahil edilmemiştir.

Spearman Rho korelasyon analizinde adiponektin ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin ($p=0,023$) ve 24 saatlik idrarda total protein ($p=0,016$) arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Adiponektin ile serum albumin düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır ($p=0,277$), ancak serum albumin düzeylerinin mikroalbuminüri evresinden başlayarak albumin kaybı ile birlikte azalması, beklenebilecek bir bulgudur.

Grupların katılımcı sayılarının az olması, serpmme grafiklerde lineer regresyon eğrisi ile bu ilişkinin görülememiş olmasının sebebi olarak düşünülebilir. Daha geniş bir seride korelasyonun serpmme grafiğinde lineer regresyon eğrisi ile görülebilmesi olasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada tip 2 diyabetik nefropatili grupta serum adiponektin seviyesi tip 2 diyabetik nefropatisiz gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum güncel hipotezler ışığında adiponektinin böbrekten eliminasyonunun azalması ve/veya diyabetin komplikasyon sürecine girmesi ile artan ateroskleroz ve inflamasyon olaylarına karşı metabolizmanın kendini koruma önlemi olarak adiponektini artırma çabası gibi düşünülebilir. Ancak böbrekten eliminasyon patofizyolojisine dayanan hipotez arka planda tutulmakta ve fazla destek görmemektedir (123).

Bu çalışmada, 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi ve 24 saatlik idrarda total protein düzeyi ile serum adiponektin düzeyi arasında korelasyon bulunması serum adiponektin düzeyi artışının, tip 2 diyabette, diyabetik nefropatiyi öngörebileceğini göstermesi yönünden önemli ve güncel literatürle de uyumlu bir bulgudur.

VII. SONUÇ

Bu çalışmada tip 2 diyabetik nefropatili grupta, tip 2 diyabetik nefropatisiz gruba göre; serum adiponektin düzeyi, TZD kullanan hasta sayısı, ACEI-ARB kullanan hasta sayısı, diyabetik retinopatisi olan hasta sayısı, 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve 24 saatlik idrarda total protein düzeyi istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Serum albumin düzeyi ise nefropatili grupta anlamlı olarak düşük bulundu.

Yine bu çalışmada serum adiponektin düzeyi ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve total protein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunması, nefropati gelişimi ile adiponektin arasındaki pozitif ilişkiyi ve serum adiponektin seviyesi artışının nefropati gelişimini işaret edebileceğini göstermektedir. Serum albumin düzeyindeki azalma ile serum adiponektin düzeyindeki artış arasında korelasyon bulunamadı.

Bu çalışmaya göre, literatürdeki bilgiler ışığında, serum adiponektin seviyesi birçok faktörden etkilenmekle beraber diyabetik nefropati ile arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır.

Bu çalışmada tip 2 diyabetik nefropatide serum adiponektin seviyelerindeki bariz artış kanıtlanmış olup, patogenezdaki yerinin anlaşılabilmesi açısından üzerinde durulması gerekli görülmektedir.

ÖZET

Adiponektin insülin direncini kırıcı, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri gösterilmiş olan yağ doku kaynaklı bir adipositokindir. Diyabet ve metabolik sendrom başta olmak üzere birçok durumda etkilerinin olduğuna yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

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

Çalışma kapsamında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesine Mart 2011- Kasım 2011 tarihlerinde başvuran tip 2 diyabetli 17 nefropatisiz hasta ve tip 2 diyabetli mikroalbuminürik nefropatili 17 hasta içeren iki grupta, diyabetik nefropatide adiponektin düzeylerindeki değişim araştırılmıştır.

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

Mann-Whitney U testinde nefropatili ve nefropatisiz tip 2 diyabetik hastalar arasında diyabetik retinopatili hasta sayısı ($p=0,003$), tiazolidindion kullanan hasta sayısı ($p=0,036$), ACEI/ARB kullanan hasta sayısı ($p=0,034$), 24 saatlik idrarda mikroalbumin seviyesi ($p<0,000$), 24 saatlik idrarda total protein seviyesi ($p<0,000$), serum adiponektin seviyesi ($p=0,034$) ve serum albumin düzeyi ($p=0,033$) farklılıkları anlamlı bulunmuştur (anlamlılık $p\leq 0,05$ seviyesinde). Serum albumin düzeyi nefropatili hastalarda azalmakta iken, anlamlı farklılıkları tespit edilen diğer değişkenler nefropatisiz gruba göre artmış olarak bulundu. Ortalama adiponektin seviyeleri nefropatili grupta 221,82 ng/mL, nefropatisiz grupta 197,64 ng/mL idi.

Spearman Rho korelasyon analizinde serum adiponektin düzeyi ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin ($p=0,023$) ve 24 saatlik idrarda total protein ($p=0,016$) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Serum adiponektin seviyelerindeki artış ile serum albumin düzeylerindeki düşüş arasında korelasyon bulunamamıştır ($p=0,277$). Ancak serum albumin düzeylerinin mikroalbuminüri evresinden başlayarak diyabetik nefropatide, albumin kaybı ile birlikte azalması beklenebilecek bir bulgudur. Nominal parametreler olan TZD, ACEI/ARB kullanımları ve diyabetik retinopatisi olan hasta sayısı korelasyon analizine dahil edilmedi.

Çalışmamızdaki hasta serisinde serum adiponektin düzeyi ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi ve 24 saatlik idrarda total protein düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunması, nefropati gelişimi ile serum adiponektin düzeyi arasındaki pozitif ilişkiyi ve serum adiponektin seviyesinin nefropati gelişimini işaret edebileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada, tip 2 diyabetik hastalarda, diyabetik nefropati gelişimi ile serum adiponektin seviyelerinde bariz artış olduğu kanıtlanmış olup, patogenezdaki yerinin anlaşılabilmesi açısından üzerinde durulması gerekli görülmüştür.

SUMMARY

Adiponectin which has been shown to have antiatherogenic, anti-inflammatory and contr-diabetogenic effects, is one of the most important adipose tissue derived cytokines. Number of studies, attributing a role to this adipocytokine in development of some diseases, are increasing day by day. These studies are primarily focusing on diabetes end metabolic syndrom.

The aim of this study is researching the relationship between serum adiponectin level and diabetic nephropathy as well as some other parameters that may influence serum adiponectin level, in type 2 diabetic patients.

Totally 34 type 2 diabetic patients from Ufuk University School of Medicine. Dr. Rıdvan Ege Hospital, who admitted between March 2011 and November 2011 participated in the study .17 patients without nephropathy, consisted the first group and 17 patients with a diabetic nephropathy in microalbuminuric stage consisted the second group for comparison of adiponectin levels.

All datas of these patients were collected during routine examinations or hospital admissions. Adiponectin levels were determined by ELISA method from serum of patients.

Mann-Whitney U-test revealed a statistical significance between these two groups for some parameters including; number of patients with diabetic retinopathy ($p = 0.003$), number of patients having thiazolidindion ($p = 0.036$), number of patients having ACEI / ARB ($p = 0.034$), levels of 24-hour urine microalbumin ($p < 0.000$), levels of 24-hour urine total protein ($p < 0.000$), levels of serum adiponectin ($p = 0.034$) and levels of serum albumin ($p = 0.033$) (significance level were $p \leq 0.05$). Except the decreased serum albumin levels, all other parameters were higher in patients with nephropathy group. Nephropathic and non nephropathic groups had mean adiponectin levels of 221.82 ng / mL and 197.64 ng / mL respectively.

In the Rho correlation analysis of Spearmann, significant correlations were detected for 24 hour urine microalbumin ($p=0,023$) and 24 hour urine total protein levels ($p=0,016$) when compared to adinopectin levels. No correlation was detected between increased serum adiponectin levels and decreased serum albumin levels ($p=0,277$). But with the loss of albumin, beginning from the microalbuminuria stage, low serum albümin levels are expected in diabetic nephropathy. The nominal parameters such as Thiazolidinedione(TZD) medication, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)/Angiotensin Receptor Blocker (ARB) medication, and the number of patients with diabetic retinopathy, were not included in the correlation analysis.

In this patient series of our study, finding a significant correlation between serum adiponectin levels and 24 hour urine microalbumin, 24 hour urine total protein levels may connote a positive relation about development of diabetic nephropathy and serum adiponectin levels. This finding may also denote that, adiponectin levels may be a predictor of nephropathy development.

In this study, we determined a statistically significant relation between diabetic nephropathy and increased serum adiponectin levels in type 2 diabetic patients. Further studies are needed in order to clarify the pathogenesis of this relationship.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization Consultion. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Classification of Diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
2. Alvin C. Powers, Diabetes Mellitus; Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo editors, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17. baskı, s: 2109-2138.
3. Silvio E. Inzucchi, Robert S Sherwin, Diabetes Mellitus; Lee Goldman, D. A. Ausiello editors; Cecil Medicine, 23. baskı, s: 887-891, s: 1727-1760.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2011, s: 21, Tablo 1.3.
5. Sodeman WA., Sodeman TM: Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal. 1. Baskı, Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1992 Ankara, Cild 2.
6. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: s: 497-499, 1996.
7. Robert B. Ratter Sall. The History of Diabetes Mellitus In: Textbook of Diabetes, Volume 1. Third Edition. Pickup JC. Williams G. Eds.oxford: Blackwellsience:1.1-1.21
8. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management .5th ed. Blackwell Co s:3, 1996
9. Erdoğan G: Diabetes Mellitus'un Tedavisi. 1. Baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1993.
10. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell co. 1994, s: 193.
11. Benett PH, Burch TA, Miller M. Diabetes Mellitus in American (Piman) Indians. Lancet 1971; s: 128-8.
12. <http://www.worlddiabetesfoundation.org/composite-35.htm>
13. The TURDEP Group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey 2. Diabetes Care September 2002 vol. 25 no. 9 s: 1551-1556

14. Barry J. Goldstein, Dirk Muller – Wieland, Textbook of Type 2 Diabetes. 1. Baskı çevrili. çeviri Editoru: A. Cengiz Akman. Çevirenler: M. Akman, Z. Akdeniz, B. Sucaklı, A. Davas Aksan. Tip 2 Diyabet, s: 5-11, 2004.
15. Expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: s: 1183-97.
16. Ş. İmamoğlu, Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem, Diabetes Mellitus 2009 3. Baskı , Deomed. Ağustos 2009, s: 395-411
17. Thomas M. Habermann, Amit K. Gosh editors, Mayo Clinic İnternal Medicine Concise Textbook , 2007, s: 576-577
18. Süleymanlar G, Erek E, Serdengeçti K. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey 2004; s:1-7
19. Altınparmak MR, Apaydın S. Diabetik nefropati. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;337-402.
20. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet. 1998; s: 352:837–853.
21. UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39) BMJ. 1998; s:317:713–720.
22. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) BMJ. 1998; s:317:703–713.
23. San A., Gök H: Diyabet ve Böbrek. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bülteni Türkiye Klinikleri Dergisi 4(1) s:21-29, 1984
24. San A., Tonbul Z: Diyabetik Nefropati ve Evreleri Üzerine 102 Vakanın Retrospektif Değerlendirilmesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bülteni, Cilt:19, Sayı:4, Ekim 1987
25. San A., Diyabetik Nefropati ve Evreleri, II. Baskı. 1987. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kronik Böbrek Hastalıkları Tedavi Vakfı, Vakıf Yayın No: 10

26. San A., Editör, Renaliz, Dünya Böbrek Günü Özel Sayısı , Yıl:11, Sayı:36 , S6-14, 2010 Editör
27. Tonbul Z., San A., Bakan E., Yiğitoğlu M.R.: The comparison of type-I and type- II diabetics with respect of nephropathy and the importance of microalbuminuria. XXVIIth. Congress of the European Dialysis and the Transplant Association. September 5-8, 1990. Vienna, Austria.
28. Tonbul H. Z., San A., Selçuk Y., Onuk M. D., Tekin S. B.:The prevalence of microalbuminuria in patients with Type-I and Type-II diabetes. The Scientific and Technological Research Council of Turkey (Tübitak), Nature-Turkish Journal of Medical Sciences. 17 (1993), 301-306.
29. Zenji Makita, M.D., Steven Radoff, Ph.D., Elliot J. Rayfield, M.D., Zhi Yang, Ph.D., Edward Skolnik, M.D., Vera Delaney, M.D., Eli A. Friedman, M.D., Anthony Cerami, Ph.D., and Helen Vlassara, M.D., Advanced Glycosylation End Products in Patients with Diabetic Nephropathy N. Engl. J. Med. 1991; 325:836-84
30. Marjorie Dunlop, Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy Kidney International (2000) 58, s:3–12;
31. Ha H, Kim KH Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of oxidative stress and protein kinase C., Diabetes. Res. Clin. Pract. 1999 Sep;45(2-3) s:147-51.
32. Noh H, King G.L. ,The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. Kidney Int. Suppl. 2007 Aug;(106): s:49-53.
33. R. W. Schrier and H. Holzgreve, Hemodynamic factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy Journal of Molecular Medicine Volume 66, Number 8, s:325-331.
34. Brenda B. Hoffman Potential Role of TGF- β in Diabetic Nephropathy Mineral Electrolyte Metab. 1998;24 s:190-196
35. Robyn G. Langham, Transforming Growth Factor- β in Human Diabetic Nephropathy Effects of ACE inhibition, Diabetes Care December 2006 vol. 29 no. 12 s:2670-2675
36. Juan F. Navarro-González The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy . J. Am. Soc. Nephrol. 19: s:433-442, 2008
37. A. Tuğrul. Diyabetik Nefropati (derleme). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002;19(2): s:113-121

38. Gimble J.M. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003;3 s:705-13.
39. Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes. Metab.*, 2004;6 s:271-79.
40. Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ et al. Physiological Regulation of Hypothalamic Interleukin-1beta (IL-1 {beta}) Expression by Leptin and Glucocorticoids: Implications for Energy Homeostasis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004;287 s:1107-13.
41. Deplanque D. Cell protection through PPAR nuclear receptor activation. *Therapie*, 2004;59 s:25-29.
42. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, et al. Serum adiponectin in young adults: interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann. Epidemiol.*, 2004;14 s:492-98
43. Berrin Zuhale Bulucu Altunkaynak, Elvan Özbek, Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır?, *Dicle Tıp Dergisi*, 2005, Cilt: 32, Sayı: 4, (211-217).
44. Işıl Dayı, Adipokinler, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 13/2, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Haziran 2009, s:107-109
45. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: s:26746-26749.
46. Das K, Lin Y, Widen E, et al. Chromosomal localization, expression pattern and promoter analysis of the mouse gene encoding adipocyte-specific secretory protein Acrp30. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 280: s:1120-1129.
47. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr. Biol.*, 1998; 8: s:335-338.
48. http://en.wikipedia.org/wiki/File:PBB_Protein_ADIPOQ_image.jpg
49. Pajvani UB, Xu L, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278 s:9073-9085.

50. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: s.40352-40363.
51. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003; 423: s:762–769.
52. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 257:79-83.
53. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271:10697-10703
54. Maeda N, Takahashi M, Funahashi TN, et al. PPAR_ ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001; 50:2094-2099.
55. Hotta K, Funahashi TN, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adiposespecific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscle. Thromb. Vas. Biol.* , 2000;20:1595-1599.
56. Li Y, Yatsuya H, Iso H, Toyoshima H, Tamakoshi K, Diabetes Inverse relationship of serum adiponectin concentration with type 2 diabetes mellitus incidence in middle-aged Japanese workers: 6-year follow-up. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012, Jan 6. doi: 10.1002/dmrr.2277.
57. Kizer JR, Arnold AM, Benkeser D, Ix JH, Djousse L, Zieman SJ, Barzilay JI, Tracy RP, Mantzoros CS, Siscovick DS, Mukamal KJ, Total and High-Molecular-Weight Adiponectin and Risk of Incident Diabetes in Older People. *Diabetes Care* 2011, Dec 6 doi: 10.2337/dc11-1519
58. Hotta K, Funabashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in paralel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 2001; 50:1126-1133.
59. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ. J.*, 2004; 68:975-981.
60. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2003; 52:1274-1278.

61. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin-resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89:87-90.
62. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 288:1102–1107.
63. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care*, 2003; 26:2015-2020.
64. Snehalatha C, Mukesh B, Simon M, et al. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care*, 2003; 26:3226-3229.
65. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. . 2003;361:226–228
66. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* . 2006;26:871–876
67. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23:85-89.
68. Pischon T, Girman CJ, Gokhan S, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J.A.M.A.* 2004; 291:1730-1737.
69. Ouchi N, Mitsuru O, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42:231–234.
70. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocytespecific secretory protein adiponectin. *Diabetes*, 2003; 52:268-276.
71. Xu A, Chan KW, HOO RLC, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J. Biol. Chem.* 2005; 280:18073-18080.
72. Nagasawa A, Fukui K, Funahashi T, et al. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm. Metab. Res.*, 2002; 34:635-639.

73. Flachs P, Horakova O, Brauner P, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. 2006;49:394–397.
74. Nagao K, Inoue N, Wang YM, et al. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;310:562-566.
75. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, et al. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81:780-786.
76. Furukawa S., Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2004; 114:1752–1761.
77. Soo Jeong Koh, Yae Jung Hyun, So Yeon Choi, Jey Sook Chae, Ji Young Kim, Sungha Park, Chul-Min Ahn, Yangsoo Jang, Jong Ho Lee. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clinica Chimica Acta*, March 2008:volume 389:issue 1-2: 45-50.
78. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat. Med.* 2001;7:94
79. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.*, 2001; 7:947- 953.
80. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*, 2004;145:367-383.
81. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281:2654-2660.
82. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278:2461-2468
83. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*, 2004; 145:367-383.

84. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277:25863-25866.
85. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8:731- 737
86. Ma K, Cabrero A, Saha PK, et al. Increased beta-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *J Biol Chem*, 2002; 277:34658– 34661.
87. Lindsay RS, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Adiponectin protects against development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*, 2002; 360:57–58.
88. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*, 2004; 43:1318-1323.
89. Ouchi N, Mitsuru O, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42:231–234
90. Ouchi N, Kihara S, AritaYN, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules, *Circulation*, 1999; 100:2473-2476
91. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, the most abundant adipocytederived protein, is functionally related to metabolic risk factors and predicts cardiovascular outcomes in end stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13:134-141
92. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002; 51:2325-2328.
93. Yoshihisa O, Shinji K, Noriyuki O, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2002; 26:2767-2770.
94. Ouchi Y, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF B signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000; 102: 1296-1301
95. Arita Y, Kihara S, Ouchi Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 2002; 105: 2893-2898

96. Tian F, Luo R, Zhao Z, Wu Y, Ban Dj. Blockade of the RAS increases plasma adiponectin in subjects with metabolic syndrome and enhances differentiation and adiponectin expression of human preadipocytes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 Apr;118(4):258-65. Epub 2009 Oct 23.
97. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351:1106–1118.
98. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol. Cell.*, 1999; 4:597-609.
99. Olefsky JM, Saltiel AR. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance. *Trends. Endocrinol. Metab.*, 2000; 11:362-368
100. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat. Med*. 2001;7:941-46.
101. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 2003; 52:1655-1663.
102. Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, et al. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways . *J. Biol. Chem.*, 2006;281:8748–8755.
103. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 2003; 52:1655-1663.
104. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator activated receptor gamma agonists. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281:2654-2660.
105. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279:30817–30822.
106. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, et al. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 314:151–158

107. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination. *Diabetes*, 2005; 54:3358–3370.
108. Yvonne Y Shen, Philip W Peake and John A Charlesworth, Review Article: Adiponectin: Its role in kidney disease, *Nephrology* 2008; 13, 528–534.
109. Peter M. Schmid et al. Globular and Full-Length Adiponectin Induce NO-Dependent Vasodilation in Resistance Arteries of Zucker Lean but Not Zucker Diabetic Fatty Rats, *American Journal of Hypertension* 24, 270-277, Mar 2011
110. Su YX, Deng HC, Zhang MX, Long J, Peng ZG. Adiponectin Inhibits PDGF-induced Mesangial Cell Proliferation: Regulation of Mammalian Target of Rapamycin-mediated Survival Pathway by Adenosine 5-Monophosphate-activated Protein Kinase. *Horm Metab Res.* 2012 Jan;44(1):21-7.
111. Nakamaki S, Satoh H, Kudoh A, Hayashi Y, Hirai H, Watanabe T. Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2011 May 1;236(5):614-20.
112. Yuan F, Liu YH, Tian JW, Peng YM, Liu FY; Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. Renoprotective effect of adiponectin through an antioxidant mechanism in streptozotocin- induced diabetic rats. 2010 Mar;30(3):426-30.
113. Saraheimo M. Et al. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jun;31(6):1165-9. Epub 2008 Mar 17.
114. Anders Jorsal et al. Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney International* (2008) 74, 649–654; published online 21 May 2008.
115. Hadjadj S. Et al. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia*. 2005 Jun;48(6):1088-92. Epub 2005 May 5.
116. Looker HC. Et al. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Aug;89(8):4010-7.

117. Fujita H et al. Possible relationship between adiponectin and renal tubular injury in diabetic nephropathy. *Endocr. J.* 2006 Dec;53(6):745-52. Epub 2006 Sep 12.
118. Koshimura J et al. 2004 Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 316:165–169 ; *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007 Oct;78(1):85-92. Epub 2007 May 9.
119. Saito T et al., Elevation of serum adiponectin and CD146 levels in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2007 Feb;30(2):239-44.
120. Lin J. et al., Serum adiponectin and renal dysfunction in men with type 2 diabetes *Diabetes Care.* 2007 Feb;30(2):239-44.
121. Carmine Zoccali et al Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney International* (2003) 63, s:98–102
122. Ran J, Xiong X, Liu W, Guo S, Li Q, Zhang R, Lao G., *Diabetes Res Clin Pract.* Increased plasma adiponectin closely associates with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. 2010 May;88(2):177-83.
123. M. Yenicesu et al. Adiponectin level is reduced and inversely correlated with the degree of proteinuria in type 2 diabetic patients *Clinical Nephrology*, Vol. 64 – No. 1/2005:12-19
124. Chudek J. Et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2003 Sep;35(6):2186-9.
125. Carmine Zoccali and Francesca Mallamac, Obesity, diabetes, adiponectin and the kidney: a podocyte affair *Nephrol. Dial. Transplant.* (2008) 23: 3767–3770
126. Coward RJ, Welsh GI, Yang J et al. The human glomerular podocyte is a novel target for insulin action. *Diabetes* 2005; 54: 3095–3102
127. Hoshi S, Shu Y, Yoshida F et al. Podocyte injury promotes progressive nephropathy in zucker diabetic fatty rats. *Lab. Invest.* 2002; 82: 25–35.
128. Ohashi K. Et al. Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007 Sep;27(9):1910-7. Epub 2007 Jul 12.