

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM BİLİRUBİN
SEVİYELERİ İLE DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARDAN
DİYABETİK NEFROPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR ÖZGÜL

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. KUBİLAY ÜKİNÇ

Çanakkale/2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM BİLİRUBİN
SEVİYELERİ İLE DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARDAN
DİYABETİK NEFROPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR ÖZGÜL

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. KUBİLAY ÜKİNÇ

Çanakkale/2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:...../...../.....

TEZ KONU BAŞLIĞI

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM BİLİRUBİN
SEVİYELERİ İLE DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARDAN
DİYABETİK NEFROPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tez Danışmanı: DOÇ. DR. KUBİLAY ÜKİNÇ

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

İmzası

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

ONAY

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....

Dekan

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her aŐamada deneyimlerini paylaŐarak bizleri yetiŐtiren, değerli hocam Doç. Dr. Kubilay Ükinç 'e, bilgi ve deneyimleri ile bizlere yol gösteren değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Emine Binnetođlu, Yrd. Doç. Dr. Fahri Güneş, Yrd. Doç. Dr. Erdem Akbal, Yrd. Doç. Dr. Mehmet AŐık ve Yrd. Doç. Dr. Hacer Ően'e teŐekkür ederim.

Hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen aileme ve tüm sevdiklerime sonsuz sevgilerimle...

ÖZET

Amaç: Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde hipergliseminin yarattığı doku hasarı ön plandadır. Hiperglisemiye ikincil gelişen redoks potansiyellerinde değişimler, oksidatif ürünlerin temizlenememesi, poliyol yolak aktivitesi artışı gibi durumlar ile birlikte detoksifikasyon ve antioksidan yolaklar devre dışı kalmakta, hipergliseminin doku ve hücre üzerine yıkıcı etkileri daha da fazla görülmektedir. Bilirubin, vücutta endojen heme katabolizması sonucu oluşan ve karaciğerde temizlenen bir moleküldür. Atık madde olarak düşünülen bilirubin molekülü yakın geçmişte yapılan çalışmaların ışığında endojen sitoprotektif aktivitesi olduğu ve bu etkiyi de oksidatif stresi azaltarak gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmalar endojen oluşan bilirubin molekülünün peroksil köklerini hızla temizlediğini göstermiştir. Bu çalışmada amacımız, bilirubin düzeylerinin diyabetin mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropati üzerine olan etkisi ve koruyucu olup olmadığını retrospektif olarak test etmektir. Tip 2 diabetes mellitus tanısıyla başvuran hastaların verilerini analiz ederek serum total bilirubin seviyeleri ile diyabetik mikrovasküler komplikasyonlardan diyabetik nefropati arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç-Yöntem: Çanakkale OnsekizMart Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları ve İç Hastalıkları polikliniklerine 2009-2012 tarihleri arasında başvuran 3500 Tip 2 DM'lu hasta tarandı. Bilgileri tam ve devamlı takipte olan 505 Tip 2 diyabet hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 243(%48,1) erkek ve 262(%51,9) kadındı. Yaş ortalamaları $57,7 \pm 9,7$ yıl ve diyabet süreleri $8,1 \pm 7,5$ yıldır. Tüm grubun HbA1c ortalaması $7,8 \pm 1,9$ idi. Tüm grubun spot idrarda mikroalbumin değeri ve eGFR sırasıyla $34,5 \pm 57,3$ mg/gün ve $116,7 \pm 44,4$ ml/dk. Tüm hastaların LDL-kolesterol $120,4 \pm 32,9$ mg/dl, HDL-kolesterol $47,9 \pm 15,1$ mg/dl ve Trigliserid düzeyleri $158 \pm 95,5$ mg/dl olarak bulundu. Total ve direkt bilirubin seviyeleri sırasıyla $0,83 \pm 0,25$ ve $0,42 \pm 0,18$ mg/dl olarak bulundu. Tüm grup içerisinde total bilirubin düzeyi ile serum kreatinin (R:-0,38 ; $p < 0,0001$) (Şekil 2), mikroalbumin düzeyleri (R:-0,36 ; $p < 0,0001$) (Şekil 1) ile negatif ve eGFR (R:0,13 ; $p = 0,04$) ile pozitif korelasyonlar saptandı. Mikroalbuminüri olan ve

olmayan olarak iki gruba ayırdığımızda BKİ, metabolik parametreler açısından fark yoktu. Mikroalbuminürik grupta Total bilirubin ($0,32\pm0,15$ ve $0,62\pm0,23$ mg/dl; $p<0,0001$), eGFR ($110,76\pm32,1$ ve $121,3\pm40,2$ ml/dk; $p=0,001$) belirgin olarak düşük bulunurken, serum kreatinin ($0,89\pm0,38$ ve $0,75\pm0,16$ mg/dl; $p<0,0001$) olarak bulundu. Tüm grupta total bilirubin üst değeri $0,93$ mg/dl alındığında mikroalbuminemi prediksyonu açısından sensitivitesi %89 ve spesifitesi %55 olarak bulundu. Çalışmamızda total bilirubin ile mikroalbümin düzeyleri ve kreatin arasında negatif korelasyon olduğunu ve total bilirubin seviyeleri mikroalbüminürisi olmayanlarda daha yüksek olduğunu saptadık. Buna ek olarak serum bilirubinin tek başına mikroalbüminürüyü engelleyici etkisi olduğunu risk faktörlerinden bağımsız olarak saptadık.

Sonuçlar: Antioksidan özelliği olduğu tesbit edilmiş olan bilirubin molekülünün diyabetik nefropati de koruyucu ve orta kuvvette prediktif bir faktör olduğunu düşünmekteyiz. Tip 2 diabetes mellitus epidemik bir şekilde güngeçtikçe artış göstermektedir. Diabetes mellitus'un en ciddi komplikasyonlarından ve son dönem böbrek yetmezliğine en sık neden günümüzde diyabetik nefropatidir. Çalışmamızda total bilirubin seviyelerinin diyabetes mellituslu hastalarda mikroalbüminürüyü engelleyeceği etkisi olduğunu saptadık. Bu nedenle mikroalbüminürüyü engelleyici tedavilerin hedeflerinden birisi olabilir

Anahtar kelimeler : Tip 2 diabetes mellitus, Nefropati, Bilirubin

ABSTRACT

Objective: The development of micro-and macrovascular complications of diabetes-related tissue damage caused by hyperglycemia in the foreground. Changes in the redox potentials secondary to hyperglycemia, non-cleaning of oxidative products, polyol pathway of detoxification and antioxidant pathways with situations such as the increase in activity remains disabled and hyperglycemia is even more devastating effects on tissues and cells. Bilirubin, is a molecule, occurs in the body as a result of endogenous heme catabolism and cleaned in the liver. Thought of as waste material in the light of recent studies bilirubin molecule endogenous cytoprotective activity and this effect is thought to reduce the oxidative stress. Studies have shown that endogenous cleaned up at the roots of peroxy bilirubin molecule. Purpose of this study, bilirubin levels and protective effect on diabetic microvascular complication of diabetic nephropathy is to test whether the retrospective method. By analyzing data from patients admitted with the diagnosis of type 2 diabetes mellitus and diabetic microvascular complications of serum total bilirubin levels and to examine the relationship between diabetic nephropathy.

Materials and Methods: Çanakkale Onsekiz Mart University School of Medicine, Endocrinology and Metabolic Diseases and Internal Medicine outpatient clinics, between the period of 2009-2012 were screened 3500 patients with Type 2DM. Information is complete and continuous follow-up data were retrospectively evaluated 505 patients with Type 2 Diabetes.

Findings: 243 patients (48.1%) were male and 262 (51.9%) were female. Mean age 57.7 ± 9.7 years and diabetes duration 8.1 ± 7.5 years. The average HbA1c was $7.8\% \pm 1.9$ of the entire group. The value of all the group's spot urine microalbumin and eGFR, respectively, $34.5 \pm 57,3$ mg / day and 116.7 ± 44.4 ml / min. All patients' LDL cholesterol 120.4 ± 32.9 mg / dl, HDL-cholesterol, 47.9 ± 15.1 mg / dl and Triglycerid levels 158 ± 95.5 mg / dl. Total and direct bilirubin levels were 0.83 ± 0.25 and 0.42 ± 0.18 mg / dl , respectively. Serum creatinine, total serum bilirubin levels in all groups ($R = -0.38$, $p < 0.0001$) (Figure 2), microalbumin levels ($R = -0.36$,

p <0,0001) (Figure 1) and the negative and eGFR (R = 0.13, p = 0.04) and positive correlations were found. BMI, divide into two groups with and without microalbuminuria, there was no difference in metabolic parameters. T.bilirubin in microalbuminuria group ($0,32 \pm 0,15$ and 0.62 ± 0.23 mg / dl, p <0.0001), eGFR (110.76 ± 32.1 and 121.3 ± 40.2 ml / min, p = 0.001) were significantly lower, and serum creatinine (0.89 ± 0.38 and 0.75 ± 0.16 mg / dl, p<0,0001) were found. The upper value of the whole group, total bilirubin 0.93 mg / dl microalbuminemi prediction was 89% in the sensitivity and specificity of 55%. In our study, total bilirubin and creatinine and microalbumin levels were negatively correlated with microalbuminuria and total bilirubin levels were higher in non-detected. In addition, serum bilirubin was independent risk factors alone is detected that the inhibitory effect of microalbuminuria.

Results: Bilirubin molecule antioxidant properties that have been found to be protective in diabetic nephropathy and consider that a factor predictive of medium strength. The Type 2 Diabetes Mellitus is increasing day by day epidemically. Diabetes Mellitus is a serious complication of the most common cause of end-stage renal failure, diabetic nephropathy today. In our study, we found that the effect of total bilirubin levels would prevent microalbuminuria in patients with Diabetes Mellitus. Therefore one goal of inhibitor treatment can be microalbuminuria.

Key words: Diabetes Mellitus, Nephropathy, Bilirubin

İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>Sayfa No</u>
İç Kapak.....	i
Kabul-Onay Sayfası.....	ii
Özet ve Anahtar Kelimeler.....	iii
İngilizce Özet.....	v
İçindekiler.....	vii
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini.....	ix
Şekiller ve Tablolar Dizini.....	xi
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	4
2.1.Diabetes Mellitus.....	4
2.1.1.Tanımı ve Tarihçesi.....	4
2.1.2.Epidemiyoloji.....	5
2.1.3.Tanı Kriterleri.....	5
2.1.4.Prediyabet.....	7
2.1.5.Prelinik Diyabet Risk Faktörleri.....	7
2.1.6.Diyabetes Mellitus Tarama Kriterleri.....	7
2.1.7.Sınıflama.....	8
2.1.8.Tip 2 Diabetes Mellitus.....	11
2.2.Diyabetik Nefropati.....	13
2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji.....	13
2.2.2.Patogenez.....	13
2.2.3.Klinik Özellikleri ve Seyri.....	14
2.2.4.Tedavi ve Korunma.....	15
2.3.Bilirubin.....	16
2.3.1.Bilirubin ve Metabolizması.....	16
2.3.2.Bilirubin ve Antioksidan Özelliği.....	17
3.Gereç ve Yöntem.....	19
3.1.Hasta Seçimi.....	19
3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	19
3.3.Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....	20
3.4.İstatistiksel Analiz.....	20

4.Bulgular.....	21
5.Tartışma ve Sonuç	36
6.Kaynaklar.....	40

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ACE : Angiotensin Converting enzim
ADA: Amerikan Diyabet Derneđi
AGE: İleri Glikozillenme Son Ürünleri
ADVANCE: İntensif Kan Şekeri Kontrolü ve Vasküler Sonuçlar
AKŞ : Açlık Kan Şekeri
ATP: Adenozin Trifosfat
BKİ : Beden Kitle İndeksi
CRP: C-reaktif Protein
CPK: Kreatinin Fosfokinaz
ÇOMÜ: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
DAG: Diaçil gliserol
DCCT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
DKB : Diyastolik Kan Basıncı
DM: Diabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DVT: Derin Ven Trombozu
eGFR :Estimated Glomerular filtration rate
eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
ET-1: Endotelin-1
GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GFR : Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IDDM : İnsuline Bağlı Diyabetes Mellitus
IFG : Bozulmuş Açlık Glikozu
IGT : Bozulmuş Glikoz Toleransı
KKH: Koroner Kalp Hastalığı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MI: Miyokard İnfarktüsü

MODY : Gençlikte Erişkin Tipi Diyabet
NO: Nitrik Oksid
NK: Doğal öldürücü
OAD : Oral Antidiyabetik
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PKC: Protein Kinaz C
PPAR-γ: Peroksizom Proliferatör Aktiviteli Resptör Gamma
ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri
SKB : Sistolik Kan Basıncı
SVO: Serebrovasküler Olay
SYA: Serbest Yağ Asidi
TNF: Tümör Nekroz Faktör
TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UKPDS: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1. Tüm diyabetik grup içerisinde mikroalbuminürü ile total bilirubin arasındaki korelasyon grafiği

Şekil 2. Serum total bilirubin ve serum kreatinin arasındaki korelasyon grafisi

Şekil 3. Serum bilirubin ve eGFR arasındaki korelasyon grafisi

Şekil 4. Total bilirubin seviyesi grupları ile mikroalbuminüri seviyesi

Şekil 5. Tüm grup içerisinde mikroalbumin seviyelerini etkileyen majör risk faktörlerinden HbA1c, DM yılı ve LDL ile total bilirubin seviyesi ile regresyon analizi

Şekil 6. Mikroalbuminüri varlığında total bilirubin seviyesinin tanı koyduruculuk seviyesi.

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 2. Tüm grubun demografik veriler ve metabolik parametre sonuçları

Tablo 3. Karaciğer ve Böbrek fonksiyonu test sonuçları

Tablo 4. Mikroalbuminüri, GFR, Kan basıncı ve HT sonuçları

Tablo 5. Tüm grubun serum total bilirubin konsantrasyonu ile değişkenlerin korelasyon analizi

Tablo 6. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Tablo 7. HbA1C < %7 ve LDL seviyesi <100 (mg/dl) olan Mikroalbuminürisi olan ve olmayan gruplar

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonunda, etkisinde veya her ikisinde bozukluğun sebep olduğu ve sonuçta hiperglisemi ile seyreden fakat aminoasit ve yağ metabolizması da dahil olmak üzere birçok sistemi etkileyen metabolik hastalıktır (1).

Diabetes Mellitus'da görülen kronik hiperglisemi uzun dönemde göz, böbrek, sinirler, kalp ve damarlar üzerinde fonksiyon kaybı ile sonuçlanan yıkıcı etkiler oluşturmaktadır. Dünyada görülen körlüğün, travma dışı ekstremitte kaybının ve son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebi Diabetes Mellitus'dur. Etiyolojisine göre Diabetes Mellitus dört ana gruba ayrılmaktadır. Otoimmün sebepli ve aşikar insülin eksikliği ile seyreden Tip 1 Diabetes Mellitus, daha çok insülin direncinin ve insülin sekresyonunun ön planda olduğu Tip 2 Diabetes Mellitus, Gestasyonel DM ve sekonder sebeplerdir. Tip 2 Diabetes Mellitus dünya ülkelerinde ve ülkemizde en sık görülen DM tipi olarak ortaya çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tip 2 DM prevalansını 2000'li yılların başında iyi verisi olan ülkelerin verilerine dayandırarak toplumlara göre değişkenlik göstermesine göre %7-8 olarak açıklamıştı (2, 3). DSÖ aynı zamanda DM'in insidans hızını da göz önüne alarak 2025 yılında Tip 2 DM prevalansının iki katına çıkmasını beklemektedir (2, 3). Aynı veriler Türkiye'de yapılan ve diyabet prevalansına bakılan TURDEP çalışmasında da 1999 yılında dünya ile benzer olarak % 6.7 bulunmuştu (4). Fakat gerek tüm dünyada gerekse de ülkemizde 2010 yılında yapılan prevalans çalışmalarında Tip 2 DM'nin beklenenden çok hızlı arttığı görülmüş ve 2025 yılında DSÖ'nün öngördüğü rakamlara 20 yıl daha erken ulaşıldığı ve bu durumun pandemi seviyesinde olduğu kararına varılmıştır. Ülkemizde de 2010 yılında biten TURDEP-2 tarama çalışmasında da prevalans %13.7'ye çıktığı görülmüştür (5).

Tip 2 Diabetes Mellitus prevalansındaki bu artış beraberinde diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarındaki artışıda beraberinde getirmiştir. Bu mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde diyabetik nefropati ise retinopati ve nöropatiye göre diyabetik hastanın yaşam kalitesini ve esas önemlisi süresini bozduğu ve kısalttığı için diğerlerinden daha çekinilen bir komplikasyondur. Özellikle glomerüler filtrasyon hızının düşmeye başlaması ve beraberinde

mikro/makroalbuminürinin olması tüm arterial ağaçta aterosklerozisin olduğu anlamına gelmekte ve kabul edilmektedir. Ayrıca GFR düşmesi ve albuminüri ile beraber hastalarda kan basıncının yükselmesi de nefropatiye eşlik etmektedir. Tek başına makrovasküler hastalık için risk faktörü olan hipertansiyonunda eklenmesi nefropatisi gelişmiş olan diyabetik hastalarda miyokard infarktüsü (MI), serebrovasküler olay (SVO) veya periferik arter hastalığı (PAH) gibi bir çok makrovasküler hastalıklardan dolayı bir çok tıbbi girişime, hastane yatışlarına ve bir çoğunda ölüme yol açmaktadır (6, 7). Diabetes Mellitus görülme sıklığının bu kadar artmış olması hem hastalarımızın morbidite ve mortalitesini belirgin artırmakta hem de ülke sağlık harcamalarında ciddi boyutta artışlara sebep olmaktadır.

Diyabetik nefropati gelişiminde hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi, diyabet süresi, obezite, beslenme alışkanlığı ve genetik faktörler önde gelen riskler olarak saptanmıştır. Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde özellikle hipergliseminin yarattığı doku hasarı ön plandadır. Hiperglisemi dokularda atomik ve sub-atomik seviyelerde geri dönüşümsüz olarak bir çok yapıtaşının (ör: Enzimler, reseptörler..vb.) fonksiyonel ünitelerine bağlanıp glikozillenme ile bu aktif proteinlerin görevlerini yapamamasına sebep olmaktadır. Bu mekanizmalar da aldoz redüktaz aktivitesi redoks değişiklikleri, diaçilgliserol-protein kinaz C aktivasyonu, İleri glikozillenme son ürünleri oluşumu, reaktif oksijen türleri oluşumu şeklinde başlıca dört ana başlıkta toplanmaktadır. Genelde kabul edilen bu yollar hücre ve doku düzeyinde özellikle antioksidan sistemi çalıştırmakta ve vücudumuzda gerek endojen yaşamsal fonksiyonlar sonucu gerekse de ekzojen dışarıdan maruz kaldığımız oksidatif madde ve bileşiklere karşı direnç sağlamaktadır. Redoks potansiyellerinde değişmeler, oksidatif ürünlerin temizlenememesi durumlarında bu zararlı maddelerin doku ve hücre yıkıcı etkileri, hiperglisemiye eklenerek daha da fazla görülmektedir.

Bilirubin, vücutta endojen heme katabolizması sonucu oluşan ve karaciğerde temizlenen bir moleküldür. İlk keşfedildiği yıllardan yakın geçmiş zamana kadar bu maddelerin vücuttaki normal işlemler sonucu oluşan atık ve toksik maddeler olduğu düşünülmüştür. Atık madde olarak düşünülen Bilirubin molekülü yakın geçmişte yapılan çalışmaların ışığında endojen sitoprotektif

aktivitesi olduğu ve bu etkiyi de oksidatif stresi azaltarak göstermektedir (8-10). Okside düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) aterosklerozisin patogenezinde çok önemli yer tutmaktadır. Özellikle Diabetes Mellitus'da glikozillenme sonucunda aksamaya uğrayan anti-oksidatif sistem LDL kolesterolün daha kolay ve yüksek miktarlarda oksitlenmesine ve sonuçta tip 2 diyabetiklerde kardiyovasküler mortalitenin artışına ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesine sebep olmaktadır. Çalışmalar endojen oluşan bilirubin molekülünün efektif bir şekilde peroksil köklerini hızlı bir şekilde temizlediği gösterilmiştir. LDL gibi lipoproteinlerin ve lipidlerin oksidasyonunu baskılamaktadır(11). Böylece endojen bilirubin plak formasyonunu ve ardından gelen aterosklerozisi engelleyebileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada amacımız polikliniklerimize Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla başvuran hastaların verilerini analiz ederek serum bilirubin seviyesinin diyabetik nefropatideki rolü ve koruyucu olup olmadığını göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

Tanımı ve Tarihçesi:

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda, etkisinde veya her ikisinde bozukluğun sebep olduğu ve sonuçta hiperglisemi ile seyreden fakat aminoasit ve yağ metabolizması da dahil olmak üzere birçok sistemi etkileyen metabolik hastalıktır (1).

Dünya literatüründe Eber Papirüsü M.Ö.1500'de yazıldığı ortaya çıkan diyabet semptomlarının tanımlandığı ilk örneklerden en iyisi olarak belirtilmiştir(12). Galen (M.S.130-201), Roma'da, Areteus ise Kapadokya'da çalışmış, Roma tarihinde iki Yunanlı doktor olarak hastalığı daha iyi bir şekilde değerlendirmişlerdir. Arateus, dökümanlarının bir kısmı günümüze değin gelebildiği ve eski literatüre ait bazı tanımlamaları yaptığı için desteklenmiştir. 'Sifon' anlamına gelen diyabet terimini . 'Akut ve Kronik hastalıklar' isimli eserinde doku ve kemiklerin idrar içine akışını anlatmak için kullanmıştır(13). Doktor, anatomist ve Oxford Üniversitesi'nde doğal felsefe profesörü olan Thomas Willis 1674 yılında diyabetli hastaların idrarını tadına bakarak tatlı olduğunu keşfetti. Oysaki M.Ö.400 yılında Hindistan'da Susruta tarafından eski bir Hindu dökümanında yazılan, diyabetik sendrom tatlı idrarla tarif edilmişti. Matthew Donson 1776 yılında İngiltere'de diyabetli kişilerin idrarla birlikte glikozuda attıklarını gösterdi. İdrarı kuruyana kadar kaynattıktan sonra arda kalan kalıntının kahverengi şeker görüntüsünde ve tadında kristalize madde olduğunu belirtti(14-16). Thomas Cawley 1788 yılında diyabetik bir hastanın otopsisinde büzüşmüş ve içinde taşlar olan bir pankreası rapor etmiştir. İnsan diyabetiyle pankreas arasındaki ilişkiyi ilk dile getiren referans olmuştur(17). Frederick, John Macleod, Charles Best ve kimyager J.B.Collip, 1921 ve 1922 yılları boyunca terapötik olarak bir insülinin tüm kriterlerine ulaşmışlardır. İnsan diyabeti tedavisi için kullanılan ilk insülin formu böylece üretilmiş olarak diyabetin pankreas etiyojisi açıklanmıştı(18). Sülfonilüre ajanlarının1955 yılında bulunması ile beraber insülin korkusu olan hastalar için bir tedavi seçeneği oldu. 1980'li yıllarda biguanid, alfa-glikozidaz inhibitörleri yaygın

kullanılmaya başlandı. 1990 'lı yıllarda Tiazolidindionlar, 2005'li yıllarda ise GLP-1 analogları ve DPP-IV inhibitörleri tanıtıldı.

Epidemiyoloji:

Tip 2 DM prevalansını 2000'li yılların başında iyi verisi olan ülkelerin verilerine dayandırarak toplumlara göre değişkenlik göstermesine göre %7-8 olarak açıklamıştı. DSÖ aynı zamanda DM'in insidans hızını da göz önüne alarak 2025 yılında Tip 2 DM prevalansının iki katına çıkmasını beklenmektedir (2, 3). Aynı veriler Türkiye'de yapılan ve diyabet prevalansına bakılan TURDEP çalışmasında da 1999 yılında dünya ile benzer olarak %6.7 bulunmuştu (4). Fakat gerek tüm dünyada gerekse de ülkemizde 2010 yılında yapılan prevalans çalışmalarında Tip 2 DM'nin beklenenden çok hızlı arttığı görülmüş ve 2025 yılında DSÖ'nün öngördüğü rakamlara 20 yıl daha erken ulaşıldığı ve bu durumun pandemi seviyesinde olduğu kararına varılmıştır. Ülkemizde de 2010 yılında biten TURDEP-2 tarama çalışmasında da prevalans %13.7'ye çıktığı görülmüştür (5). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2007 yılı itibarı ile Dünya'da 246 milyon diyabetli kişinin yaşadığı, bunların % 46'sının orta(40-59)yaş grubunda olduğu ve eğer önlem alınmazsa 2025 yılında diyabetli nüfusun 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir(19).

Tanı kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarında kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir(20).

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşkar DM	BAG(**)	BGT	BAG(**)+BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5	-	-	-	%5.7-6.4

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür.

(**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***) Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

Açlık plazma glukozunun iki kez 126 ve üzerinde olması, (Açlık son 8 saat içinde kalori alınmaması olarak tanımlanmaktadır)

2-75 gr glukoz yüklemesi sonrası 2. saat plazma glukozunun 200 ve üzerinde olması (Test DSÖ'nün tarif ettiği şekilde, 75 gr glukoz eşdeğer suda eritilmiş kuru glukoz çözeltisiyle yapılmalıdır)

3-Klasik hiperglisemi belirtileri (polidipsi, poliüri, kilo kaybı) olan bireyde herhangi bir zamanda kan plazma glukozunun 200 ve üzerinde olması

4- HbA1C değerinin 6,5 ve üzerinde olması. Test NGSP tarafından sertifikalandırılmış ve DCCT tahlillerine standardize edilmiş metod kullanan bir laboratuvar tarafından yapılmalıdır(20).

Prediyabet

Açlık Kan Şekeri değerinin 126 mg/dl'den düşük, ancak 100 mg/dl üzerinde olması (DSÖ bu değeri 110 mg/dl olarak kabul etmektedir) bu kişinin DM hastası olmadığı, ancak Diabetes Mellitus açısından yüksek riskli grupta olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Bu ölçüm değerine 'Bozulmuş Açlık Glukozu' (BAG) ismi verilmiştir. OGTT'de ise 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl'den düşük, ancak 140 mg/dl den yüksek olması 'Bozulmuş Glukoz Toleransı' (BGT) olarak adlandırılmıştır ve bireyi DM açısından yüksek riskli gruba dahil etmektedir. HbA1C değeri için ise DM açısından riskli kabul edilen ölçüm aralığı % 6,5'tan düşük, ancak % 5,7'den yüksek olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda AKŞ, HbA1C ve OGTT 2. saat değerlerine göre DM açısından yüksek riskli kabul edilen bu gruplar genel olarak 'Prediyabet' olarak adlandırılmaktadırlar(21).

Preklinik Diyabet Risk Faktörleri

- Aile öyküsü (1. derece akrabalarda)
- Kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü
- Fazla kilo (Beden Kütle İndeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m²)
- Sedanter yaşam tarzı
- Daha önceden tanımlanmış BGT ve BAG varlığı
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi)
- Trigliserid yüksekliği (≥ 250 mg/dl) ve/veya HDL kolesterol düşüklüğü (≤ 35 mg/dl)
- Gestasyonel diyabet öyküsü
- 4 kg ve üzerinde doğum yapanlar
- Polikistik Over Sendromu (PKOS)
- 45 yaş üstü kişiler

Diyabetes Mellitus Tarama Kriterleri

- Asemptomatik bireylerde prediyabet ve Tip 2 Diyabetes Mellitus'u tanımlamak için bir veya daha fazla risk faktörü olanlar taranmalıdır.
- Risk faktörü olmayanlar 45 yaşında taranmalıdır
- Test normal bulunursa 3 yıllık aralarla tekrar edilmelidir

- Prediyabet ve diyabet tanısı için açlık plazma glukozu veya 2 saatlik OGTT kullanılır
- Prediyabet saptanan hastalarda diğer kardiyovasküler risk faktörleri taranmalıdır.
- Tip 1 Diyabetes Mellitus'a (T1DM) yönelik önleme ve geciktirme girişimleri ile ilgili etkin yöntemlerin olmaması nedeni ile T1DM için tarama önerilmemektedir. Ancak T1DM'li hastaların birinci derecede yakınlarına otoantikör bakılabilir(22).

Sınıflama

ADA ve TEMD tarafından kabul edilen sınıflama(20)

Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 Diyabet

(Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır.)

- A. İmmün Aracılıklı
- B. İdiyopatik

II. Tip 2 Diyabet

(İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)

III. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

(Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)

IV. Diğer spesifik Diyabet tipleri

A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. Kromozom , HNF-4 α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2.Kromozom,KLF 11(MODY7)
- 9.Kromozom,CEL(MODY8)
- 7.Kromozom,PAX4(MODY9)
- 11.Kromozom,INS(MODY10)
- Mitokondriyal DNA

- 11.Kromozom,Neonatal DM(Kir 6.2,ABCC8,KCNJ11 mutasyonu)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma,
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- 1- Atipik anti-psikotikler
- 2- Anti-viral ilaçlar(HIV tedavisi)
- 3- β -adrenerjik agonistler
- 4- Diazoksid

- 5- Fenitoin
- 6- Glukokortikoidler
- 7- α -İnterferon
- 8- Nikotik asit
- 9- Pentamidin
- 10- Proteaz inhibitörleri
- 11- Tiyazid grubu diüretikler
- 12- Tiroid hormonu
- 13- Vacor
- 14- Diğerleri(Post transplant diyabet)

G. İmmun aracılıklı nadir Diabetes Mellitus formları

- Anti-insülin reseptör antikolarları
- Stiff-man sendr.
- Diğerleri

H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)

- 1- Alström sendromu
- 2- Down sendromu
- 3- Friedreich tipi ataksi
- 4- Huntington korea
- 5- Klinefelter sendromu
- 6- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 7- Miyotonik distrofi
- 8- Porfiria
- 9- Prader-Willi sendromu
- 10-Turner sendromu
- 11-Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- 12-Diğerleri

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immun eksiklik virusu, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly rectifying channel J11, INS: İnsülin

Tip 2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus'un yaklaşık olarak % 80-90'ı Tip 2 Diabetes Mellitus'dur. Çoğunlukla genetik ağırlığın belirgin olduğu görülür. Obezlerde ve ileri yaştaki sedanter yaşam süren kişilerde daha fazla görülür. Kronik seyirli ve sinsi gidişlidir. Hipergliseminin kademeli olarak ortaya çıkmasından dolayı Tip 2 Diabetes Mellitus genellikle yıllarca teşhis edilemez ve klinik olarak bulgu vermez. Böylece bu hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişim riski yüksektir. Genellikle aile öyküsü mevcuttur. Patogenezindeki önemli faktörler; Pankreas beta hücre insulin salgısının bozulması, insulin direnci ve karaciğer glukoz üretiminin artmasıdır. Hiperglisemi saptanınca, hemen hemen tüm Tip 2 diyabet hastaları defektif insülin salınımı ve sekresyonu gösterirler. Tip 2 Diabetes Mellitus klasik mendeliyan iletim göstermeyerek ailesel belirgin yatkınlık gösterir(23).

İnsülin direnci, normal biyolojik yanıtın ekzojen veya endojen insüline karşı bozulmasıdır. Karaciğer, kas ve yağ dokusu insülinin hedef dokularıdır. İnsülin hepatik glikoz üretimini karaciğerde glukoneogenezi, glikojenolizi inhibe ederek baskılar. Glukozun enerji kaynağı olarak depolanmasını kas ve yağ dokusuna alarak sağlar. Plazma serbest yağ asitleri obezlerde artmıştır. Plazma serbest yağ asitlerindeki artış iskelet kası ve karaciğerde doza bağımlı olarak insülin direncini artırmaktadır. Genetiği yatkın kişilerde obeziteye bağlı olarak yükselen serbest yağ asitleri tip 2 diyabeti oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet ve obezite ilişkisinin olduğu çalışmalarda intraabdominal adipoz dokunun lipolitik aktivitesinin yüksek ve insülin etkisine dirençli olduğundan lipoprotein lipaz aktivitesinin az olduğu ve bununla birlikte portal dolaşım içine artan serbest yağ asitleri verilmesi gözlenmiştir. Serbest yağ asitlerinin artışı glukoz alım, glikoliz inhibisyonu ve glikojen sentezine yol açar. Serbest yağ asitleri yaklaşık 6 saat süre ile insülin salgılanmasını uyarmakta fakat, 24-48 saat sonra insülin salgısını inhibe etmektedir. Bununla beraber insülin salınım dalgalanmalarıyla insüline karşı periferik duyarsızlığın gelişmesi engellenmektedir. Serbest yağ asitlerinin akut insülin salınım etkileri böylece gelişmektedir. Glukotoksisite ve lipotoksisite beta hücre salgı yetmezliğini artırmaktadır(24-26).

Komplikasyonları

Diabetes Mellitus'un komplikasyonları genel olarak akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir.

Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları:

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

Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları:

1- Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2-Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları:

Diyabette yıllar geçtikçe kronik komplikasyonlar gelişmektedir. Diabetes Mellitus hastalığında farklı dönemlerinde birtakım patolojik değişimler olur. Genellikle vasküler sistemi içermesine rağmen sinir, deri ve lens gibi organlarda da oluşan değişimler olur. Diyabetik vasküler komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar özellikle aterosklerozun hızlanmış bir formudur. Bununla beraber diyabetik hastalarda miyokardiyal enfarktüs, inme ve periferik gangrenlerin insidansı artmıştır. Mikrovasküler komplikasyonlar kapiller ve prekapiller arteriyoller gibi en küçük kan damarlarının hastalığıyla ilişkili olup kapiller bazal membranının kalınlaşmasıyla oluşmaktadır. Mikrovasküler hastalıklar retinada diyabetik retinopatiye, böbreklerde ise diyabetik nefropatiye neden olur. Vasküler komplikasyonlar için dört ana mekanizma ileri sürülmüştür: 1) Artmış poliyol yolağı, 2) Artmış hücre içi ileri glikasyon son ürünü (AGE) oluşumu, 3) Proteinkinaz C aktivasyonu, 4) Artmış hekzosamin yolağı

Mitokondri tarafından aşırı üretilen süperoksitlerin bu dört yolla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Yüksek glukoz; glikoliz ve trikarboksilik asit döngüsünde substrat akışının artmasına neden olmakta ve böylece mitokondrinin iç zarında potansiyel farkın artmasına ve elektron taşıma zinciriyle süperoksit oluşumunu arttırmaktadır. Hücre içi glukoz artışı, polyol yolağını da aktive etmekte ve hem hücre içi hem de dışı AGE'lerin oluşumunda esas başlatıcı olay gerçekleşmektedir(27).

Diyabetik Nefropati

Diabetes mellitus'un en ciddi komplikasyonlarından ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) en sık neden günümüzde diyabetik nefropatidir. Ülkemizde hemodiyalize başlayan hastalarda diyabetik nefropati sıklığı % 32.5 dir. Diyalizdeki ve diyalize yeni başlayan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği en sık nedeni diyabetik nefropatidir(28). Diyalize gereksinim olan diyabetik hastalarda diğer nedenle böbrek yetmezliği gelişen hastalara göre daha fazla vasküler ve enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlar gelişir. Diyabetik nefropatili diyaliz olan ve diyabetik olmayan gruplar karşılaştırıldıklarında bunların 5 yıllık mortaliteleri %15, 1yıllık mortaliteleri % 22 daha yüksektir(29).

Tip 2 diyabetes mellitusun epidemik bir şekilde güngeçtikçe artış göstermesi, yeni ilaçların tedavisinde kullanıma girmesi ve yaşam süresinin giderek uzaması SDBY'ğinin artışında önemli faktördür. ABD'de bugün yaklaşık 400.000 kişiye diyaliz tedavisi uygulanmakta, 2010 yılında bu rakamın 500.000'na ve 2018 yılında ise bir milyon kişiye ulaşması tahmin edilmektedir. İnsüline bağımlı diyabetes mellitus'ta hastaların %30-50'sinde, insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitusta hastaların %10-20' sinde nefropati gelişir. Tip 2 diyabetli hastalarda toplum çalışmalarında nefropati prevalansının tanı anında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 dır(30-32).

Diyabetik Nefropatinin Patogenezi:

Hiperglisemiyle beraber metabolik hasar diyabetik nefropati gelişmesinde rol oynayan en önemli faktörlerdendir. Hiperglisemi reaktif oksijen ürünlerinin artmasına; nikotinamid dinükleotid(fosfat)formunun NAD(P)H azalmasına; diaçilgliserolün de novo sentezine yol açan polioliol yolunun aktivasyonuna; artmış protein kinaz C aktivitesi (PKC); Heksoamine yolunda değişikliğe; ve nonenzimatik protein glikolizasyonu (advanced glycation end-products:AGEs-

ileri glikolizasyon son ürünleri) bunların tümünün diğer mikrovasküler gibi diyabetik nefropatinin gelişmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Glikozun hücre içine girişinin insülden bağımsız olduğu dokularda aldoz redüktaz ile redüklenebilecek bol miktarda glikoz bulunmakta ve böylece sorbitol konsantrasyonunun artmasına ve/veya intrasellüler miyoinozitol konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Bu değişiklikler hücrel osmoregülasyonda bozukluk yaparak diyabetik komplikasyonlara katkı yapabilmektedir(33). Diyabetlilerde glomerüler filtrasyon hızında artma(GFH) vardır. Bu efferent arteriolün afferent arteriole göre orantısız bir şekilde daha fazla daralmasına bağlı olarak oluşmaktadır. Bu glomerül içindeki hemodinamik ve yapısal değişiklikler diyabetik renal değişikliklerin oluşmasında ve ilerlemesinde rol oynamaktadır. Deney hayvanlarındaki çalışmalarda diyabetik nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde çok sayıdaki sitokinlerin, hormonların ve hücre içi sinyal yollarının, bilhassa transformin büyüme faktörü (TGF-B),konnektif doku büyüme faktörü, anjotensin II, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) endotelin, prostaglandinler ve nitrik oksit rolü olduğu gösterilmektedir. Diyabetik nefropati poligenik bir hastalık gibi durmaktadır. Diyabetik nefropatinin ortaya çıkması ve ilerlemesinde (mikroalbüminüri evresinden SDBY'gidiş) modifiye edici genlerin rolü öne sürülmüştür. Diyabette endotele fonksiyon bozukluğu mevcuttur ve bu durum bozulmuş vasküler nitrik oksit sentezi ile ilişkilendirilmektedir. Genetik analiz çalışmaları, endotelial nitrik oksit sentaz polimorfizmleri ile nefropati arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir(33,34,62,63).

Klinik Özellikleri ve Seyri

Diyabetik böbrek hastalıkları yıllarla beraber gelişir. Tip 2 diyabette böbrek hastalıklarının taranması hastalığın süresi tam olarak bilinemediğinden tanı ile birlikte başlanmalıdır. Diyabetik böbrek hastalığının bilinen en erken bulgusu idrarda çok küçük miktarda albümin varlığı yani mikroalbüminüri olarak isimlendirilmiştir. Mikroalbüminüri 24 saatlik süre içinde toplanan idrarda 30-300 mg kadar albümin atılmasıdır. İdrarla atılan albümin miktarı 24 saat içinde 300 mg dan daha fazla olduğunda bu durum proteinüri veya aşikar nefropati olarak adlandırılır.

Erken dönem diyabetik nefropati mikroalbüminüri olarak isimlendirilmiştir. Mikroalbüminüri bir böbrek hastalığını göstermekle beraber tedavi edilmesi gerekmektedir. Ayrıca mikroalbüminürik vakaların tümünde aşikar proteinüri ve böbrek yetersizliğine dönüşmediğide göz önünde bulundurulmalıdır. Mikroalbüminürisi olan her hastanın ciddi böbrek hastalığına ilerlemesini önlemek amacıyla tedavi edilmesi önerilmektedir. Hastalar yıllık olarak idrarlarında albümin varlığı açısından tahlil edilmelidirler. 24 saatlik idrarda hastanın örnek toplamadaki uyumsuzluğu ve tam olarak örnek toplayamaması gibi olasılıkları içerdiğinden spot idrarda bakılan albümin/kreatinin oranının kullanımı daha değerlidir. Diyabetik nefropatinin tanısı koymada renal biyopsiye nadiren gerek duyulmaktadır. Diyabetik hastada renal biyopsi böbrek hastalığının diyabet dışında bir hastalığa bağlı olabileceği düşünülürse yapılır(35,36,63).

Her iki bobreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomeruler filtrat miktarına glomeruler filtrasyon hızı denir Normal bir erkekte bu değer yaklaşık 125 ml/dk/1,73 m², kadında ise 95 ml/dk/1,73m². Günde üretilen glomeruler filtrat miktarı yaklaşık %99'undan fazlası reabsorbe edilir ve geri kalanı idrar olarak atılır. Glomerüler filtrasyon değerinin ölçümü, böbrek yetersizliği derecesinin saptanması, ilaç dozunun ayarlanması, kronik diyaliz tedavisine başlangıç zamanının ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından önemlidir. Cockcroft Gault formülü ile tahmini kreatinin klerensi klinikte, plazma kreatinin değerlerinden idrar ölçümü gerekmeden kreatinin klerensinin hızlı bir şekilde tahmini faydalıdır. Kreatinin yaşla, kas kitlesinin azalması ile azalır. Bu durumda kreatinin ekskresyonunun tahmini için birkaç formül türetilmiştir. En sık kullanılan formül Cockcroft ve Gault'tur. Glomerüler filtrasyon değeri (GFR) Cockcroft-Gault: $[(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık(kg)}] / [72 \times \text{serum kreatinin}]$ çıkan sonuç kadınlarda 0.85 ile çarpılarak hesaplanır(66).

Tedavi ve Korunma

Çok sayıda yapılan çalışmalar sıkı kan glukozu kontrolünün diyabetik nefropatili tip 2 diyabetli hastalarda, mikroalbüminüri gelişme riskini azaltarak böbrek fonksiyonları için yararlı olduğunu göstermiştir. Geniş tabanlı UKPDS çalışmasında konvansiyonel tedavi grubundaki hastaların ortalama HbA1c

değeri %7,9 iken, yoğun tedavi alan grubun ortalama HbA1c değeri % 7 idi. Yoğun tedavi edilen grubun mikroalbüminüri gelişme riskindeki azalma % 11 idi(37, 38). Hipertansiyon ve nefropati riski süreklilik gösterir. Böylece hipertansif olan tüm diyabetik hastalar, hatta yüksek kan basıncına sahip olan diyabetik hastalar yüksek risk kategorisindedir. Kan basıncı sıkı kontrolünün primer önlemede oldukça etkin olduğunun gösterilmesi WHO ve Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin hedef kan basıncının 130/80 mm/Hg'dan az olması gerektiği şeklinde önerilerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. JNC-VII toplantısında ise 125/75 mmHg'dan da düşük seviyelerin hedeflenmesi gerektiği öne sürülmüştür(39).

Hem kan basıncını düşüren hemde proteinüriyi azaltan antihipertansif ajanlar ACE inhibitörlerini, anjiyotensin reseptör blokerlerini, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerini ve beta blokerleri içerir. ACE inhibitörleri diyabetik nefropatinin en temel özelliği kapiller vasokonstriksiyona müdahale eder ve kan basıncını kontrol eden etkisini aşan tarzda böbrek koruyucu etki sağlar. Diyetin glisemik kontrolü iyileştirmesi özelliği ile nefropatide rolü bulunmaktadır. Düşük proteinli diyetin diyabetik nefropatinin ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir. Protein alımı artışı GFR yi ve glomerüler hidrostatik basıncı artırır. Diyetle protein miktarı azaltılarak bu basıncın azaltılması böbrekler için koruyucudur(40, 41).

Bilirubin ve Metabolizması

Dolaşımdaki eritrositler, ortalama 120 gün sonra özellikle karaciğer ve dalaktaki retiküloendotelial (RE) sistem tarafından alınır ve yıkılırlar. Erişkin bir insanda yaklaşık fizyolojik koşullar içerisinde her saat 1-2.10 8 alyuvar yıkılır. Ortalama 70 kg'lık bir insan bir günde yaklaşık 6 g hemoglobini dönüşüme uğratar. Hemoglobin vücutta yıkıldığında globin ve aminoasit bileşenlerine yıkılırken hem'in demiri, tekrar demir havuzuna girer. Hem'in demirsiz porfirin kısmı ise karaciğer, dalak ve kemik iliğinde yıkıma uğrar(42,43). İnsanlarda günde 250-300 mg civarında oluşan bilirubin % 80-85 kadarı retiküloendotelial sistemde parçalanan yaşlı eritrositlerden kaynaklanmakta geri kalan yaklaşık %15'i de eritroid dokudaki olgunlaşmamış eritrositlerin ve sitokromların yıkımından gelir(44). Hem yıkımındaki ilk basamak retiküloendotelial (RE)

hücrelerdeki mikrozomal hem oksijenaz sistemi tarafından katalizlenir. NADPH ve O₂ varlığında enzim iki pirok halkası arasındaki metenil köprüsüne hidroksil grubu ekler, ve böylece ferröz demir iyonu Fe⁺² 'e okside olur. Biliverdin ferrik demir iyonu ve karbon monoksit açığa çıkmasıyla oluşur. Suda çözünen ve yeşil renkli bir bileşik olan biliverdin memeli olmayan omurgalılarda hem katabolizmasının son ürünüdür. Memelilerde ise biliverdin, NADPH kullanan bir enzim olan biliverdin redüktaz tarafından kırmızı-kavuniçi renkli bilirubine çevrilmektedir. Bir gram hemoglobinin 35 mg bilirubin verdiği hesaplanmıştır. Bilirubinün iki önemli özelliğinden biri suda çözünmemesi diğeri ise sarı renkli olmasıdır. Bilirubin ve türevlerine safra pigmentleri adı verilir. Bilirubin plazmada çok az çözünür, bu nedenle karaciğere nonkovalan olarak albümine bağlı olarak taşınır. Bilirubin taşıyıcı albüminden ayrılır, hücre içi proteine, özellikle ligandine bağlandığı hepatosit içine girer. Hepatosit içinde iki molekül glukuronik asid eklenmesi ile bilirubinün çözünürlüğü arttırılır. Bilirubin diglukuronid safra kanalikülüne ve oradan da safraya konsantrasyon farkına karşı yani aktif transport ile atılır. Unkonjuge bilirubin normalde safraya atılmaz. İnsanlarda safraya atılan bilirubin hemen tamamı konjuge haldedir. Bilirubin diglukuronid barsakta bakteriler aracılığı ile hidrolize edilir, indirgenir ve renksiz bir bileşik olan ürobilinojen meydana gelir. Ürobilinojenin çoğu barsak bakterileri tarafından feçese tipik kahverengi rengini veren sterkobiline okside olur. Fakat, ürobilinojenin bir kısmı barsakta geri emilir, portal dolaşıma geçer. Bu ürobilinojenin bir kısmı karaciğer tarafından alınır ve tekrar safraya atılır. Buna enterohepatik ürobilinojen döngüsü adı verilir. Kalan ürobilinojen kan yolu ile böbreklere taşınır. Burada, idrara tipik rengini veren, sarı ürobiline dönüştürülür ve atılır(42-47).

Bilirubin ve Antioksidan Savunma

Atom yapısı, bir çekirdek ve çevresinde bulunan elektronlardan oluşmaktadır. Enerji düzeylerine göre belirli bir düzende yerleşen elektronlar, orbital adı verilen yörüngelerde hareket etmektedirler. Serbest radikal, oksidan molekül veya en reaktif oksijen türleri, atomik veya moleküler yapılarında eşlenmemiş tek elektron içeren ve bu nedenle reaktif özellik taşıyan moleküllerdir. Hücresel yapıları etkileyerek serbest radikaller hücre hasarına yol

açmaktadır. Serbest radikallerin hücredeki etkileri sonucu pek çok hastalığın oluşabildiği düşünülmektedir. Hastalıkların primer nedeni olabilen serbest radikal hasarı, komplikasyonların artmasına veya diğer etkenlerle oluşan hücre hasarını artırmaktadır. Oksidatif stres, örneğin ROS ve selüler antioksidan savunma sistemleri arasındaki bir dengesizlik, glikoz metabolizmasının değişikliklerinden kaynaklanabilir. Oksidatif stres ve takibinde doku hasarı sonucunda kronik hastalıklar ve hücre ölümü meydana gelmektedir. Farklı yapılan çalışmalarda olsa bile Tip 2 Diabetes Mellitus etyolojisinde oksidatif stres önemli rol oynar. Hücrelerde oksidatif hasarı yok eden, önleyen veya kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar adı verilmektedir. Antioksidan moleküller doğal antioksidanlar ve ilaçlar olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal antioksidanlarda enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri diye ikiye ayrılır. Bilirubin enzimatik olmayan bir antioksidandır. Son yıllarda serbest reaktif elektronları nötralize etme yetenekleri ve hücreleri toksik hasardan korumaları nedeniyle antioksidanlara verilen önem artmıştır. Oksidatif stres diyabetin komplikasyonları tarafından etkilenen organlarda görülmüştür. Oksidatif strese karşı oluşumların hayvan modellerinde organ hasarını önlediği gösterilmiştir. Örneğin süperoksit dismutazın aşırı ekspresyonu olan transgenik fareler streptozotosinle uyarılmış diyabetin renal komplikasyonlarından korunmuştur. Antioksidanlarla diyabetik rodentlerin uzun dönem tedavisinin retina, böbrek ve periferik sinirlerde komplikasyonların gelişiminde faydalı etkileri olmuştur(48-52,64,65).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya 2009 – 2012 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Dahiliye, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Diyabet ve Obezite polikliniklerine Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla başvuran hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu süre içerisinde başvuran biyokimyasal değerleri, spot idrar mikroalbumin, kreatinin değerleri, sonuçları olan 505 diyabetik hastanın dosya kayıtları incelendi. Çalışma protokolü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (27.02.2013 tarih ve 2013/06-04 sayılı karar numarası ile).

3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Akut veya kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, transaminaz değerleri normalin üst sınırından yüksek(AST normal ; 5-40 U/L; ALT normal; 5-41 U/L) olanlar, karaciğer fonksiyon testlerinde (albumin, protrombin zamanı, total bilirubin) bozukluğu olan, sistemik diğer hastalıkları olan, antikoagülan kullanımı, malabsorbsiyon sendromu tanısı olan hastalar ile tetkikleri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların kreatinin klirensleri yaş ve ağırlık içeren formüllerle hesaplanmıştır. Glomerüler filtrasyon değeri (GFR) Cockcroft-Gault: $[(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık(kg)}] / [72 \times \text{serum kreatinin}]$ çıkan sonuç kadınlarda 0.85 ile çarpılarak hesaplandı(66). Hastaların dosyalarındaki ürik asit, bilirubin, TSH, BUN, kreatinin, glukoz, albumin, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, hemogram, HbA1c, spot idrarda mikroalbumin, kreatinin, boy, kilo, cinsiyet, diyabet yılı ve yaşları kayıt edildi. Mikroalbuminüri araştırılması için, sabah spot idrar örneklerinde albumin/kreatinin oranı değerlerine ulaşıldı. Spot idrarda albumin/kreatinin oranı <30 µg/mg olan hastalar normoalbuminüri ve spot idrarda albumin/kreatinin oranı 30-300 µg/mg olan hastalar mikroalbuminüri olarak kabul edildi. Hastaların kiloları ayakkabısız ve üzerlerinde bir kilogramdan daha fazla ağırlık oluşturan kıyafetleri çıkarılarak, boy ölçümünde ise ayakkabıları çıkarılarak ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığı/boy² (kg/m² cinsinden) formülü ile hesaplandı.

3.3.Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Çalışmada elde edilen biyokimyasal veriler (AKş, Ürik asit, Bilirubin, TSH, BUN, Kreatinin, Albümin, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserit) ROCHE COBAS 6000 modüler cihazı ile standart yöntemlerle, hemogram verileri için BECKMAN COULTER LH 780 cihazı, HbA1c verisi için ise HPLC yöntemi ile ARKRAY ADAMS A1C HA-8160 cihazı kullanılmıştır.

3.4.İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 19.0 kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uymayan durumlarda Mann-Whitney U uyan durumlarda Unpaired T-Test kullanıldı.Tüm grup ve alt gruplarda Regresyon analizi sonuçlar ± standart sapma yapıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. Çalışmada $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 262 kadın, 243 erkek olmak üzere toplam 505 Tip 2 diyabet hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $57,7 \pm 9,7$ yıl olarak bulundu (minimum: 32, maksimum 78). Hastaların diabetes mellitus süresi ortalama olarak $8,1 \pm 7,5$ yıl idi. Ortalama HbA1c ise $\% 7,8 \pm 1,9$ ve BKİ $30,2 \pm 5,1$ (kg/m²) olarak saptandı. Hastaların lipid profili değerlendirildiğinde ortalama T.Kolesterol seviyesi $196,3 \pm 43,2$ (mg/dl), ortalama trigliserit seviyesi $158 \pm 95,5$ (mg/dl), ortalama HDL-Kolesterol seviyesi $47,9 \pm 15,1$ (mg/dl) ortalama LDL-Kolesterol seviyesi $120,4 \pm 32,9$ (mg/dl) idi. Hastaların demografik verileri ve metabolik parametreleri tablo 2 verilmiştir. Hastaların transaminaz değerleri incelendiğinde ortalama ALT seviyesi $26,5 \pm 18,1$ (IU/L) ortalama AST seviyesi $20,3 \pm 9,2$ (IU/L) ortalama ALP seviyesi $120,1 \pm 17,5$ (IU/L) ortalama GGT seviyesi $23,1 \pm 11$ (IU/L) idi. Ortalama total bilirubin seviyesi $0,83 \pm 0,25$ (0,09-1,3) (mg/dl) ortalama direkt bilirubin seviyesi $0,42 \pm 0,18$ (0,01-0,9) (mg/dl) ortalama TSH seviyesi $1,9 \pm 2,1$ (IU/mL) ortalama serum kreatinin seviyesi $0,8 \pm 0,3$ (mg/dl) idi. Karaciğer testleri ve böbrek fonksiyon test sonuçları tablo 3 de verilmiştir. Ortalama eGFR düzeyi $116,7 \pm 44,4$ ortalama mikroalbuminüri ($\mu\text{g}/\text{mg}$) düzeyi $34,5 \pm 57,3$. Ortalama sistolik kan basıncı (mmHg) ölçümü $128,7 \pm 22,4$ ortalama diastolik kan basıncı (mmHg) ölçümü $83,1 \pm 11,4$ mikroalbuminürisi olanlar $\%28$ ve olmayanlar $\%72$, hipertansiyonu olanlar $\%27$ ve hipertansiyonu olmayanlar $\%73$ kısmı oluşturmaktadır. Test sonuçları tablo 4 de verilmiştir. Serum total bilirubin değerleri ile yaş, serum kreatinin, potasyum, albümin, trigliserid, BUN, kreatinin klirensi, mikroalbuminüri, HDL kolesterol, LDL kolesterol, HbA1c değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde total bilirubin değerlerinin yaş, serum kreatinin, potasyum, albümin, trigliserid, BUN, mikroalbuminüri ile negatif korelasyon gösterdiği ve kreatinin klirensi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Total bilirubin düzeyleri ile serum total kolesterol ve HbA1c seviyesi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır. Tablo 5 de total bilirubin ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon değerleri gösterilmiştir. Bu korelasyon sonuçları neticesinde yalnızca serum kreatinin ve mikroalbuminüri ile korelasyon katsayısı (r) $> 0,33$ anlamlı olarak saptanmıştır. Diğer saptanan

korelasyonlar ise $(r) < 0.33$ zayıf korelasyon olarak değerlendirilmiştir. Total bilirubin, mikroalbuminüri arasındaki negatif korelasyon için $p < 0,0001$

$r = -0.36$ olarak saptanmıştır. Şekil 1’de mikroalbuminüri ve total bilirubin arasındaki korelasyon grafisi gösterilmiştir. Mikroalbuminüri ile benzer şekilde diğer bir anlamlı korelasyonda serum bilirubin ile serum kreatinin arasındaki korelasyondur ($p < 0,0001$ $r = -0.38$). Serum bilirubin ve serum kreatinin arasındaki korelasyon grafiği şekil 2 de gösterilmiştir. Diğer bir anlamlı korelasyonda eGFR seviyesi ile serum bilirubin arasındaki korelasyondur ($p=0,04$ $r=0,13$). Serum bilirubin ve eGFR arasındaki korelasyon grafiği şekil 3 ‘de gösterilmiştir. Hastalar total bilirubin düzeyleri en alttan en üst değere doğru dört % grubuna ayrılarak incelendiklerinde

1. Grup, %0-25 Total bilirubin seviyesi 0-0,32(mg/dl) arasında olanlar,
2. Grup, %25-50 Total bilirubin seviyesi 0,33-0,64 (mg/dl) arasında olanlar,
3. Grup, %50-75 Total bilirubin seviyesi 0,65-0,96 (mg/dl) arasında olanlar,
4. Grup, %75-100 Total bilirubin seviyesi 0,96 (mg/dl) üzerindeki seviyelere ayrılarak incelendiklerinde mikroalbuminüri seviyeleri değerlendirildiğinde bilirubin değerleri en düşük 0-0,32 mg/dl arasındaki 1. Grup olanlar mikroalbuminüri seviyesi en yüksek idi. Bu değerler mikroalbuminüri seviyeleri artmaya başladıkça azalmaktaydı. Düşük bilirubinli grup ile yüksek bilirubin seviyeleri grup arasındaki mikroalbuminüri seviyesiyle arasındaki farklılık anlamlıydı ($p < 0,0001$). Total bilirubin seviyesi grupları ile mikroalbuminüri seviyesi şekil 4 de verilmiştir. Hastalar mikroalbuminüri olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldıklarında 144 hastada mikroalbuminüri saptanırken, 361 hastada mikroalbuminüri saptanmadı. Mikroalbuminürisi olan ve olmayanlar gruplarda akş, serum kreatinin, BUN, LDL kolesterol, HbA1c, eGFR, diyabet yılı, sistolik kan basıncı, total bilirubin, direkt bilirubin seviyeleri karşılaştırıldığında mikroalbuminürisi pozitif olan grupta sistolik kan basıncı hariç diğer verilerin hepsi yüksek, eGFR ise daha düşüktü. Bulgular tablo 6 da gösterilmiştir. Mikroalbuminüri seviyesine etki eden risk faktörleri bağımsız olarak değerlendirildiğinde HbA1c, DM yılı, LDL, total bilirubin seviyeleride HbA1c bağımsız bağımsız olarak mikroalbumin seviyelerini etkilemekteydi. Şekil 5’de gösterilmektedir. Mikroalbuminüri gelişiminde risk faktörü olan HbA1c ve LDL kolesterol seviyeleri normal olan hastaları alıp değerlendirdiğimizde

mikroalbuminürisi olan ve olmayan diyabetik hastaların HbA1c ve LDL kolesterol düzeyleri normal gruplar alıp kıyaslandığında (HbA1c seviyesi < %7 ve LDL kolesterol seviyesi < 100) Her iki grup arasında total bilirubin ve direk bilirubin seviyeleri mikroalbuminürisi olan grupta halen düşük bulunmuştur. Tablo 7' de gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda mikroalbuminüriyi test etmek için yapılan roc analizinde, total bilirubin seviyesinin <0,93 olması, % 89 sensitivite ve % 55 spesifite ile mikroalbuminüri olduğunu saptamaktadır. ROC grafiği Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 2: Tüm grubun demografik veriler ve metabolik parametre sonuçları

Cinsiyet (E/K) (n/%)	243 (%48,1) / 262 (%51,9)
Yaş (yıl)	57,7 ± 9,7
Diabet Süresi (Yıl)	8,1 ± 7,5
BKİ (kg/m ²)	30,2 ± 5,1
HbA1c (%)	7,8 ± 1,9
T. Kolesterol (mg/dl)	196,3 ± 43,2
Trigliserit (mg/dl)	158 ± 95,5
HDL-Kolesterol (mg/dl)	47,9 ± 15,1
LDL-Kolesterol (mg/dl)	120,4 ± 32,9

Tablo 3: Karaciğer ve Böbrek fonksiyonu test sonuçları

ALT (IU/L)	26,5 ± 18,1
AST (IU/L)	20,3 ± 9,2
ALP (IU/L)	120,1 ± 17,5
GGT (IU/L)	23,1 ± 11
T. Bilirubin (mg/dl)	0,83 ± 0,25 (0,09-1,3)
D. Bilirubin (mg/dl)	0,42 ± 0,18 (0,01-0,9)
TSH	1,9 ± 2,1
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,3

TABLO 4: Mikroalbuminüri, GFR, Kan basıncı ve HT sonuçları

eGFR	116,7 ± 44,4
Mikroalbuminüri (µg/mg)	34,5 ± 57,3
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	128,7 ± 22,4
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	83,1 ± 11,4
Mikroalbuminüri (+/-)	%28 / %72
HT (+ / -)	%27 / %73

Tablo 5: Tüm grubun serum total bilirubin konsantrasyonu ile değişkenlerin korelasyon analizi

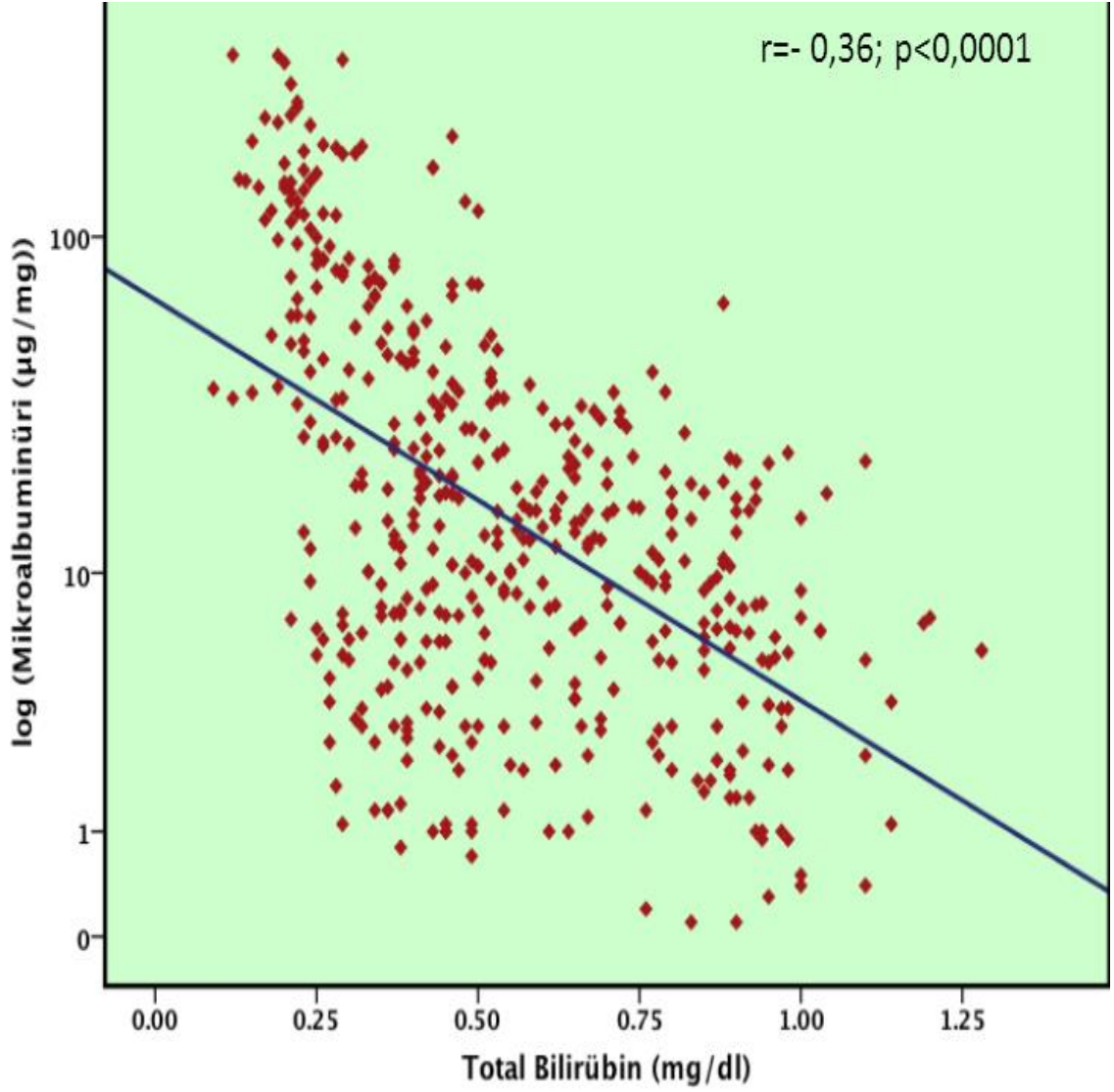
	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş	- 0,095	0,034
Serum Kreatinin	- 0,38	< 0,0001
Serum Potasyum	- 0,12	0,008
Serum Albumin	- 0,098	0,033
Serum Trigliserit	- 0,11	0,021
Serum BUN	- 0,18	0,001
Kreatinin Klirensi	0,13	0,04
Mikroalbuminüri	- 0,36	<0,0001
HDL-Kolesterol	0,08	A.D
LDL-Kolesterol	- 0,07	A.D
HbA1c	- 0,074	A.D

Tablo 6: Mikroalbuminüri olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

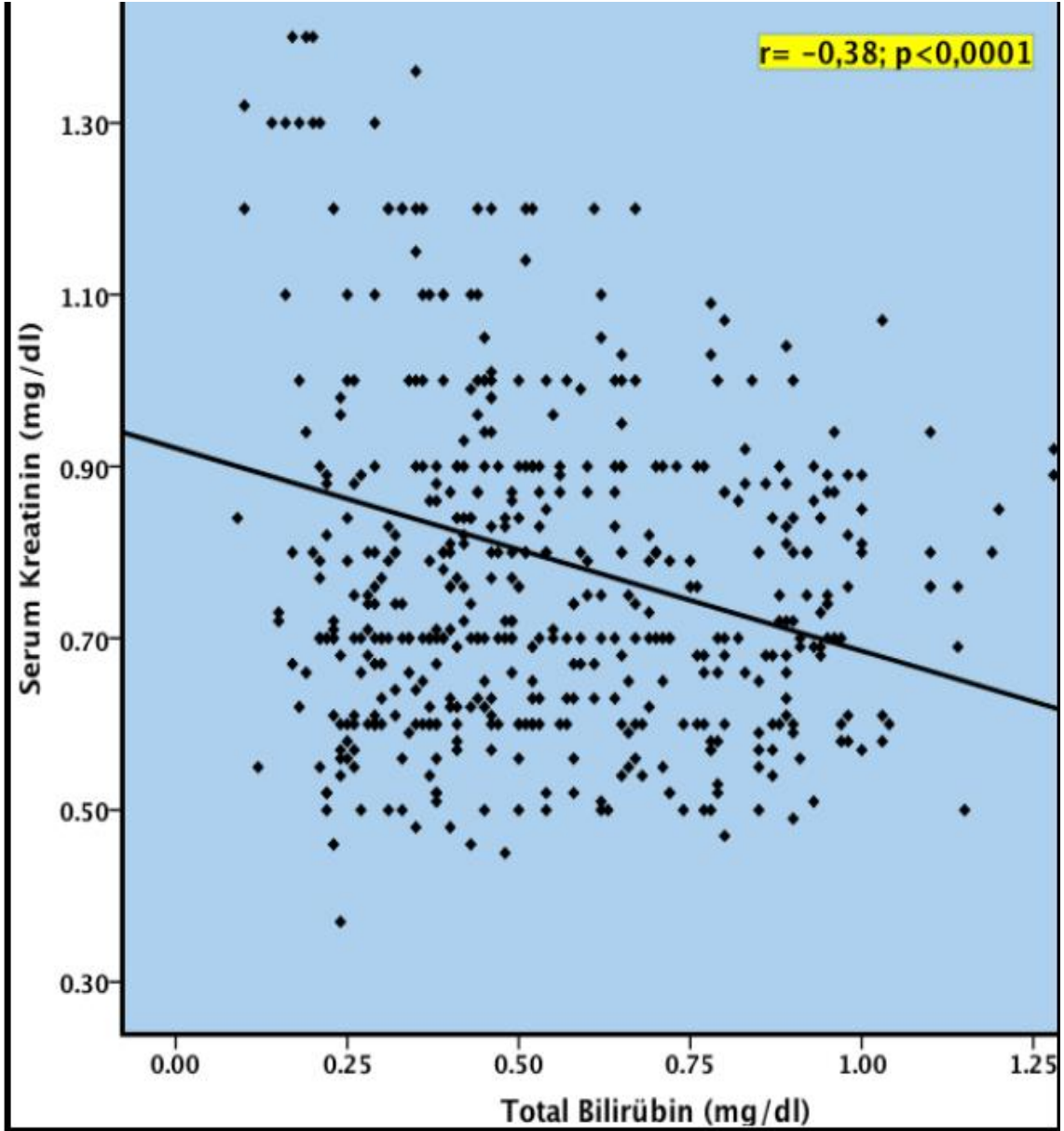
	Mikroalbuminüri (+) (n=144)	Mikroalbuminüri (-) (n=361)	<i>p</i>
AKŞ (mg/dl)	162,7 ± 57,5	150,3 ± 51,7	0,020
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,89 ± 0,38	0,75 ± 0,16	<0,0001
BUN (mg/dl)	33,9 ± 15,8	28,4 ± 10,2	<0,0001
LDL-Kolesterol (mg/dl)	124,2 ± 37,3	118,4 ± 29,9	0,002
HbA1c (%)	8,1 ± 1,9	7,7 ± 1,9	0,008
Mikroalbuminüri (µg/mg)	94,9 ± 69,1	10,1 ± 7,6	<0,0001
eGFR	110,76 ± 32,1	121,3 ± 40,2	0,001
DM süresi (yıl)	9,5 ± 8,1	7,6 ± 7,2	<0,0001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	126,4 ± 12,3	125,7 ± 11,2	A.D
T. Bilirubin (mg/dl)	0,32 ± 0,15	0,62 ± 0,23	<0,0001
D. Bilirubin (mg/dl)	0,18 ± 0,9	0,29 ± 0,2	<0,0001

Tablo 7: HbA1C < %7 ve LDL seviyesi <100 (mg/dl) olan Mikroalbuminürisi olan ve olmayan gruplar

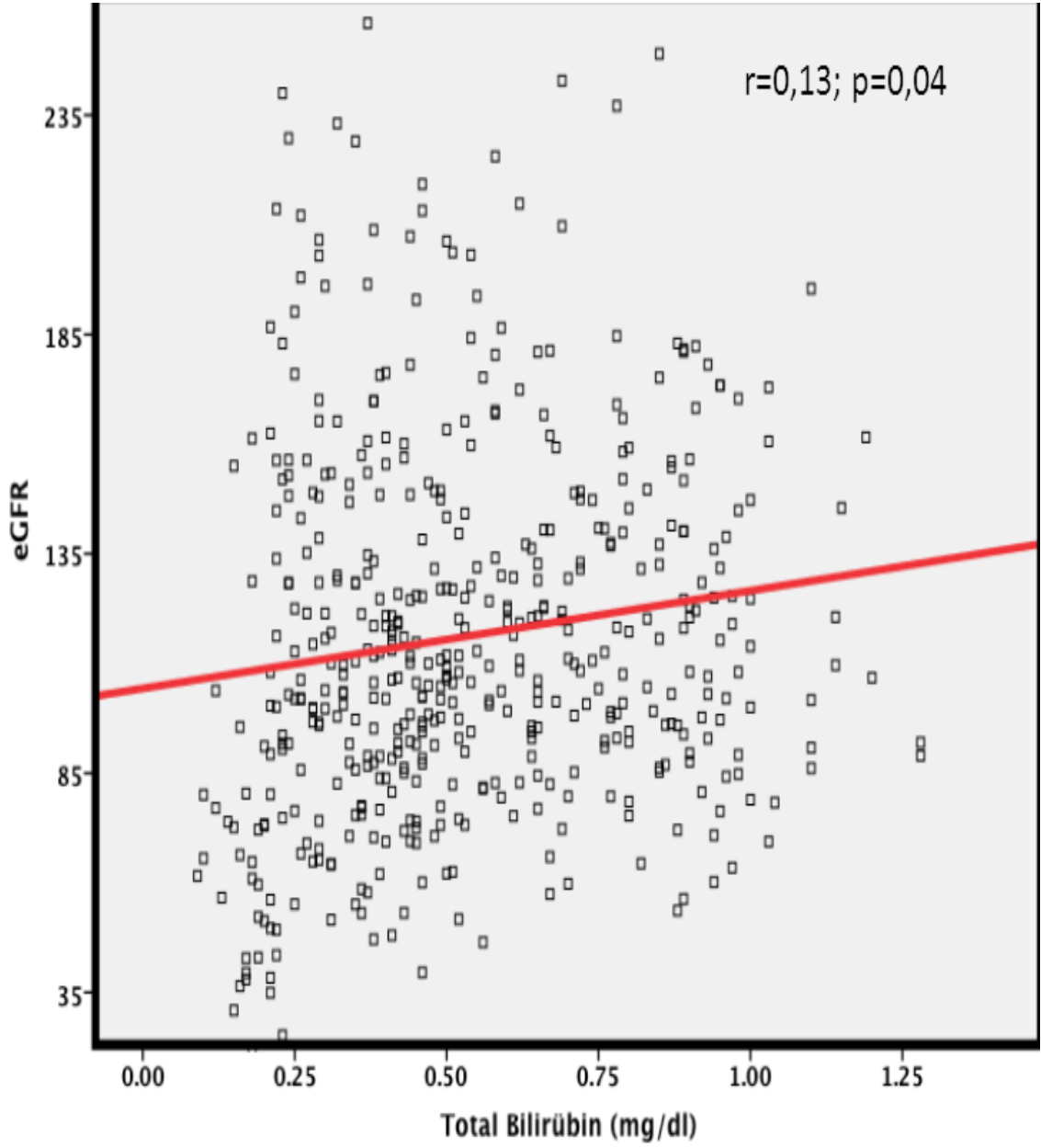
	Mikroalbuminüri (+) (n=20)	Mikroalbuminüri (-) (n=55)	<i>p</i>
AKŞ (mg/dl)	124,5 ± 24,7	120,9 ± 26,5	A.D
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,48	0,75 ± 0,16	<0,0001
BUN (mg/dl)	33,9 ± 15,8	28,4 ± 10,2	<0,0001
LDL-Kolesterol (mg/dl)	80,2 ± 18,3	82,4 ± 12,9	A.D
HbA1c (%)	6,2 ± 4,2	6,1 ± 4,3	A.D
Mikroalbuminüri (µg/mg)	81,8 ± 47,13	9,7 ± 7,7	<0,0001
eGFR	110,76 ± 22,1	112,3 ± 38,2	A.D
DM süresi (yıl)	7,4 ± 8,1	6,9 ± 7,2	A.D
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	126,4 ± 12,3	125,7 ± 11,2	A.D
T. Bilirubin (mg/dl)	0,33 ± 0,18	0,60 ± 0,21	<0,0001
D. Bilirubin (mg/dl)	0,19 ± 0,1	0,28 ± 0,1	0,01



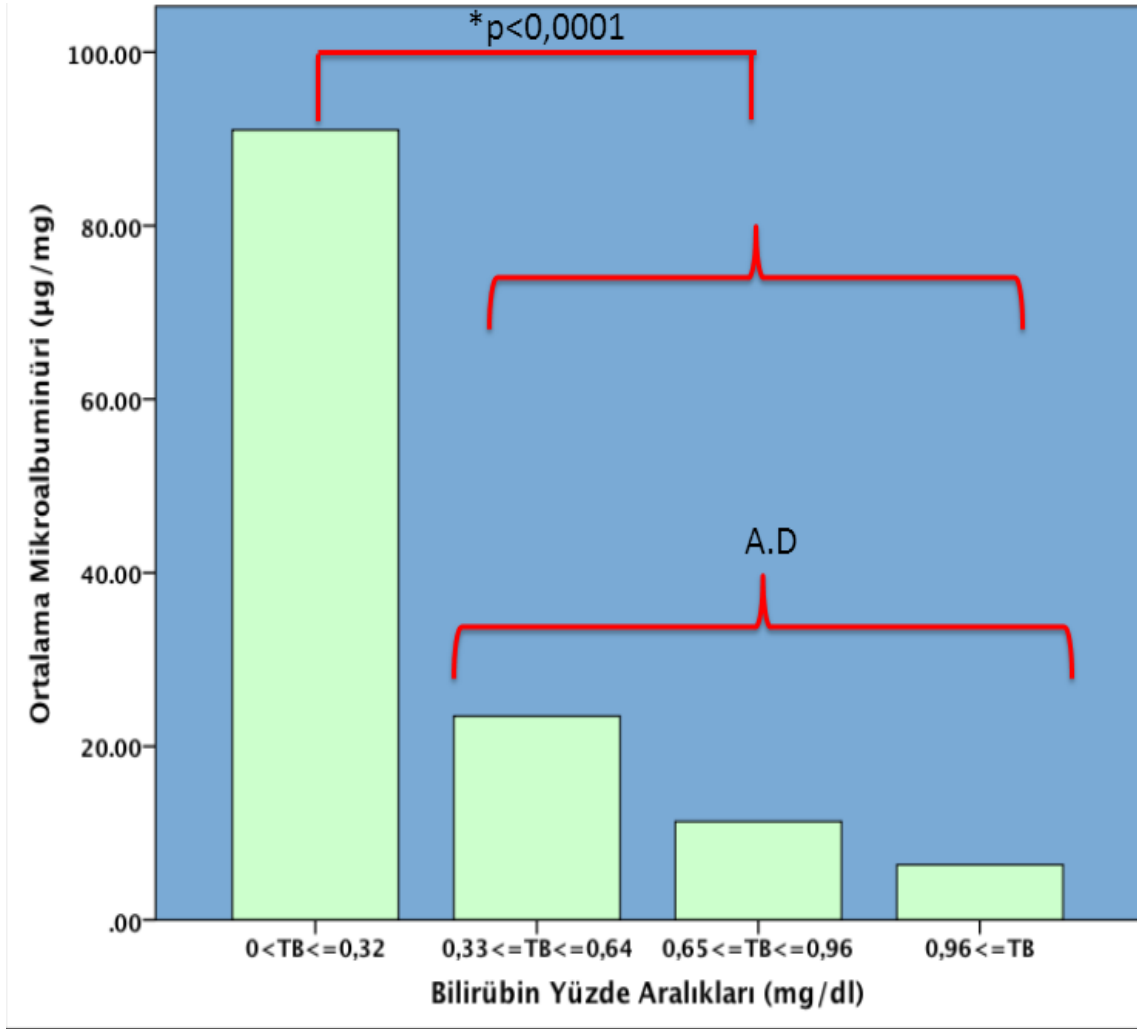
Şekil 1: Tüm diyabetik grup içerisinde mikroalbuminüri ile total bilirubin arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 2 :Serum total bilirubin ve serum kreatinin arasındaki korelasyon grafisi



Şekil 3: Serum bilirubin ve eGFR arasındaki korelasyon grafisi



Şekil 4:Total bilirubin seviyesi grupları ile mikroalbuminüri seviyesi

$$\text{Mikroalbumin yükselmesi} = 9,4 + \text{HbA1c} \times 3,2$$

		Coefficients ^a					
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound
1	(Constant)	9.470	10.314		.918	.359	-10.799
	HBA1C	3.233	1.280	.117	2.526	.012	.718
2	(Constant)	63.131	13.490		4.680	.000	36.620
	HBA1C	1.792	1.141	.065	1.571	.117	-.450
	DM.YIL	.540	.296	.076	1.822	.069	-.042
	LDL	.072	.071	.042	1.017	.310	-.067
	TotalBilirubin	-101.985	8.741	-.477	-11.667	.000	-119.163

		Coefficients ^a					
Model		95.0% Confidence Interval for B	Correlations			Collinearity Statistics	
		Upper Bound	Zero-order	Partial	Part	Tolerance	VIF
1	(Constant)	29.740					
	HBA1C	5.749	.117	.117	.117	1.000	1.000
2	(Constant)	89.641					
	HBA1C	4.035	.117	.074	.064	.960	1.041
	DM.YIL	1.122	.104	.085	.074	.951	1.051
	LDL	.211	.076	.048	.041	.967	1.034
	TotalBilirubin	-84.807	-.489	-.481	-.474	.986	1.014

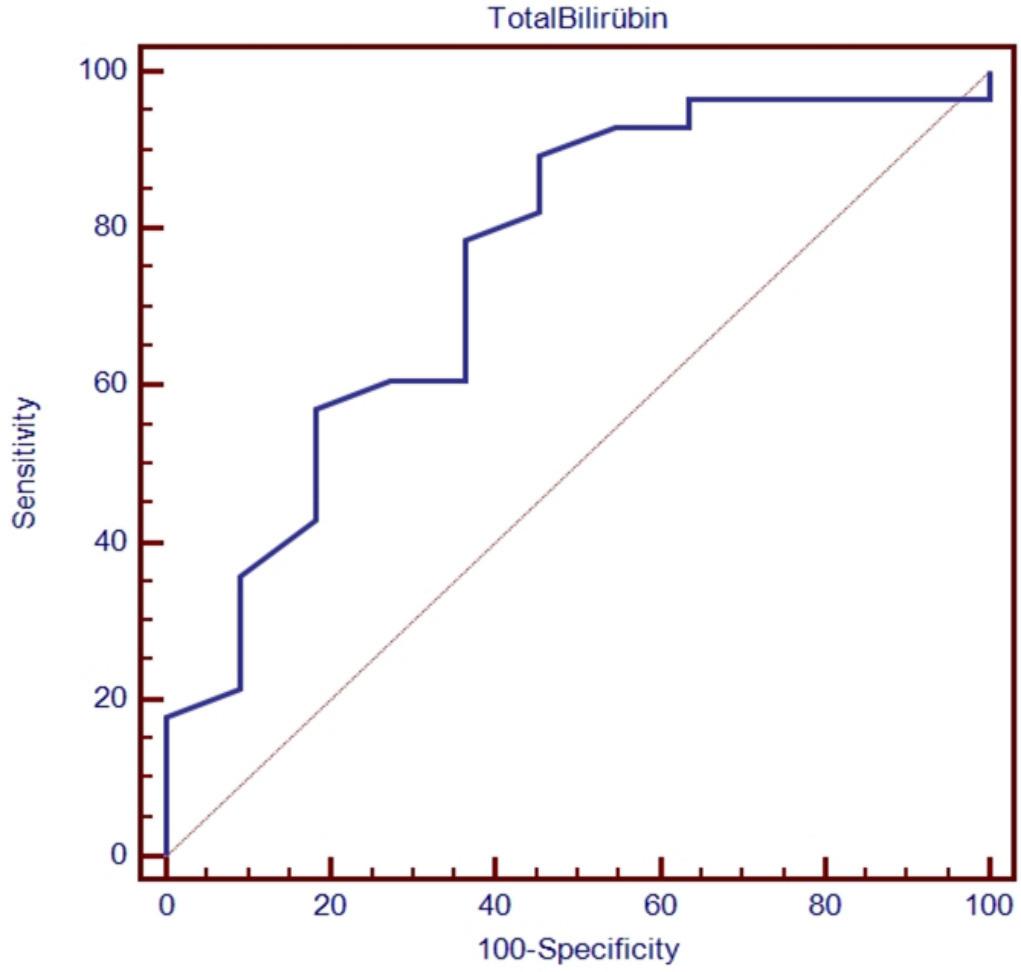
a. Dependent Variable: Mikroalbuminüri

$$\text{Mikroalbumin yükselmesi} = 63,1 + (\text{HbA1c} \times 1,7) + (\text{DM Süresi} \times 0,5) + (\text{LDL} \times 0,07) + (-101 \times \text{Total Bilirubin})$$

B değerleri bize tüm diğer tahmin değerlerinin etkisi sabit tutulduğunda her tahmin değişkeninin bağımlı değişkeni (Mikroalbuminüri) ne derece etkilediğini gösterir

Şekil 5: Tüm grup içerisinde mikroalbumin seviyelerini etkileyen majör risk faktörlerinden HbA1c, DM yılı ve LDL ile total bilirubin seviyesi ile regresyon analizi

Kriter	Sensitivite	%95 CI	Spesifite	%95 CI
$\leq 0,93$	%89	72-97,7	%55	24-83



Şekil 6: Mikroalbuminüri varlığında total bilirubin seviyesinin tanı koyduruculuk seviyesi

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 2 Diabetes Mellitus, epidemik bir şekilde gün geçtikçe artış göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tip 2 DM prevalansını 2000'li yılların başında iyi verisi olan ülkelerin verilerine dayandırarak toplumlara göre değişkenlik göstermesine göre %7-8 olarak açıklamıştır. DSÖ aynı zamanda DM'in insidans hızını da göz önüne alarak 2025 yılında Tip 2 DM prevalansının iki katına çıkmasını beklemektedir. Aynı veriler Türkiye'de yapılan ve diyabet prevalansına bakılan TURDEP çalışmasında da 1999 yılında dünya ile benzer olarak % 6.7 bulunmuştu. Fakat gerek tüm dünyada gerekse de ülkemizde 2010 yılında yapılan prevalans çalışmalarında Tip 2 DM'nin beklenenden çok hızlı arttığı görülmüş ve 2025 yılında DSÖ'nün öngördüğü rakamlara 20 yıl daha erken ulaşıldığı ve bu durumun pandemi seviyesinde olduğu kararına varılmıştır. Ülkemizde de 2010 yılında biten TURDEP-2 tarama çalışmasında da prevalans %13.7'ye çıktığı görülmüştür (2-5). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2007 yılı itibarı ile Dünya'da 246 milyon diyabetli kişinin yaşadığı, bunların % 46'sının orta(40-59)yaş grubunda olduğu ve eğer önlem alınmazsa 2025 yılında diyabetli nüfusun 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir(19). Diabetes Mellitus görülme sıklığının bu kadar artmış olması hem hastalarımızın morbidite ve mortalitesini belirgin artırmakta hem de ülke sağlık harcamalarında ciddi boyutta artışlara sebep olmaktadır. Tip 2 DM prevalansındaki bu artış beraberinde diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarındaki artışta beraberinde getirmiştir. Bu mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde diyabetik nefropati ise retinopati ve nöropati'ye göre diyabetik hastanın yaşam kalitesini ve esas önemlisi süresini bozduğu ve kısalttığı için diğerlerinden daha çekinilen bir komplikasyondur. Son dönem böbrek yetmezliğine en sık neden günümüzde diyabetik nefropatidir. Ülkemizde hemodiyalize başlayan hastalarda diyabetik nefropati sıklığı % 32.5 dir(28). Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde özellikle hipergliseminin yarattığı doku hasarı ön plandadır.

Oksidatif stres ve takibinde doku hasarı sonucunda kronik hastalıklar ve hücre ölümü meydana gelmektedir. Farklı yapılan çalışmalarda olsa bile Tip 2 Diabetes Mellitus etyolojisinde oksidatif stres önemli rol oynar. Oksidatif stres,

reaktif oksijen türlerindeki artış ve savunma sistemlerindeki yetersizlik nedeniyle vücuttaki antioksidan dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Hücrelerde oksidatif hasarı yok eden, önleyen veya kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmakta ve antioksidanlar adı verilmektedir. Bilirubin ilk keşfedildiği yıllardan yakın geçmiş zamana kadar vücutta oluşan atık ve toksik maddeler olduğu düşünülmüştür. Yakın geçmişte yapılan çalışmalar bilirubinin sadece atık bir madde olmadığı, fizyolojik yollarla oluşan güçlü bir antioksidan olduğu görülmüştür. İlk olarak 1937 de Najib-Farah tarafından bilirubinin bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Bernhard'ın 1950 deki yaptığı çalışmalarından beri bilirubinin antioksidan ve sitoprotektan olarak bilinmektedir(53).

Çalışmamızda Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda total bilirubin ile mikroalbumin düzeyleri ve kreatin klirensleri ile arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık. Total bilirubin seviyeleri mikroalbuminüri olmayanlarda daha yüksek olduğunu saptadık. Buna ek olarak serum bilirubinin tek başına mikroalbuminüriyi engelleyici etkisi olduğunu risk faktörlerinden bağımsız olarak saptadık. Çalışmamızın diğer bir sonucuda HbA1c ve LDL seviyesi normal olan diyabetik hastalarda total bilirubin seviyesinin mikroalbuminüri olanlarda daha düşük, mikroalbuminüri olmayanlarda daha yüksek olduğudur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte bilirubinin antioksidan rolü üzerinde durulmuştur. Hiperglisemik ortamda oluşan serbest oksijen radikallerinin endotel hasarına ve vasküler komplikasyonlara yol açması sebebiyle bu komplikasyonların engellenmesinde antioksidan etkili ilaçların ve enzimlerin öneminin artmasına neden olmaktadır(60,61). Özellikle diyabetik nefropati gelişiminde oksidatif sistemlerin etkili olduğu iddaa edilmektedir. Shao ve arkadaşlarının Tip 2 DM hastalarında oksidan ve antioksidan düzeyleri ile mikroalbuminüri seviyeleri arasındaki ilişkiyi içeren çalışmasında çeşitli oksidatif stres belirteçlerinin Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda nefropatinin erken evresinde arttığını göstermişlerdir(54). Diyabetik nefropatinin erken göstergesi olan mikroalbuminüri hastalarda yapılan başka bir çalışmada malonildialdehid (MDA), pentosidine gibi oksidatif stres belirteçlerinin Tip 2 DM' li ve mikroalbuminüri bulunan vakalarda daha yüksek olarak bulunmuştur(55). Mikroalbuminüri ve oksidatif stres arasındaki ilişki bilinmesine rağmen, doğal bir

antioksidan olan total bilirubin ve diyabetik nefropati arasındaki ilişki yeterince bilinmemektedir. G.Targher ve arkadaşlarının 13184 kişide yapılan retrospektif çalışmasında erişkin popülasyonda serum total bilirubin konsantrasyonunun artışının eGFR azalması ve albuminüri artışıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmanın alt gruplarında diyabetik hastalarda GFR ve albüminürinin total bilirubin konsantrasyonlarıyla herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır(56). Bununla birlikte mikroalbuminüri ve total bilirubin arasında diyabetik hastalarda ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Seung Seok Han ve arkadaşlarının Kore'de büyük bir kohortta yapmış oldukları çalışmada yüksek bilirubin seviyelerinin DM ve Diyabetik nefropati prevalansı azalmasıyla belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir(53). Ho Sik Shin ve arkadaşlarının buna benzer şekilde proteinüri ile bilirubin seviyeleri arasında negatif ilişki olduğunu saptamışlardır(59). Lian-Yu Lin ve arkadaşlarının 4723 çocuk ve adolesanda yaptıkları çalışmada iskemik kalp hastalığına karşı koruyucu etkisini göstermişlerdir. Ayrıca bilirubin, ateroskleroz oluşumundaki birden çok basamağı inhibe eden potansiyel bir antioksidan ve sitoprotektan olduğu ve düşük bilirubin düzeylerinin, karotis intima ve media kalınlığında, periferik arter hastalığında artma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(67).

Bizim çalışmamızda Diabetes Mellitus hastalarında mikroalbuminüri ile total bilirubin değerleri arasında negatif ilişki olduğunu bulduk. Bilirubin değerleri arttıkça mikroalbumin değerleri azalmakta idi. Bilirubin bu artışının diyabetik nefropatide mikroalbuminüriyi engelleyici etkisi olduğunu saptadık. Fujii ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperbilirubineminin konjenital formu olan Gilbert sendromlu diyabetik hastalarda böbrek hastalıkları dahil vasküler komplikasyonların prevalansını belirgin olarak düşük bulmuşlar ve böylece diyabetik nefropatide bilirubinün faydalı etkileri olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bilirubin ve biliverdinin diyabetik nefropatiye karşı koruyucu olabileceğini ve diyabetik nefropati için yeni antioksidan tedavilere yol açabileceğini göstermişlerdir(57).

Total bilirubin seviyeleri antioksidan etkilerinin mikroalbuminüriyi ve nefropatiyi önleyici etkilerinin yanı sıra total bilirubin kan şekeri regülasyonunda etkinliği bildirilmektedir. Seong-Woo Choi ve arkadaşlarının Kore'de 1275 tip 2 diyabetli hastadan 690 kişinin alındığı bir çalışmada T.bilirubin seviyesi arttıkça

HbA1c seviyesinin anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir(58). Keizo Ohnaka ve arkadaşlarının 2004 – 2007 yılları arasında Japonyada yaptığı 12949 kişinin katıldığı ve 12400 kişinin alındığı anket çalışmasında 907 tip 2 diyabetik hastada bilirubin seviyesi arttıkça, DM ve Hba1c azalmasıyla ters ilişki içinde olduğunu göstermişlerdir(69). Pramil ve arkadaşlarının ABD’de 1999-2006 yıllarını kapsayan toplum verilerinin olduğu 15 876 kişiyi içeren bir çalışmada T.bilirubin seviyesi yüksekliği ile diabetes mellitus insidansında düşüklükle ilişkili olduğunu ve total bilirubin seviyesi yüksekliğinin koroner arter hastalığı ve periferik damar hastalığına karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir(68). Onat ve arkadaşlarının ülkemizde yetişkinlerde yaptığı başka bir çalışmada bilirubin düzeylerinin insülin direnci, obeziteyle ters anlamlı ilişkisi ve metabolik sendromla ilişkisi olmadığını göstermişlerdir(70). Bizim çalışmamızda ise total bilirubin seviyeleri ile kan şekeri ve HbA1c arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda total bilirubin seviyelerinin Diabetes Mellituslu hastalarda mikroalbüminüriyi engelleyebileceği etkisi olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

- 1.American Diabetes, A., Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2013. 36 Suppl 1: p. S67-74.
- 2.KING, H., R.E. AUBERT, AND W.H. HERMAN, Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care, 1998. 21(9): p. 1414-31.
- 3.KING, H. AND M. REWERS, Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes Care, 1993. 16(1): p. 157-77
- 4.SATMAN, I., ET AL., Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care, 2002. 25(9): p. 1551-6.
- 5.SATMAN, I., ET AL., A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. Diabetes Res Clin Pract, 2012. 98(1): p. 75-82.
- 6.KLAUSEN, K., ET AL., Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation, 2004. 110(1): p. 32-5.
- 7.GARG, J.P. AND G.L. BAKRIS, Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. Vasc Med, 2002. 7(1): p. 35-43.
- 8.STOCKER, R., Induction of haem oxygenase as a defence against oxidative stress. Free Radic Res Commun, 1990. 9(2): p. 101-12.
- 9.ABRAHAM, N.G. AND A. KAPPAS, Heme oxygenase and the cardiovascular renal system. Free Radic Biol Med, 2005. 39(1): p. 1-25.
- 10.MORITA, T., Heme oxygenase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. 25(9): p. 1786-95.
- 11.STOCKER, R., et al., Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science, 1987. 235(4792): p. 1043-6.
12. SHAFRİR E. History and perspective of diabetes illustrated by postage stamps. Freund Publishing House Ltd, 1999
13. PORTER R . The greatest benefit to mankind, a medical history of humanity. New York : WW Norton, 1997:71.

14. WILLIS T. *Pharmaceutica rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore*. 2 vols. London, 1674-1675.
15. SCHADEWALDT H. The history of diabetes mellitus. In: Van Englehardt D, ed. *Diabetes, its medical and cultural history*. Berlin: Springer Verlag, 1987 :43-100.
16. DOBSON M. Experiments and observations on the urine in diabetes. In: *Medical observations and inquiries by a society of physicians in London*, Bd. 5, London, 1776:S,298-316
17. CAWLEY T. A singular case of diabetes, consisting entirely in the quality of the urine; with an inquiry into the different theories of that disease. *London Med J* 1788;9:286-308
18. BANTING FG, BEST CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;7:251-266.
19. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 3rd ed. Brussels:International Diabetes Federation Publ.:2006
20. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu*. 5. Baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti; 2011
21. Standards of medical care in diabetes-2011 (editorial). *Diab Care* 2011; 34 (1).
22. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi İstanbul Portakal Basım Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti 2011 s.18
23. *Cecil Textbook of Medicine*, Ünal S(editör), 23.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. 2011;1748-1760
24. YKİ-JAERVİNEN H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford:Blackwell Science; 2003. Ch.22.p.22.1-22.19
25. WİLDİNGJPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford:Blackwell Science; 2003.Ch.14.p.14.1-14.17.
26. BANERJİ MA, LEBOWİTZ J, CHAIKEN RL, GORDON D, KRAL JG, LEBOWİTZ HL. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997;273:E425-32.

- 27- Lange Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji Çev.Editörü Metin Arslan 2009 8.baskı Ayrıntı Basımevi Ankara s:725-734
- 28- Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey 2008.
- 29- American Diabetes Association. (2003) diabetic nephropathy, Diabetes Care 26(Suppl 1):94-98.
- 30-KOVESDY CP, SHARMA K, KALANTAR-ZADEH K, Glycemic control in diabetic CKD patients: Where do we stand? Am J Kidney Dis. 2008; 52(4):766-777.
- 31-TASCONA DJ, MORTON AR, TOFFELMIRE EB, Holland DC, Iliescu EA, Adequacy of glycemic control in hemodialysis patients with diabetes. Diabetes Care 2006; 29(10):2247-2251.
- 32-İBRAHİM HAA, VORA JP. Diabetic nephropathy. Bailliere's Clin Endoc Metab 1999; 13:239-64.
- 33- Joslin's Diabetes Mellitus Türkçe çevirisi, V. Yumuk, 14. baskı, İstanbul Medikal yayıncılık , 2008. s:853-862
- 34- Goldman –Ausllo-Ünal cecil medicine 23 .baskı Ayrıntı basımevi Ankara 2011 s887-891
- 35-SCHWAB SJ, DUNN, FL, FEINGLOS, MN. Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis. Diabetes Care 1992; 15:1581-1584
- 36-American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2003; 26 suppl 1:s94-98
- 37-OHKUBO Y, KISHIKAWA H, ARAKI E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28:103
- 38-UK Prospective Diabetes Study 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; 352:837-853
- 39- CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure

- Education Program Coordinating Committee.Comment in: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560-72.
- 40- WEİDMANN P, BOEHLEN LM, de Courten M.Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. Nephrol Dial Transplant 1993;8:582-584
- 41-LEWİS EJ, HUNSİCKER LG,BAİN RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-1462
- 42-Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden Biyokimya çeviri editörü Doç. Dr. Engin Ulukaya Nobel kitabeveleri 3.baskı 2007 s 280-281
- 43-Harper Biyokimya Çeviri Editörleri Nurten Dikmen, Tuncay Özgünen Nobel tıp kitabeveleri 2004 s:367-369
- 44-Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı Editör Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU 2.Baskı Konya 2002 İnci Ofset s:102-104
- 45-İnsan Biyokimyası Editörler Prof.Dr.Taner Onat,Prof Dr.Kaya Emerk,Prof.Dr.Eser Y.Sözmen Palme Yayıncılık 2.baskı Ankara 2006 s:163-167
- 46-Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım Çeviri Editörü Nilgün Altan 6.Baskıdan Çeviri Ankara Palme yayıncılık 2000 s:92-93
- 47-Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler Çeviri Editörü Prof.Dr.Diler ASLAN Palme Yayıncılık Ankara 2005 s:601-602
- 48-BAYNES JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 1991;40:405-412
- 49-GİUGLIANO D, CERİELLO A, PAOLİSSO G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care 1996;19:257-267
- 50-AUGUSTİN AJ, DİCK HB, KOCH F, et al. Correlation of blood-glucose control with oxidative metabolites in plasma and vitreous body of diabetic patients.EurJOphthalmol2002;12:94-101
- 51-CRAVEN PA, MELHEM MF, PHİLLİPS SL, et al. Overexpression of Cu +2/Zn +2 superoxide dismutase protects against early diabetic glomerular injury in transgenic mice. Diabetes 2001;50:2114-2125
- 52-İnsan Biyokimyası Editörler Prof.Dr.Taner Onat,Prof Dr.Kaya Emerk, Prof.Dr.Eser Y.Sözmen Palme Yayıncılık 2.baskı Ankara 2006 s:749-758

- 53-SEUNG SEOK HAN, KÌ YOUNG NA, DONG-WAN CHAE, YON SU KÌM, SUHNGGWON KÌM AND HO JUN CHÌN 'High Serum Bilirubin Is Associated with the Reduced Risk of Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy' *Tohoku J.Exp. Med.*,2010,221,133-140
- 54-NÌNG SHAO, HONG YU KUANG, NA WANG, XÌN YUAN GAO, MÌNG HAO, WEÌ ZOU, AND HUI QÌNG YÌN 'Relationship between Oxidant/Antioxidant Markers and Severity of Microalbuminuria in the Early Stage of Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients' *Journal of Diabetes Research* volume 2013
- 55-F. PIARULLÌ, G.SARTORE, A.CERIELLO, E.RAGAZZÌ, R.REÌTANO, L.NOLLÌNO, C.COSMA, D.FEDELE A.LAPOLLA. Relationship between glyco-oxidation, antioxidant status and microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*(2009)52:1419-1425
- 56-G.TARGHER,C.BOSWORTH, J.KENDRÌCK, G.SMÌTS, G.LÌPPI, M.CHONCHOL .Relationship of serum bilirubin concentrations to kidney function and albuminuria in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006.*Clin Chem Lab Med.*2009;47(9):1055-62.
- 57-M.FUJÌI, T.INOGUCHÌ, S.SASAKÌ, Y.MAEDA, J.ZHENG, K.KOBAYASHÌ, R.TAKAYANAGÌ 'Bilirubin and biliverdin protect rodents against diabetic nephropathy by downregulating NAD(P)H oxidase.*Kidney Int.*2010 Nov;78(9):905-19
- 58-SEONG-WOO CHOÌ, YOUNG-HOON LEE, SUN-SEOG KWEON, HYE-RÌM SONG,HYE-RAN AHN, JUNG-AE RHEE, JÌN-SU CHOÌ, AND MÌN-HO SHÌN 'Association between Total Bilirubin and Hemoglobin A1c in Korean Type 2 Diabetic Patients' *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1196-1201
- 59-HO SÌK SHÌN, YEON SOON JUNG AND HARK RÌM 'Relationship of serum bilirubin concentration to kidney function and 24-hour urine protein in Korean adults' Shin et al. *BMC Nephrology* 2011, 12:29
- 60-ABRAHAM, N.G., KUSHÌDA, T., MCCLUNG, J. et al., (2003). Heme oxygenase-1 attenuates glucose-mediated cell growth arrest and apoptosis in human microvessel endothelial cells. *Circ.Res.* %19;93, 507-514
- 61-BAYNES, J.W., (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes.* 40, 405-412.

- 62-Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet Editör:Prof.Dr.Metin Özata İstanbul Tıp Kitabevi 2.Baskı 2011 s:601-609
- 63-Diyabet El Kitabı Çeviri Editörü Prof.Dr.Nevin Dinççağ İstanbul Tıp Kitabevi 1. Baskı 2013 s:119-129
- 64- BAYNES JW, THORPE SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes 1999 ; 48: 1-9.
- 65-AYDİN A, ORHAN H, SAYAL A, OZATA M, SAHİN G, İSİMER A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. Clin Biochem 2001 Feb; 34: 65-70.
- 66-COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.)
- 67-LİAN-YU LİNA, HSU-KO KUOA, JUEY-JEN HWANGA, LİNG-PİNG LAİ, FU-TİEN CHİANGA, CHUEN-DEN TSENGA, JİUNN-LEE LİNA Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. Atherosclerosis 203(2009)563-568
- 68- PRAMİL CHERİYATH, VENKATA SUBHASH GORREPATİ, IAN PETERS, VİNOD NOOKALA, MEGAN E MURPHY, NADİNE SROUJİ, DANİEL FİSCHMAN High Total Bilirubin as a Protective Factor for Diabetes Mellitus: An Analysis of NHANES Data From 1999 - 2006 J Clin Med Res 2010;2(5):201-206
- 69- KEİZO OHNAKA, SUMİNORİ KONO, TOYOSHİ INOĞUCHİ, GUANG YİN, MAKİKO MORİTA, MASAHIRO ADACHİ, HİSAYA KAWATE, RYOİCHİ TAKAYANAGİ 'Inverse associations of serum bilirubin with high sensitivity C-reactive protein, glycated hemoglobin, and prevalence of type 2 diabetes in middle-aged and elderly Japanese men and women' Diabetes Research and Clinical Practice 88 (2010) 103 – 110
- 70-DR. ALTAN ONAT, DR. HAKAN ÖZHAN, DR. AHMET KARABULUT, DR. SİNAN ALBAYRAK, DR. GÜNAY CAN, DR. GÜLAY HERGENÇ 'Türk yetişkinlerinde bilirubin düzeyleri insülin direnci ve obezite ile ters ilişki içinde, metabolik sendromla ise ilişkili değil' Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2007;35(1):28-36

