



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK RETİNOPATİDE LRG1, KALLİSTATİN, VEGF, TGF β
DÜZEYLERİNİN KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra KİRİKTİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ

HATAY – 2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK RETİNOPATİDE LRG1, KALLİSTATİN, VEGF, TGF β
DÜZEYLERİNİN KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra KİRİKTİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19U008 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK RETİNOPATİDE LRG1, KALLİSTATİN, VEGF,
TGFβ DÜZEYLERİNİN KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

Dr. Esra KİRİKTİR

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ.....(İmza)
2. Prof. Dr. Muhammet Murat ÇELİK.....(İmza)
3. Prof. Dr. Şebnem AKTARAN.....(İmza)

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	i
IV. TABLO LİSTESİ.....	iv
V. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	v
VI. KISALTMALAR LİSTESİ	vi
VII. TEŞEKKÜR	ix
VIII. ÖZET.....	x
IX. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diabetes Mellitus.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tanı Kriterleri	4
2.1.3. Sınıflama.....	4
2.1.4. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	5
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus	6
2.1.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	7
2.1.7. Spesifik Diyabet Tipleri.....	7
2.1.8. Semptomlar	8
2.1.9. Epidemiyoloji.....	9
2.1.10. Patogenez	9
2.1.11. Komplikasyonlar	12
2.1.12. Akut Komplikasyonlar.....	12
2.1.13. Kronik Komplikasyonlar	15
2.1.14.Tedavi	20

2.1.15. Oral Antidiyabetikler (OAD).....	21
2.1.16. İnsülinler	24
2.2. Diyabetik Retinopati.....	26
2.2.1. Tanım	26
2.2.2. Epidemiyoloji.....	27
2.2.3. Risk faktörleri	28
2.2.4. Patogenez	28
2.2.5. Sınıflandırma	31
2.2.6. Tedavi	33
2.3. Lösinden Zengin Alfa 2 Glikoprotein 1 (LRG1).....	34
2.4. Kallistatin	35
2.5. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	38
2.6. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF β)	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta Populasyonu	42
3.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması.....	42
3.3. Rutin Biyokimyasal Analizler	43
3.4. ELİSA Ölçümleri	43
3.4.1. TGF β 1 Ölçümü.....	43
3.4.2. Kallistatin Ölçümü.....	44
3.4.3. VEGF Ölçümü	44
3.4.4. LRG1 Ölçümü.....	44
3.5. İstatistik Analizleri	44
3.6. Etik ve Hasta Onayı.....	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	57

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZGEÇMİŞ.....	83
9. EK	84



IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması.....	5
Tablo 2. Diyabetik Ketoasidozun Belirti Ve Bulguları.....	13
Tablo 3. Hipoglisemi Sınıflaması.....	15
Tablo 4. Glisemik Kontrol Hedefleri.....	21
Tablo 5. İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri.....	26
Tablo 6. Grupların VKİ Ortalaması.....	46
Tablo 7. Hasta Gruplarında Hipertansiyon, Ek Hastalık, Makula Ödemi, Diyabetik Nöropati.....	47
Tablo 8. Hasta Gruplarında Yaş, DM Süresi.....	47
Tablo 9. DM Süresinin Gruplar Arası İlişkisi.....	48
Tablo 10. Yaş Ortalamasının Gruplar Arası İlişkisi.....	48
Tablo 11. Gruplarda Laboratuvar Parametreleri.....	49
Tablo 12. Diyabetik Hastalar ve Kontrol Grubunda LRG1, Kallistatin, VEGF, TGF β Düzeyler.....	51
Tablo 13. LRG1 Düzeylerinin İkili Gruplarla Karşılaştırılması.....	52
Tablo 14. Kallistatin Düzeylerinin İkili Gruplarla Kıyaslanması.....	53
Tablo 15. VEGF Düzeylerinin İkili Gruplarla İlişkisi.....	54
Tablo 16. TGF β Düzeylerinin İkili Gruplarla İlişkisi.....	55
Tablo 17. DR Olmayan Hastalarda Ek Hastalık ile Anjiyogenik Markerların Karşılatırılması.....	56
Tablo 18. PDR Grubunda Hipertansiyon ile Anjiyogenik Markerların Karşılatırılması.....	57
Tablo 19. NPDR Grubunda Diyabetik Nöropati ile Anjiyogenik Markerların Karşılatırılması.....	57

V. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 1. T2DM’de Hipergliseminin Patofizyolojisi Ve Dolaşımda Artmış Yağ Asitleri.....	10
Şekil 2. Diyabetik Nöropatide Sinir Hasarı Paternleri.....	20
Şekil 3. Diyabetik Retinopati Patofizyolojisi.....	29
Şekil 4. Kallistatinin Angiyogenezde ift Tarflı Rolü.....	37
Şekil 5. LRG1 Düzeylerinin Gruplara Göre Median ve Ortalama Değerleri.....	52
Şekil 6. Kallistatin Düzeylerinin Gruplara Göre Median ve Ortalama Değerleri.....	53
Şekil 7. VEGF Düzeylerinin Gruplara Göre Median ve Ortalama Değerleri.....	54
Şekil 8. TGFβ Düzeylerinin Gruplara Göre Median ve Ortalama Değerleri.....	55
Resim 1. Non Proliferatif Diyabetik Retinopati.....	32
Resim 2. Proliferatif Diyabetik Retinopati.....	32

VI. KISALTMALAR LİSTESİ

AKS	: Akut koroner sendrom
ANGPTL-8	: Anjiyopietin benzeri protein 8
ASKVH	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
APG	: Açlık plazma glukozu
CIMT	: Karotis intima media kalınlığı
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DM	: Diabetes mellitus
DME	: Diyabetik maküla ödemi
DSP	: Distal simetrik polinöropati
DPP4-İ	: Dipeptidilpeptidaz-4 inhibitörleri
DR	: Diyabetik retinopati
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EPC	: Endotel progenitör hücresi
EPO	: Eritropoietin
FFA	: Serbest yağ asidi
GAD	: Glutamik asid dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLN	: Glinid
GLP-1A	: Glucagon like peptid-1 receptor agonists
HbA1c	: Glikozillenmiş hemogloblin A1c
IA-2	: Anti-tirozin fosfataz antikoru
IA-2 β	: Anti-fogrin antikoru
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
IL-8	: İnterlökin-8
İRMA	: İnraretinal mikrovasküler anomaliler
İVH	: İnravitreal hemoraji
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KV	: Kardiyovasküler
LRG1	: Lösinden zengin α - 2 glikoprotein 1
LRG	: Lösinden zengin α - 2 glikoprotein
MA	: Mikroanevrizma
Mİ	: Miyokard infarktüsü
NEFA	: Non ester serbest yağ asidi
NPDR	: Non-proliferatif diyabetik retinopati
NV	: Neovaskularizasyon
OAD	: Oral antidiyabetikler
ODNV	: Optik disk neovaskularizasyonu
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OIR	: Oksijenin indüklediği retinopati
PAD	: Periferik arter hastalığı
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
PEDF	: Pigment epitelium derivated factor
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PPAR- γ	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- γ
RAS	: Renin angiotensin sistemi
RBP4	: Retinol bağlayıcı protein 4

ROS	: Reaktif oksijen türleri
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SGLT-2	: Sodyum glukoz ko-transporter 2
SU	: Sulfonilüre
T1DM	: Tip 1 diabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TGF β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
TNF α	: Tümör nekroz faktörü α
VB	: Venöz boncuklanma
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktör
VKİ	: Vücut kütle indeksi
VTDR	: Vizyon tehdit edici diyabetik retinopati

VII. TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını benden esirgemeyen, meslek hayatımda tıbbi ve sosyal yönden bilgi ve donanımlarımı arttıran, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sayın Müge Özsan Yılmaz'a

Çalışmam boyunca yardımlarını bir an olsun esirgemeyen, çalışmanın kurgulanmasından sonuçlanmasına kadar her aşamada çok büyük emeği olan, kendisine ne zaman danışsam değerli zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle sorularımı yanıtlayan Biyokimya Ana Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sayın Serdar Doğan'a

Uzmanlık eğitimime katkı sağlayan, hastalara özenle ve güncel tıbbi bilgiler ışığında yaklaşmamı sağlayan, üzerimde büyük emekleri olan bütün Saygıdeğer İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen ve hasta toplamamızda katkıları olan Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sayın Ahmet Elbeyli'ye, hasta yoğunluklarına ve yüksek tempolu çalışmalarına rağmen hastaları bana yönlendiren kıymeli asistan arkadaşlarım Dr. Süleyman Koca ve Dr. Kushtarbek Ergashev'e

Tüm hayatım boyunca en büyük sevgi ve desteği vererek beni bugünlere getiren, her konuda yanımda duran, gerek maddi gerekse manevi varlıkları ile huzur bulduğum kıymetli anneme, babama, ağabeylerime ve onların sevgili eşleri ve çocuklarına

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, asistanlık yıllarımı güzel anılara dönüştüren çok kıymetli İç Hastalıkları Bölümü asistan arkadaşlarıma

Çalışmamızın istatistik analizini yapan ve bu konuda büyük bir özveri gösteren, değerli zamanını bize ayıran Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emre Dirican'a

Çalışma kanlarının alınmasında ve saklanmasında yardımcı olan tüm hemşire ve laboratuvar çalışanı arkadaşlarıma

Bu mesleğe olan bakış açımı değiştiren Tıp Fakültesi eğitimim süresince bana destek olan, hayati ve mesleki tecrübeleriyle yolumu açan Saygıdeğer Hocam Nöroloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Taşkın Duman'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra Kiriktir

2020-Hatay

VIII. ÖZET

DİYABETİK RETİNOPATİDE LRG1, KALLİSTATİN, VEGF, TGFβ DÜZEYLERİNİN KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

Amaç: DR diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonudur. Hastalığın patogeneğinde suçlanan faktörler olmasına rağmen kesin nedeni bilinmemektedir, kalıcı tedavisi yoktur. Angiyogenez ile yeni damar oluşumu hastalığın patofizyolojisinde etkili mekanizmalardan biridir. Çalışmamızın amacı diyabetin yaygın komplikasyonu olan DR’de daha önce beraber çalışılmamış anjiyogenez göstergeleri olabilecek LRG1, Kallistatin, VEGF, TGFβ düzeylerinin retinopati evreleri ile ilişkisini incelemektir.

Gereç ve yöntem: DR gelişmemiş 30 diyabetli, 30 NPDR gelişmiş diyabetli, 30 PDR gelişmiş diyabetli ve 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu olmak üzere 120 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerin serumunda LRG1, Kallistatin, VEGF, TGFβ düzeyleri ölçüldü. Elde edilen veriler SPSS 21 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Diyabetik hastalar ve kontrol grubu arasında LRG1, Kallistatin, VEGF, TGFβ düzeylerinde farklılık bulundu ($p=0,001$). LRG1 ortalaması PDR grubunda $470,22 \pm 18,92$ ng/ml, NPDR grubunda $438,74 \pm 33,5$ ng/ml, DR Olmayan diyabetiklerde $408,9 \pm 39,44$ ng/ml ve kontrol grubunda $359,9 \pm 89,78$ ng/ml idi. LRG1 düzeyleri PDR grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük bulundu. Alt grup analizlerinde LRG1 düzeylerinde; PDR-NPDR arasında ($p=0,001$), PDR-DR Olmayan diyabetikler arasında ($p=0,001$), PDR-Kontrol arasında ($p=0,001$), NPDR-Kontrol arasında ($p=0,001$), NPDR-DR Olmayan diyabetikler arasında ($p=0,002$) farklılık saptandı. Kallistatin ortalaması PDR grubunda $608,64 \pm 352,45$ ng/ml, NPDR grubunda $272,21 \pm 240,13$ ng/ml, DR Olmayan diyabetiklerde $284,4 \pm 222,63$ ng/ml ve kontrol grubunda $186,0 \pm 217,71$ ng/ml idi. Kallistatin düzeylerinde PDR grubu ile kontrol, DR Olmayan diyabetikler ve NPDR grupları arasında farklılık saptandı ($p=0,001$). VEGF ortalaması PDR grubunda $378,54 \pm 163,63$ pg/ml, NPDR grubunda $247,43 \pm 95,62$ pg/ml, DR Olmayan diyabetiklerde $252,7 \pm 80,06$ pg/ml ve kontrol grubunda $204,4 \pm 79,83$ pg/ml idi. PDR grubunda VEGF değeri diğer tüm gruplardan yüksekti: PDR-DR Olmayan $p=0,003$, PDR-NPDR $p=0,003$, PDR-Kontrol $p=0,001$. TGFβ ortalaması PDR grubunda $35,28 \pm 14,9$ ng/ml, NPDR grubunda $28,84 \pm 5,7$ ng/ml, DR Olmayan diyabetiklerde $24,66 \pm 9,69$ ng/ml ve kontrol grubunda $22,24 \pm 5,4$ ng/ml idi. TGFβ düzeyleri PDR grubunda, DR Olmayan diyabetikler ve Kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,012$, $p=0,001$). NPDR-Kontrol grubu arasında da farklılık saptandı ($p=0,001$).

Sonuç: Angiyogenezde rol aldığı düşünülen biyomarkerların; LRG1, Kallistatin, VEGF, TGFβ; PDR’de plazma seviyelerinde yükselme görüldü. DR’nin erken teşhisinde ve evrelemede bu markerlar non-invaziv ve ucuz belirteçler olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: DR, PDR, LRG1, Kallistatin, VEGF, TGFβ

IX. ABSTRACT

LRG1, KALLISTATIN, VEGF, TGF β IN DIABETIC RETINOPATHY THE RELATIONSHIP OF THE LEVELS WITH CLINICAL FINDINGS

Purpose: DR is the most common microvascular complication of diabetes. Although there are accused factors in the pathogenesis of the disease, the exact cause is unknown and there is no permanent treatment. New vessel formation with angiogenesis is one of the effective mechanisms in the pathophysiology of the disease. The aim of our study is to examine the relationship between the levels of LRG1, Kallistatin, VEGF, TGF β , which may be indicators of angiogenesis that have not been studied before in DR, which is a common complication of diabetes, with retinopathy stages.

Materials and Methods: 120 people were included in the study, including DR undeveloped 30 diabetic patients, 30 diabetic patients with NPDR, 30 diabetic patients with PDR and control group of 30 healthy volunteers. LRG1, Kallistatin, VEGF, TGF β levels were measured in the serum of all patients and healthy volunteers participating in the study. The data obtained were analyzed using SPSS 21 package program.

Results: There was a difference in LRG1, Kallistatin, VEGF, TGF β levels between diabetic patients and control group ($p=0.001$). LRG1 mean was 470.22 ± 18.92 ng/ml in the PDR group, 438.74 ± 33.5 ng / ml in the NPDR group, 408.9 ± 39.44 ng / ml in the Non-DR diabetics and $359,9 \pm 89.78$ ng/ml in the control group. LRG1 levels were highest in the PDR group and lowest in the control group. In subgroup analysis, there was a difference between LRG1 levels; between PDR-NPDR ($p=0.001$), between PDR-Non DR diabetics ($p=0.001$), between PDR-Control ($p=0.001$), between NPDR-Control ($p=0.001$), NPDR-Non DR diabetics ($p=0.002$). Kallistatin mean was 608.64 ± 352.45 ng/ml in the PDR group, 272.21 ± 240.13 ng/ml in the NPDR group, 284.4 ± 222.63 ng/ml in the Non-DR diabetics, and $186,0 \pm 217,71$ ng/ml in the control group. There was a difference in kallistatin levels between PDR group and control, Non-DR diabetics and NPDR groups ($p=0.001$). VEGF mean was $378,54 \pm 163,63$ pg/ml in PDR group, $247,43 \pm 95,62$ pg/ml in NPDR group, $252,7 \pm 80,06$ pg/ml in Non-DR diabetics and $204,4 \pm 79.83$ pg/ml in control group. In the PDR group, VEGF value was higher than all other groups: PDR- Non DR $p=0.003$, PDR-NPDR $p=0.003$, PDR-Control $p=0.001$. Mean TGF β was $35.28 \pm 14,9$ ng/ml in PDR group, $28.84 \pm 5,7$ ng/ml in NPDR group, $24.66 \pm 9,69$ ng/ml in Non-DR diabetics and $22.24 \pm 5,4$ ng/ml in control group. TGF β levels were significantly higher in the PDR group than in the Non-DR diabetics and control group ($p=0.012$, $p=0.001$). There was also a difference between NPDR-control group ($p=0.001$).

Conclusion: Biomarkers thought to play a role in angiogenesis; LRG1, Kallistatin, VEGF, TGF β ; An increase in plasma levels was observed in PDR. These markers can be used as non-invasive and cheap markers in early diagnosis and staging of DR.

Key words: DR, PDR, LRG1, Kallistatin, VEGF, TGF β

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur (1). Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ve spesifik diyabet tipleri olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılır. Erişkinde en sık görülen T2DM'dir (2).

DM dünya genelinde önemli ve yaygın bir sağlık sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2017 yılında, dünya genelinde diyabetli 451 milyon (18-99 yaş) insan olduğu tahmin edilmektedir ve bu rakamların 2045 yılına kadar 693 milyona çıkması beklenmektedir (3). Hastalığın sebep olduğu akut ve kronik (mikrovasküler, makrovasküler) komplikasyonlar hastaları uzun dönemde etkiler; sağlık masraflarını artırır, yaşam kalitesini azaltır, mortaliteyi artırır. DR, diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur (4).

Hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet süresi, etnik köken (İspanyol, Güney Asya), gebelik, ergenlik, katarakt ameliyatı öyküsü DR gelişimindeki risk faktörleridir. Nefropati, obezite, alkol tüketimi, anemi, hipotiroid ve endotel disfonksiyonu gibi faktörlerin de DR açısından risk oluşturduğu düşünülmektedir. Hiperglisemi, retinal vasküler endotel disfonksiyonuna yol açan bir dizi olayı başlatır. Sonuçta ortaya çıkan retinal iskemi ve artmış vasküler geçirgenlik vizyonu tehdit eden DR gelişiminin altında yatan iki ana ortak yoldur (5).

Retinopatinin patogenezini anlamak için, hücrel metabolizma, sinyalleşme ve büyüme faktörleri üzerindeki etkilerle çeşitli biyokimyasal mekanizmalar önerilmiştir. Bu mekanizmalar arasında sorbitol ve ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE) birikimi, oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, inflamasyon ve renin-angiotensin sisteminin ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmış regülasyonu bulunur. Hipoksiye cevap olarak, retinal endotel hücreleri, perisitler ve

pigment epitel hücreleri VEGF'yi eksprese eder, anjiyogenezi uyarır (neovaskülarizasyon) ve kapiler geçirgenliğini artırır (retina ödemi) (5). Anjiyogenez ile yeni kan damarlarının oluşumu, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, proliferatif diyabetik retinopati (PDR), ateroskleroz, romatoid artrit ve kanser dahil olmak üzere bir dizi hastalığın anahtar özelliğidir (6).

Lösinden zengin α - 2 glikoprotein 1 (LRG1), serum proteini olarak tanımlanmıştır. Nötrofiller, makrofajlar, hepatositler ve intestinal epitel hücreleri tarafından üretilir. LRG1'in hücre proliferasyonu, hücre apoptozisi ve neovaskülarizasyonda rol oynadığı bildirilmiştir. Vasküler patoloji sergileyen ve retinal hastalığa sahip fare modellerinden izole edilen retinal mikrodamarların transkriptomu araştırılmış ve LRG 1'in proanjiogenik etkisi ortaya çıkarılmıştır, patojenik retinal damarlarda aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (6).

Transforme edici büyüme faktörü β (TGF β) sinyalleme; hem gelişmede, hem de vasküler patolojide endotel hücre fonksiyonunun belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. TGF β aktivitesi, gen ekspresyonundan hücre dışı biyoyararlanımın kontrolüne kadar çeşitli seviyelerde düzenlenir. TGF β varlığında, LRG1'in endotel hücrelere mitojenik olduğu ve anjiyogenezi desteklediği gösterilmiştir (6).

Kallistatin insan plazmasında bir doku kallikrein bağlayıcı protein ve serin proteinaz inhibitörü (serpin) olarak tanımlanmıştır. Heparin bağlanma alanı vasıtasıyla kallistatin, hücre yüzeyinde heparan sülfat proteoglikanlarına bağlanır, VEGF kaynaklı anjiyogenez ve vasküler geçirgenliği antagonize eder (7). Kallistatin karaciğerde eksprese edilir. Kalp, böbrek ve kan damarları dahil olmak üzere kardiyovasküler fonksiyonlarla ilgili dokularda yaygın olarak dağıtılır. Dolaşımdaki kallistatin düzeyleri, hem hastalarda, hem de hayvan modellerinde hipertansiyon, karaciğer hastalığı, sepsis, kalp ve böbrek hasarı, şiddetli pnömoni obezite ve kanserde belirgin şekilde azalır (7).

VEGF, endotel hücresinde proliferasyon, migrasyonun ve differensiasyon sağlar. Hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde anjiyogenezde rol oynar. Özellikle damar oluşumunda kritik görev alır (8). VEGF, diyabetik retinada vasküler sızıntının başlanmasında rol oynar (9).

DR'nin erken teşhisi ve tedavi edilmesi ülke ekonomilerine büyük katkı sağlayacaktır. Ayrıca hastaların yaşam kalitesini ve verimliliğini arttıracaktır. DR'de güncel tedavilerde bir takım kısıtlılıklar mevcuttur. Hastalığın patogenezi tam anlaşılamamış olup bu nedenle verilen tedaviler de kısa süreli etki etmektedir. Anjiyogenez hastalığın patofizyolojisinde etkili mekanizmalardan bir tanesidir.

Çalışmamızda DR evrelerinde ve DR henüz gelişmemiş diyabetik hastalarda daha önce beraber çalışılmamış anjiyogenez göstergeleri olan kallistatin, LRG1, TGF β , VEGF düzeylerinin ölçülmesi ve klinik bulgularla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. LRG1 ve Kallistatin yeni biyomarkerlar olup görevlerinin anlaşılması için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır, çalışmamız bu nedenle önem arz etmektedir. Anti-VEGF ilaçlar hastalığın tedavisinde kullanılmakta olup bu yeni markerlarla VEGF ilişkisinin araştırılması bilime katkı sağlayacaktır. Çalışmadan çıkacak sonuçlar yeni tedavilerin gelişimi konusunda yol gösterici olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus (DM); insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur (1).

2.1.2. Tanı Kriterleri

DM'nin güncel tanı kriterleri (2)

- Plazma açlık glukozunun (APG) ≥ 126 mg/dl
- Random plazma glukozu ≥ 200 mg/dl
- HbA1C \geq %6.5 olması
- Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 75 gr glukoz yüklemesi sonrası 2. saat plazma glukoz seviyesi ≥ 200 mg/dl olması

Buna göre, diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir.

2.1.3. Sınıflama

DM sınıflaması dört genel kategoriye ayrılarak yapılabilir. Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) primer, spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formlarıdır. Tablo 1'de özetlenmiştir (2).

Tablo 1. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (2)

I. Tip 1 diabetes mellitus	
II. Tip 2 diabetes mellitus	
III. Gestasyonel diabetes mellitus	
IV. Diğer spesfik diyabet tipleri	
A. β hücre fonksiyonlarının genetik defekti	D. Endokrinopatiler
HNF-4 α (MODY 1)	Akromegali
Glukokinaz (MODY 2)	Aldosteronoma
HNF-1 α (MODY 3)	Cushing sendromu
IPF-1 (MODY 4)	Hipertiroidi
HNF-1 β (MODY 5)	Somatostatinoma
Neuro D1 (MODY 6)	Diğerleri
KLF 11 (MODY 7)	E. İlaç veya kimyasal ajanlar
Diğerleri	Atipik antipsikotikler
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler	Antiviral ilaçlar
Leprechaunism	β adrenerjik agonistler
Lipoatrofik diyabet	Diazoksid, fenitoin, pentamidin
Rabson- Mendenhall Sendromu	Glukokortikoidler, statinler
Diğerleri	Tiyazid grubu diüretikler
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları	Tiroid hormonu ve diğerleri
Fibrokalkülöz pankreatopati	F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
Hemokromatoz	Anti insülin reseptör antikoları
Kistik fibroz	Diğerleri
Neoplazi	G. Enfeksiyonlar
Pankreatit	CMV, konjenital rubella
Travma	Koksaki B
Diğerleri	Diğerleri

2.1.4. Tip 1 Diabetes Mellitus

T1DM, pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize heterojen bir hastalıktır. En sık çocuklarda ve adölesanlarda teşhis edilir. Genellikle semptomatik hiperglisemi mevcuttur, eksojen insülin replasmanına derhal ihtiyaç duyulur (10). T1DM yetişkinlerde diyabetin yaklaşık yüzde 5 ila 10'unu oluşturur. Diyabetik ketoasidoz (DKA), T1DM'li erişkinlerin yaklaşık yüzde 25'inde ilk tanı alma şeklidir (11).

Pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımının göstergeleri arasında adacak hücresi otoantikorları, insüline otoantikorlar, glutamik asid dekarboksilaza (GAD) otoantikorlar (GAD65) ve anti-tirozin fosfataz (IA-2) ve anti-fogrin (IA-2 β) otoantikorlar bulunur. Bu otoantikorlardan biri ve daha fazlası, başlangıçta açlık hiperglisemisi tespit edildiğinde, bireylerin % 85-90'ında bulunur (12).

2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

T2DM, hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda nispi bozulma ile karakterizedir. Daha önceden insüline bağımlı olmayan diyabet, tip 2 diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmıştır. Diyabetli hastaların ~% 90-95'ini oluşturur. İnsülin direncine sahip olan ve genellikle akrabalarında insülin eksikliği/direnci olan bireyleri kapsar. Bu bireylerin en azından tanı anında ve sıklıkla yaşamları boyunca hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyaçları yoktur. Muhtemelen bu diyabet formunun birçok nedeni vardır. Spesifik etiyolojiler bilinmemekle birlikte, β hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmez (12). T2DM artmış obezite dereceleri ile belirgin şekilde artış gösteren ve sık görülen bir hastalıktır (13). T2DM hastalarının çoğu obezdir ve obezitenin kendisi bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. Obez olmayan hastalarda da genellikle abdominal yağlanmada artış vardır (12).

T2DM sıklıkla yıllarca teşhis edilmez, çünkü hiperglisemi aşamalı olarak gelişir. Hiperglisemi erken aşamalarda hastanın klasik diyabet semptomlarından herhangi birini fark etmesi için yeterince şiddetli değildir. Bununla birlikte, bu hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon geliştirme riski altındadır. Bu kişiler normal veya yüksek insülin seviyelerine sahip olabilir. Kan şekeri seviyelerinin yüksek olması, β hücre fonksiyonları normalken daha yüksek insülin salınımına neden olur. İnsülin sekresyonu bu hastalarda kusurludur ve insülin direncini telafi etmek için yetersizdir. İnsülin direnci, kilo verme ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile iyileşebilir ancak nadiren normale döner. İleri yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile birlikte T2DM gelişme riski artar (12).

Tip 2 DM'de majör risk faktörleri (14)

- Fazla kilolu olmak (BMI ≥ 25 kg/m²)
- Irk/etnik köken (Afro-Amerikan, Latin Amerikalı, Native Amerikalı, Asya-Amerikalı, Pasifik Adaları'ndan olanlar)
- Daha önceden tanımlanmış IFG veya IGT
- Fiziksel inaktivite
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg erişkinlerde)
- HDL kolesterol ≤ 35 mg/dL veya Trigliserid ≥ 250 mg/dL
- Gestasyonel diyabet öyküsü veya iri bebek (4,1 kg) öyküsü
- Polikistik over sendromu

2.1.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus

GDM, gebelik öncesinde aşikar diyabeti olmayan gebede ikinci ya da üçüncü trimesterde ortaya çıkan karbonhidrat intoleransıdır. Diyabet sıklığının yüksek olduğu toplumlarda daha sık olmakla birlikte, genel olarak tüm gebelerin % 2-4'ünde saptanır. Gebelik sırasında insülin direnci ve hiperinsülinemi mevcuttur. İnsülin direnci maternal hormonal değişiklikler ile birlikte plasentadan salgılanan bazı hormonlardan kaynaklanır. Yatkınlığı olan bazı kadınlarda, gebelik sırasında oluşan insülin direncini düzeltmek için pankreas fonksiyonları yeterli olmadığında GDM ortaya çıkar (15).

2.1.7. Spesifik Diyabet Tipleri

Spesifik nedenlerle ortaya çıkan başlıca diyabet formları hakkında kısaca bilgi verilmiştir.

Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (MODY)

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar

genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabetli birey olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikörler negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülinle regülasyon sağlanır. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sulfonilüre (SU) grubu ilaçlara aşırı yanıtı hastalarda MODY akla gelmelidir (2).

Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

Pankreasın yaygın şekilde zedelenmesine neden olan herhangi bir işlem diyabete neden olabilir. Kazanılmış süreçler arasında pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreas karsinomu bulunur. Kanserin neden olduğu durumlar dışında, diyabetin meydana gelmesi için pankreas hasarı yaygın olmalıdır. Bunu yanında pankreasın sadece küçük bir kısmını içeren adenokarsinomlar bile diyabete neden olabilir (12).

Endokrinopatiler

Anti-insülin hormonların (büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin) fazlalığı (örneğin akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma) diyabete neden olabilir. Bu durum genellikle insülin sekresyonunda önceden mevcut kusurları olan kişilerde ortaya çıkar ve hiperglisemi, hormon aşımı düzeldiğinde genellikle düzelir (12).

2.1.8. Semptomlar (16)

- Ağız kuruluğu, kilo kaybı, yorgunluk
- Poliuri, polidipsi, polifaji
- Bulanık görme
- Ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, ciltte kuruma

- İdrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları, kaşıntı

2.1.9. Epidemiyoloji

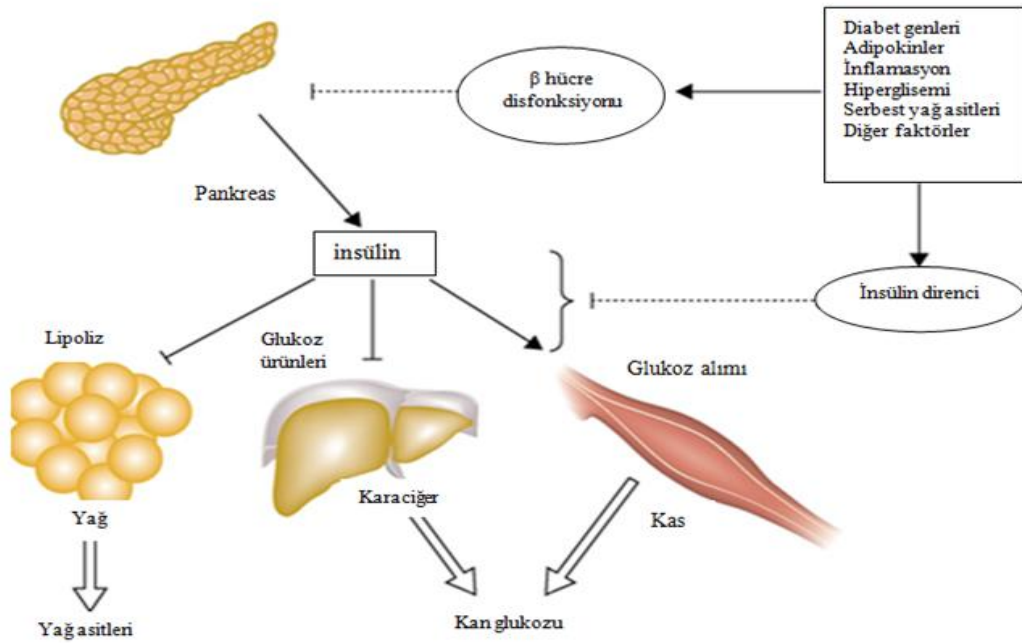
Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1980 yılında DM ile yaşayan 108 milyon insan olduğunu tahmin etmiştir ve bu sayının 2014 yılında dört kat artacağı tahmin edilmiştir (17). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre küresel DM yaygınlığının; 2000 yılında 151 milyon, 2003 yılında 194 milyon, 2006 yılında 246 milyon, 2009 yılında 285 milyon, 2011 yılında 366 milyon, 2013 yılında 382 milyon ve 2015 yılında 415 milyon olduğu tahmin edilmiştir. 2017 yılında, dünya genelinde DM'li 451 milyon (18-99 yaş) insan olduğu tahmin edilmiştir ve bu rakamların 2045 yılına kadar 693 milyona çıkması beklenmektedir (3). TURDEP-II'ye göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığı %13.7 olarak saptanmıştır (18).

2.1.10. Patogenez

Diyabet gelişiminde birkaç patojenik süreç söz konusudur. Bunlar; pankreastaki β hücrelerinin otoimmün yıkımından başlar, insülin eksikliği ve insülin etkisine direnç ile sonuçlanan anormalliklere kadar uzanır. Diyabetteki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisidir. Yetersiz insülin etkisi, yetersiz insülin sekresyonu ve/veya hormon aktivitesinin karmaşık yollarındaki bir veya daha fazla noktada insüline verilen azalmış doku yanıtından kaynaklanır. İnsülin sekresyonunun bozulması ve insülin etkisindeki defektler aynı hastada sıklıkla birlikte görülür ve genellikle hipergliseminin birincil nedeni olan anormallik belirsizdir (1).

Normal pankreas hücresi insülin etkisindeki değişikliklere adapte olabilir; yani insülin etkisindeki bir artma veya azalmaya, insülin sekresyonunun düzenlenmesi eşlik eder. β hücre disfonksiyonu T2DM'nin patogenezinde kritik bir bileşendir. İnsülin etkisi azaldığında (artan obezitede olduğu gibi), sistem genellikle β hücre fonksiyonunu artırarak telafi etmeye çalışır (19).

İnsülin direnci, hem iskelet kasından glukoz atılması, hem de esas olarak karaciğerde endojen glukoz üretiminin baskılanması için insülinin biyolojik etkileri beklenenden az olduğunda söylenir. Pankreastan insülin salgılanması normal olarak karaciğer tarafından glukoz çıkışını azaltır, iskelet kaslarına glukoz alımını artırır ve yağ dokusundan yağ asidi salınımını baskılar. T2DM'nin patogeneziye katkıda bulunan çeşitli faktörler hem insülin sekresyonunu, hem de insülinin etkisini etkiler. Azalmış insülin sekresyonu hedef dokularda insülin sinyalini azaltacaktır. İnsülin direnci yolakları hedef dokuların her birinde insülin aktivasyonunu etkileyerek dolaşımdaki yağ asitlerinin artmasına ve diyabetteki hiperglisemiye neden olur. Buna karşılık, dolaşımdaki artmış glukoz ve yağ asitleri konsantrasyonları, hem insülin sekresyonunu, hem de insülin direncini kötüleştirmek için geri beslenecektir (19).



Şekil 1. T2DM’de Hipergliseminin Patofizyolojisi ve Dolaşımda Artmış Yağ Asitleri (19 no’lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

İnsülin direnci, obezite ve fiziksel hareketsizlik ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu etkileşime aracılık eden birkaç mekanizma tanımlanmıştır. Dolaşımdaki bir takım hormonlar, sitokinler ve metabolik yakıtlar (non-ester serbest yağ asitleri; NEFA gibi) adipositlerden kaynaklanır ve insülin etkisini düzenler. Özellikle visseral veya derin subkutan adipoz dokuda depolanan trigliserit kütlelerinin artması,

insülinin lipolizi baskılayabilme kabiliyetine dirençli olan büyük adipositlere yol açar. Bu durum iskelet kası ve karaciğerde insülin direncini artıran, NEFA ve gliserol seviyelerinin artmasına neden olur (19).

Genişletilmiş visseral adipoz dokudan salınan NEFA ve inflamatuvar sitokinlerin (örn. Tümör nekroz faktörü α ve interlekin 6) artmış konsantrasyonları insülin sinyal kaskatını olumsuz yönde etkiler. NEFA, iskelet kası içindeki insülinle uyarılmış glukoz metabolizmasını inhibe eder ve karaciğerde glukoneogenezi uyarır. TNF α , NEFA'yı daha da arttıran adiposit lipolizini artırır ve ayrıca insülin sinyalizasyon yolları üzerindeki kendi doğrudan negatif etkilerini ortaya çıkarır (19).

Adiponektin, adiposit türevi bir sitokindir. Adiponektin düzeyleri yüksek konsantrasyonlarda dolaşımdadır ve obezite, özellikle santral obezite, hiperlipidemi ve insülin direnci ile ters ilişkilidir. Kanda serbest yağ asidi (FFA) seviyelerini azaltır ve diyabetik hastalarda gelişmiş lipid profilleri (yüksek HDL), daha iyi glisemik kontrol ve düşük inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (20). Adiponektin, diyabetik olmayan popülasyonda diyabet riski ile de ters orantılıdır (21).

Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), adipositlerden salınan bir başka proteindir. Obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya T2DM'li hastalarda ve güçlü bir T2DM aile öyküsü olan obez olmayan deneklerde insülin direncinin derecesi ile koreledir (22).

Adacık amiloid polipeptidi (amilin) pankreas beta hücrelerinde insülin salgılayıcı granüllerde depolanır. İnsülin ile ko-sekrete edilir, insülinin yaklaşık onda biri serum konsantrasyonunda bulunur ve T2DM'li birçok hastanın pankreasında artan miktarlarda saptanır (23). Yüksek amilin konsantrasyonları glukoz alımını azaltır ve endojen insülin sekresyonunu inhibe eder, bu da amilinin T2DM patogenezinde doğrudan rol oynayabileceğini düşündürür (24).

T2DM'nin büyük olasılıkla birçok genetik ve çevresel faktör arasında karmaşık bir etkileşimi vardır. T2DM'nin monogenik nedenleri, vakaların sadece küçük bir kısmını temsil eder ve yaygın olarak kalıtsal polimorfizmler, bireysel olarak diyabet için sadece küçük dereceli risk oluşturur. T2DM için genetik riskin

çoğu, karmaşık poligenik risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır. T2DM ile ilişkili 17 genetik lokus tanımlanmıştır (25).

T2DM'nin gelişiminde genetik etki gösteren gözlemler şunları içerir:

- T2DM prevalansı, aynı ortamda yaşayan etnik gruplar arasında dikkate değer ölçüde değişmektedir (26). T2DM, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Afrika kökenli Amerikalılar, Amerikan Yerlileri, Pima yerlileri ve Hispanik Amerikalılar için beyazlardan iki ila altı kat daha yaygındır (27).
- T2DM'li hastaların yüzde otuz dokuzunda hasta olan en az bir ebeveyn vardır (28).
- Monozigotik ikiz çiftleri arasında T2DM olan birisi varsa diğer ikiz kardeşlerin yaklaşık yüzde 90'ında ilerleyen yıllarda hastalık gelişir (29).

DM'nin patogeneğinde birçok farklı ve karmaşık mekanizma rol almakta olup henüz hepsi tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.1.11. Komplikasyonlar

DM'nin komplikasyonları akut komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki ana başlık altında incelenir.

2.1.12. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

DKA sıklıkla T1DM'li hastalarda görülmektedir. T2DM'li hastalar da katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında risk altındadır. İnfeksiyonlar, yeni başlayan T1DM (%20-25 vakada), diyet sırasında yapılan hatalar, insülin tedavisindeki hatalar, serebrovasküler olaylar, alkol, pankreatit, miyokard infarktüsü (Mİ), travma, yanık, ilaçlar (kortikosteroidler, tiazid grubu diüretikler, adrenerjik

agonistler), yeme bozuklukları, akromegali, hipertiroidi, feokromositoma, DKA ‘ya yol açan başlıca hazırlayıcı faktörlerdir (30).

Tablo 2. Diyabetik Ketoasidozun Belirti ve Bulguları (30)

Semptomlar	Fizik Muayene Bulguları
Halsizlik	Muköz membranlarda kuruluk, turgorda azalma
İştahsızlık, bulantı, kusma	Sıcak ve kuru cilt
Ağız kuruluğu	Dehidratasyon, hiptansiyon, taşikardi
Karın ağrısı, kramp	Batında hassasiyet
Kilo kaybı	Takipne, kussmual solunum
Dispne	Ağızda keton kokusu
Poliüri, polidipsi	Letarji, zihinsel küntleşme, koma

Laboratuvar bulguları (30):

- Plazma glukoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl)
- Ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$
- Kan pH ≤ 7.30
- Serum bikarbonat düzeyi ≤ 15 mEq/l
- Anyon açığı artmıştır (genellikle >12)
- DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafifya da orta derecede lökositoz gözlenir.
- Serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de düşüktür (<320 mOsm/l).

DKA’da ortalama 5-7 litre sıvı açığı vardır. DKA’da tedavinin temelini uygun sıvı replasmanı ve insülin infüzyonu oluşturur. Elektrolit imbalansına dikkat etmek gerekir. DKA’nın başarılı bir şekilde tedavisi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisi ile mümkündür. Tedavi sırasında klinik ve laboratuvar bulgularının sık aralıklarla izlenmesi gerekir (30).

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Genelde 50 yaş üzerinde kişilerde görülen; infeksiyonlar, Mİ, merkezi sinir sistemi hastalıkları, gastrointestinal sorunlar, böbrek yetmezliği, öz bakım eksikliği, diyabet ilaçlarını uygulamadaki hatalar sonucu ortaya çıkan ve metabolik dekompansemana neden olan tabloya denir (30).

Poliüri, polidipsi, taşikardi, hipertansiyon, konfüzyon, fokal/jeneralize motor atak, hemiparezi, koma gibi semptom ve bulgular görülür. Plazma veya idrarda keton bileşenleri yoktur. Plazmada glukoz düzeyi >600 mg/dl ve ozmolarite ≥ 320 mOsm/kg olması tanı için yeterlidir. Mortalitesi %12-42 arasında değişmektedir. Tedavi prensipleri semptomlara yöneliktir ve ana hatları ile DKA'daki gibidir (30).

Laktik Asidoz (LA)

Laktik asidoz (LA), kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve dokularda oksijen kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Kan laktat düzeyi >5 mmol/l, pH <7.30 bulunur. Biguanid kullanan diyabetlilerde LA, nadir görülen bir komplikasyondur. Tedavide altta yatan neden ortadan kaldırılmalıdır (30).

Hipoglisemi

DM hastaları için hipoglisemi sınırı PG <70 mg/dl'dir. Akut hipoglisemi semptomları adrenerjik ve nöroglükopenik olmak üzere iki ana gruba ayrılır:

- Adrenerjik belirti ve bulgular; titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, uyuşma
- Nöroglükopenik belirti ve bulgular; baş dönmesi, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, konuşmada güçlük, halsizlik, konfüzyon

Hipogliseminin ana nedeni mutlak veya göreceli insülin fazlalığıdır. Yüksek doz insülin ya da sekretogog ilaç alımı, insülin biyoyararlılığında artış, öğün atlama ve yetersiz karbonhidrat alımı, alkol alımı, aşırı egzersiz gibi durumlarda hipoglisemi görülebilir (30).

Tablo 3. Hipoglisemi Sınıflaması (30)

Düzyey	Glisemi kriteri	Tanım
1. Yüksek hipoglisemi riski	≤ 70 mg/dL	Hızlı karbonhidrat alımı ve doz ayarlaması gerektiren düşük kan glukozu
2. Klinik önemli hipoglisemi	≤ 54 mg/dL	Ciddi ve klinik olarak önemli düşük kan glukozu
3. Ciddi hipoglisemmi	Spesifik eşik yok	Dışardan yardım alınmasını gerektirecek kadar ciddi kognitif bozukluk yapan düşük kan glukoz

2.1.13. Kronik Komplikasyonlar

Makrovasküler Hastalık (Hızlanmış Ateroskleroz)

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. T2DM’de, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75’i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlide ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumludur, yaygın seyredir. Akut koroner sendrom (AKS), Mİ öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık (PAH), aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabeti olan tüm hastalar kardiyovasküler (KV) risk faktörleri açısından (hipertansiyon (HT), dislipidemi,

sigara, ailede erken KAH öyküsü ve albuminüri varlığı) yılda bir kez değerlendirilmeli ve gerekiyorsa tedavi edilmelidir (30).

KAH açısından yüksek riskli diyabetik hastalar (30);

1. Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetikler
2. Ayrıca, yaşı < 45 olan erkek ve < 50 olan kadın diyabetiklerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:
 - Makrovasküler hastalık
 - Mikrovasküler hastalık
 - KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörü bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
 - Tek bir risk faktörünün baskın olması (örneğin LDL-kolesterol > 200 mg/dl veya sistolik kan basıncı (KB) > 180 mmHg)
 - Diyabet süresi uzun (> 15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetikler

Mikrovasküler Komplikasyonlar

DR, nefropati ve nöropati diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Retinopati ileride ayrı bir bölüm olarak detaylı anlatılacaktır.

Nefropati

Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya çapında kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen nedenidir. Diyabetik nefropati, T2DM'li hastaların yaklaşık %25'ini etkiler. Diyabetik nefropatili hastalar çok yüksek kardiyovasküler riske sahiptir. Statinler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile tedavi böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirmekte ve bu hastalarda kardiyovasküler

morbiditeyi azaltmaktadır. Antidiyabetik tedavi diyabetik nefropatiyi önler ve diyabetik nefropatinin ilerlemesini geciktirir (31).

Risk faktörleri:

- Artmış idrar albumin atılımı, DM hastalarında diyabetik nefropatinin ilerlemesi için majör bir risk faktörüdür. Çoğu hastada, diyabetik nefropatinin ilk belirtisi orta derecede artmış idrar albumin atılımıdır, yani bir spot idrar numunesindeki 30-300 mg/g kreatinindir (mikroalbuminüri). Ciddi bir şekilde artmış albuminüri, yani bir spot idrar örneğinde >300 mg/g kreatinin (makroalbuminüri) gelişen hastalar, böbrek fonksiyonlarında bir düşüş gelişimi için özellikle yüksek risk altındadır. Bununla birlikte, orta dereceli albuminüri hastalarının önemli bir kısmı (% 40'a kadar) normoalbuminüriye geri döner. T1DM veya T2DM'li hastaların %50'sine kadar, sadece orta derecede albuminüri veya hatta normoalbuminüri olmasına rağmen, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) bir düşüş görülür. Bu sebeple nefropatinin değerlendirilmesinde albuminüri tek başına yeterli değildir, beraberinde GFR değerlendirmesi de yapılmalıdır (31).
- Yetersiz glisemik kontrol, diyabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesi için çok önemli bir risk faktörüdür. Yüksek HbA1c seviyeleri nefropati riskini artırır (31). DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)'ye göre sıkı glisemik kontrol orta dereceli albuminüriden ağır albuminüri veya SDBH'ye ilerleme riskini azaltmıştır (32).
- Daha uzun diyabet süresi olan hastalar, nefropatinin gelişimi için daha yüksek risk taşır (31).
- Yüksek kan basıncı nefropati için bir diğer önemli bağımsız risk faktörüdür. DCCT/EDIC çalışmasında, düşük kan basıncı, orta albuminüriden şiddetli albuminüri veya SDBH'ye ilerleme riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (32). Renin-anjiyotensin sistemi inhibitörlerinin, diyabetik nefropatinin ilerlemesini diğer antihipertansif ajan sınıflarından daha fazla geciktirdiği, kan basıncındaki azalmanın benzer olduğu görülmektedir.
- Obezite, diyabetik nefropati riskinin artması ile ilişkilidir. DCCT'de, bel çevresi ile değerlendirilen abdominal obezite, daha yüksek bir albuminüri

insidansı ile ilişkiliydi, ancak GFR'de bir düşüş öngörmemişti. Diğer yandan, kilo kaybı idrar albümin atılımını azaltır ve GFR'deki düşüşü önler (31).

- Sigara içmek diyabetik hastalarda artmış albuminüri ve GFR'de azalma ile ilişkilidir (31).
- İleri yaş DM'de nefropati riskini arttırmaktadır. Bu ilişki diyabet süresinden bağımsız gözükmektedir (31).

Diyabetik böbrek hastalığı gelişimi, böbrek yapısındaki birçok değişiklik ile ilişkilidir. En erken değişim glomerüler bazal membranın kalınlaşmasıdır. Diğer glomerüler değişiklikler, endotel fenestrasyonlarının kaybı, mesanjiyal matriks genişlemesi ve podositlerin kaybını içerir. Segmental mesanjiyoliz, diyabetin ilerlemesiyle gözlenir ve sıklıkla birlikte ortaya çıkan Kimmelstiel-Wilson nodülleri ve mikroanevrizmaların gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülür. Eksudatif lezyonlar, subendotelyal plazma proteinlerinin birikmesinden kaynaklanır. Bu birikintiler hiyalin arteriyoskleroza neden olabilir. Diyabetin ilerleyen aşamalarında, interstisyel değişiklikler ve glomeruler skleroz gelişir (33).

Evreleme (34):

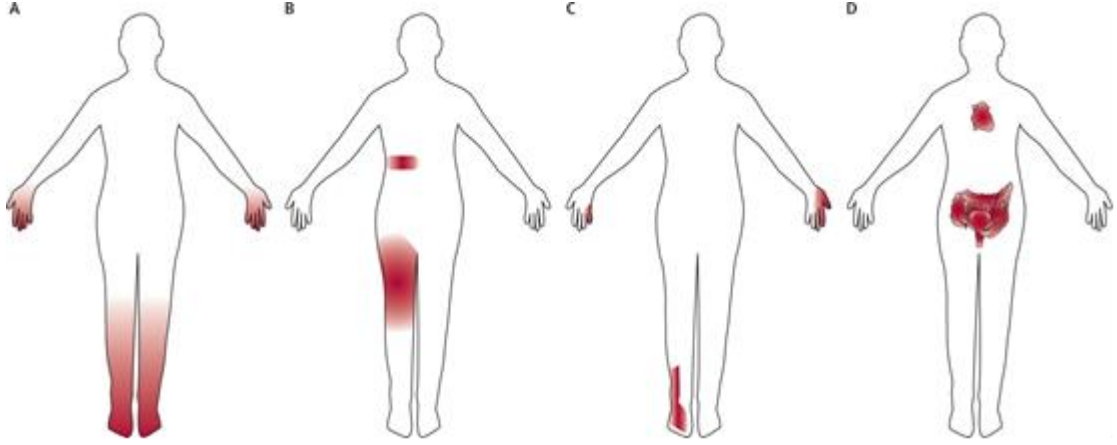
1. Evre: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
5. Evre: eGFR <15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Nöropati

Nöropati veya periferik sinir sistemi nöronlarının hasarı, zayıflatıcı, yaygın ve karmaşık bir durumdur. Diyabetik periferik nöropati yaygın, engelleyici bir hastalıktır. Nöropatinin en yaygın sebebi diyabettir. Diyabetli hastalarda nöropati prevalansı yaklaşık %30'dur ve hastaların %50'sinde hastalığın seyri boyunca nöropati gelişir. DM periferik sinir sistemine çeşitli şekillerde zarar verebilir ancak DM'de en sık görülen nöropati tipi distal simetrik polinöropatidir (DSP). Diğer yaralanma şekilleri arasında küçük lif baskın nöropati, radikülopleksopati ve otonomik nöropati bulunur (35).

DSP'li hastalar tipik olarak uyuşma, karıncalanma, ağrı veya zayıflık semptomlarından bir veya daha fazlasına sahiptir. Bu semptomlar ayaklarda başlar ve proksimale doğru ekstremiteler boyunca yayılır (eldiven-çorap modeli). Motor tutulumdan daha ön planda simetrik duyuşsal semptomlar vardır. Nöropatili birçok hasta çoraplarının battığını veya ayakkabılarının doğru şekilde oturmadığını hisseder. Birçok ciddi DSP'li hasta ülserasyon ve alt ekstremiteler amputasyonları açısından risk altındadır (35).

Diğer nöropatik ağrılara benzer şekilde, diyabetik nöropatik ağrı uyuşma veya uyuşma olmadan yanma, elektrik çarpması ve bıçaklanma hissi ile karakterizedir. Hastalarda allodini (zararsız uyaranlara ağrılı hisler) ve hiperaljezi (ağrılı uyaranlara karşı artan hassasiyet) sık gelişir. Diyabetli hastalarda diğer periferik sinir hasarı türleri arasında küçük lif baskın nöropati, otonomik nöropati, radikülopleksopati (diyabetik amiyotrofi), radikülopati, mononöritis multipleks, mononöropati ve tedaviye bağlı nöropati bulunur. Otonom nöropati (bir tür küçük lifli nöropati) diyabetli hastalarda yaygındır. Belirtileri gastroparezi, kabızlık, idrar retansiyonu, erektil disfonksiyon ve kardiyak aritmilerdir. Diyabetik radikülopleksopati, lumbosakral (daha yaygın) veya servikal pleksusu etkileyebilir. Hastalar etkilenen pleksusun dağılımında ağrı ve kilo kaybı ile başvururlar (35).



Şekil 2. Diyabetik Nöropatide Sinir Hasarı Paternleri (35)

A) Distal simetrik polinöropati (DSP), küçük lifli baskın nöropati ve tedaviye bağlı nöropati

B) Radikülopleksopati ve radikülopati

C) Mononöropati ve mononöritis multipleks

D) Otonom nöropati ve tedaviye bağlı nöropati

Hiperglisemi diyabetik nöropatinin altında yatan anahtar faktördür. Dislipidemi ve insülin sinyalleşmesindeki değişiklikler de önemli rol oynar (35).

Nöropatik ağrının tedavisi hastanın yaşam kalitesini yükseltir. Nonspesifik analjeziklerle tedaviye başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda spesifik ağrı tedavisi uygulanmalıdır. Trisiklik antidepresan ilaçlar, 5-hidroksitriptamin ve norepinefrin re-uptake inhibitörleri, antikonvülf ilaçlar, opioidler, alfa-lipoik asit grubu ilaçlar tek başına ya da kombine şekilde kullanılabilir (34).

2.1.14. Tedavi

Diyabet tedavisinde tüm dönemlerde vazgeçilmez tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişiklikleri yalnız kan glukozu üzerine değil, tüm risk faktörleri üzerine de olumlu etki gösterir. Yaşam tarzı değişikliği ile 6 ayda %5-10 ağırlık kaybı sağlanması hedeflenmelidir (36).

Tablo 4. Glisemik Kontrol Hedefleri (37)

	Hedef	Gebelikte
HbA1c	≤%7	%6-6.5
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	70-100 mg/dl
1. Saat PPG	-	<140 mg/dl (tercihen <120 mg/dl)
1. Saat PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

HbA1c hedef değeri, erişkin diyabetiklerde ≤ %7, yaşlı ve kardiyovasküler hastalık riski taşıyan ve hastalarda ise %7.5-8 arasında değişmektedir. Erken glisemik kontrolün sağlanması mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltır. Hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalar özellikle kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastalarda mortaliteyi artırabilir. Hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalardan kaçınmak ana hedef olmalıdır (36).

T2DM tedavisinde iki ana farmakolojik ilaç grubu bulunmaktadır: oral antidiyabetikler (OAD) ve insülinler.

2.1.15. Oral Antidiyabetikler (OAD)

Ülkemizde bulunan başlıca antihiperglisemik ilaç grupları; biguanidler, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidindionlar, insülinmimetikler (inkretin-bazlı ilaçlar), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler)'dir.

Biguanid grubu ilaçlar

Biguanid grubundaki tek ilaç olan metformin, uzun yıllardır T2DM'nin tedavisinde kullanılmaktadır. T2DM'de, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I'in geçici inhibisyonu yoluyla lipid ve kolesterol biyosentezini baskılar. Barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır ve

iştahu kısmen baskılar. Metformin geniş klinik deneyime sahiptir. Hipoglisemi riskinin dūřuk olması ve kilo açısından nōtr olması ya da hafif kilo kaybı etkisinin olması ile avantaj sağlar (38).

İnsülin salgılatıcılar (sekretogoglar)

Bu grupta, pankreas β hücrelerinden insülin salınımını artıran SU ve etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinid (GLN; meglitinid) alt grupları yer alır. β hücresi plazma membranı üzerindeki KATP kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde kapatarak insülin sekresyonunu arttıırırlar. Güncel kullarımdaki SU grubu ilaçların etkileri, ilk üretilenlere kıyasla daha kısa süreli ve daha stabildir. Bununla beraber etkinlikleri çok uzun süreli değildir. GLN grubu ilaçların, etki süreleri kısadır ve APG üzerindeki etkileri zayıf olup postprandiyal glukozu dūřürmekte daha etkindir (38).

I. Kuşak SU grubu ilaçlar: tolbutamid, asetoheksamid, tolazamid, klorpropamid

II. Kuşak SU grubu ilaçlar: glipizid, glıklazid, glibenklamid, glimepirid

Glinid grubu ilaçlar: repaglinid, nateglinid

Tiazolidindionlar

Bu grup ilaçlar, insülin etkisini artırmak suretiyle periferik dokularda glukoz outputunu artırır, hepatik glukoz üretimini ise bir miktar dūřürürler. Bu etkilerini, hücresele düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR- Υ (peroxisome proliferator-activated receptor- Υ)'yı aktive ederek gösterirler (PPAR- Υ agonisti). Böylece kas, karaciğer ve yaę dokusunda insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırırlar. Pioglitazon bu grupta yer alır (38).

İnsülinomimetikler (inkretin-bazlı ilaçlar)

T2DM'de önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan, inkretinmimetik glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) inkretin hormonları taklit ederek, inkretin etkisini artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) ise inkretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki eder. Monoterapide hipoglisemiye yol açmazlar. Sekretogollara veya insüline ilave olarak kullanıldıklarında hipoglisemi görülebilir (38).

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1A)

Bu grup ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, α hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Ayrıca bir miktar kilo kaybı sağlar. Eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid bu grupta yer alan ilaçlardır (38).

Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-İ)

İnkretin artırıcı ilaçlar, endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını, DPP-4'ü inhibe ederek geciktirir, endojen GLP-1 ve GIP düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır. Postprandiyal glukoz düzeyini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlar. Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin bu grupta yer alır (38).

Alfa glukozidaz inhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri, intestinal α -glukozidazı kompetitif olarak inhibe eder, karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Başlıca

avantajları; tokluk kan glukozunu düşürmesi, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmamasıdır. Akarboz ve miglitol bu grupta yer alır (38).

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır. İnsülden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir. Kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin bu grupta yer alır (38).

2.1.16. İnsülinler

İnsülinin 1922 yılında keşfi ve tedavide yer alması, T1DM başta olmak üzere diyabetlilerin yaşam süresini ve yaşam kalitesini büyük oranda arttırmıştır.

İnsülin endikasyonları (38)

- T1DM ve yetişkinde ortaya çıkan, başlangıçta yavaş seyirli otoimmün diyabet (latent autoimmune diabetes in adult; LADA) hastaları
- Aşağıdaki durumlarda T2DM tanısı olan hastalarda insülin tedavisine geçilmesi önerilir:
 - OAD'ler ile hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması
 - İnsülin eksikliği düşündürülen bulgular (aşırı kilo kaybı, aşikar hipertrigliseridemi, ketozis)
 - Ağır hiperglisemik semptomlar (poliüri, polidipsi)

- Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
 - Akut miyokard infarktüsü
 - Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
 - Major cerrahi operasyonlar
 - Gebelik ve laktasyon
 - Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
 - İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
 - Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
 - Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

İnsülinin etki mekanizması

T1DM'de replasman tedavisi olarak kullanılan insülin, T2DM'de bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi, glukotoksisitenin kırılması ve glisemik kontrolün sağlanması için gereklidir.

İnsülinin metabolik etkileri (39):

- İskelet kasında glukozun hücre içine girişini artırır, glikojen sentezini ve depolanmasını artırır.
- Hepatik glukoz çıkışını baskılar, glikojen sentezini aktive eder, glikojen yıkımını baskılar, lipogenezi artırır.
- Periferik ve hepatic insülin duyarlılığını artırır.
- Yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder.

İnsülin preparatları

İnsülinler etki profiline göre;

- kısa/hızlı/çok hızlı etkili
- orta etkili
- uzun/çok uzun etkili olarak üç gruba ayrılır.

İnsülin tedavisi, prandiyal (kısa/hızlı/çok hızlı etkili) ve bazal (orta/uzun/çok uzun etkili) insülin gereksinimini karşılamak üzere planlanır. Sadece bazal insülin ile kontrol edilemeyen fakat bazal bolus insülin tedavisini uygulamanın da zor olduğu hastalarda insülin tedavisini kolaylaştırmak amacıyla karışım insülinler geliştirilmiştir. Tablo 5'te insülin tipleri ve etki profilleri gösterilmiştir (38).

Tablo 5. İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri (32)

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa/hızlı etkili			
Regüler U100	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Lispro U100& U200	<15 dk	30-90 dk	3-5 st
Aspart	<15 dk	1-3 st	3-5 st
Glulisin	15-30 dk	30-60 dk	4 st
Orta etkili			
Regüler U500	30 dk	2-4 st	<24 st
NPH	1-2 st	4-10 st	>14 st
Uzun etkili			
Detemir	3-4 st	6-8 st (~piksiz)	20-24 st
Glargin U100	90 dk	piksiz	24 st
Glargin U300	90 dk	piksiz	26 st
Degludec U100& U200	30-60 dk	piksiz	>30 st
Karışım			
NPH/Reg 70/30	30 dk	2-4 st	14-24 st
NPA/Asp 70/30	6-12 dk	1-4 st	18-24 st
NPL/Lis 75/25	15-30 dk	30-150 dk	14-24 st
NPL/Lis 50/50 NPA/Asp 50/50	15-30 dk	30-180 dk	14-24 st
NPA/Asp 30/70	10-20 dk	1.6-3.2 st	14-24 st
Deg/Asp 70/30	14-72 dk	2-3 st	>24 st

2.2. Diyabetik Retinopati

2.2.1. Tanım

DR, kronik hiperglisemiye bağlı olarak gelişen, ilerleyici, retinada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere yol açan nörovasküler bir hastalıktır (40).

2.2.2. Epidemiyoloji

DR, erişkinlerde görme kaybının önde gelen nedenidir (5). Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur (4). Yirmi yıllık hastalıktan sonra; T1DM hastalarının hemen hemen hepsinde, insülin ile tedavi edilen T2DM hastalarının %80'inden fazlası ve insülin gerektirmeyenlerin %50'sinde bir dereceye kadar retinopati gelişecektir (41,42).

Dünya çapında, 2010 yılında diyabet hastası olan yaklaşık 285 milyon insanın üçte birinden fazlasında DR belirtileri vardı; bunların üçte biri görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati (VTDR) olarak tanımlanan şiddetli non-proliferatif DR (NPDR) veya proliferatif DR (PDR) veya diyabetik maküla ödemi (DME) varlığından etkilenmiştir (43). Dünyada DM prevalansı artmaya devam ettikçe, DR birçok gelişmiş ülkede önde gelen görme kaybı nedeni olmaya devam edecektir (44,45). DM gözü birçok yönden etkilese de DR en yaygın ve ciddi oküler komplikasyondur (5). DR varlığı, görme üzerindeki etkilerinin yanı sıra, kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, yaşamı tehdit eden sistemik vasküler komplikasyonların (inme, KAH, kalp yetmezliği) riskini arttırmaktadır (46).

Dünya çapında 1980'den 2008'e kadar yapılan 35 çalışmayı kapsayan meta-analizde, diyabet hastaları arasında herhangi bir DR ve PDR'nin genel prevalansının sırasıyla %35.4 ve %7.5 olduğu tahmin edilmiştir (4). Herhangi bir DR ve PDR prevalansı, T1DM'de, T2DM olanlara göre daha yüksekti (herhangi bir DR için %77.3'e karşı %25.2, PDR için %32.4'e, %3.0). Doğu'da (Asya ve Orta Doğu), prevalans çalışmaları, bu popülasyonlarda T1DM prevalansının düşük olmasından dolayı, yalnızca T2DM'de DR'ye odaklanmıştır. Bu nedenle, Doğu ve Batı arasındaki DR prevalansının karşılaştırılması sadece T2DM ile sınırlıdır. ABD'de çalışmalar, T2DM'li hastaların %28,5-40,3'ünün DR, %4,4-8,2'sinin VTDR'ye sahip olduğunu tahmin etmektedir (44,44). Buna karşılık, çoğu Asya ülkesinde DR prevalansı %12.1-23.0 arasında ve VTDR prevalansı %4.3-4.6 arasındadır (49-52).

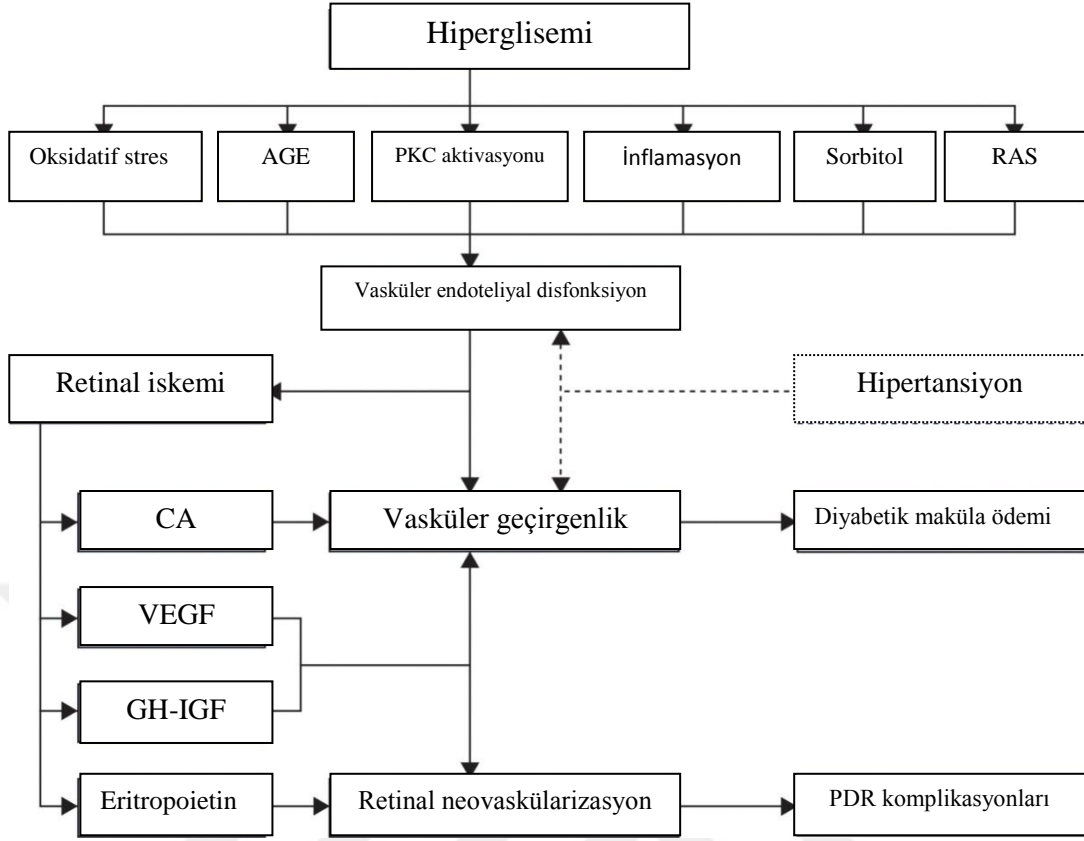
2.2.3. Risk faktörleri (5)

- Hiperglisemi: HbA1c'deki %1 azalma kabaca retinopati riskini %40, VTDR'ye ilerleme riskini %25, lazer tedavisi ihtiyacını %25 ve körlüğü %15 azaltmaktadır.
- Hipertansiyon: Sistolik kan basıncında 10 mm Hg azalma kabaca retinopati ilerleme riskini %35, lazer tedavisi ihtiyacını %35 ve görme kaybını %50 azaltır.
- Dislipidemi
- DM süresi
- Etnik Köken (İspanyol, Güney Asya)
- Gebelik ve ergenlik T1DM'de iyi bilinen bir risk faktörüdür.
- Katarakt ameliyatı
- Nefropati , obezite, alkol tüketimi, anemi, hipotiroidi, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi faktörlerin de DR açısından risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.

2.2.4. Patogenez

Hiperglisemi ve diğer risk faktörlerine kronik maruziyetin, sonuçta mikrovasküler hasar ve retina fonksiyon bozukluğuna yol açan bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik kaskadı başlattığına inanılır (şekil 3) (5).

Hiperglisemi, retinal vasküler endotel disfonksiyonuna yol açan bir dizi olayı başlatır. Sonuçta ortaya çıkan retinal iskemi ve artmış vasküler geçirgenlik, hipertansiyon ile artar, vizyonu tehdit eden diyabetik retinopati gelişiminin altında yatan iki ana ortak yoldur. Hücrel metabolizma, sinyalleşme ve büyüme faktörleri üzerindeki etkilerle retinopatinin patogenezini modüle etmek için çeşitli biyokimyasal mekanizmalar önerilmiştir. Bu mekanizmalar arasında sorbitol ve ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE) birikimi, oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, inflamasyon ve renin-angiotensin sisteminin ve vasküler endotel büyüme faktörünün up regülasyonu bulunur (5).



Şekil 3. Diyabetik Retinopati Patofizyolojisi (5 no'lu kaynaktan Türkçeleştirmiştir)

Hipoksiye cevap olarak, retinal endotel hücreleri, perisitler ve pigment epitel hücreleri VEGF'yi eksprese eder, anjiyogenezi uyarır (neovaskularizasyon) ve kapiler geçirgenliğini artırır (retina ödemi). Diyabet, retinal endotelial ve nöral hücrelerde maladaptif kronik inflamatuvar tepkiye yol açar. Bu da, VEGF üretimi ve inflamatuvar mediatörlerin alımıyla sonuçlanır, artmış vasküler geçirgenliğe, kapiller non-perfüzyona (endotel hücrelerinin apoptozu), nörodejenerasyona (nöral hücrelerin apoptosisi) ve neovaskularizasyona neden olur. Göz içi renin-anjiyotensin sisteminde DM'de upregülasyon olabilir ve anjiyotensin II, retinal vasküler endotelial hücrelerde VEGF ekspresyonunu uyarabilir. Retinal iskemiye ve diğer göz içi faktörlere (yüksek glukoz seviyeleri, oksidatif stres, inflamasyon ve bazı sitokinler) cevaben eksprese edilen eritropoietin, nöroprotektif etkilere sahip olabilir ve retinal vasküler endotel hücrelerinde VEGF bağımsız anjiyogenik aktiviteyi teşvik edebilir. Ekstrasellüler karbonik anhidraz, pH'ı artırarak retinal vasküler geçirgenliği artırır, kininin kallikrein aracılı proteolitik aktivasyonuna yol açar (5).

Hiperglisemi, reaktif oksijen türlerinin (serbest radikallerin) üretimini artırır, protein kinaz C'nin aktivasyonuna, AGE oluşumuna, poliol yolunun aktivasyonuna ve VEGF üretimine yol açar. Protein-kinaz C'nin aktivasyonu matriks proteinlerinin ve vazoaktif mediatörlerin ekspresyonunun artmasına, yapısal (perisit apoptozu, bazal membran kalınlaşması), fonksiyonel (artmış retinal vasküler geçirgenlik ve retinal kan akımı) ve retinal vasküler değişikliklere neden olur (5).

Büyüme hormonu ve IGF, retinal endoteliyal prekürsör hücrelerin fonksiyonunu düzenler ve hipoksiye cevap olarak retinal anjiyogenezi stimüle eder. IGF-1 ayrıca kan-retina bariyerini bozabilir ve retinal vasküler geçirgenliği arttırabilir (5).

DR'nin tamamen mikrovasküler hasarın bir belirtisi olduğu şeklindeki geleneksel düşünce eksiktir. Nöroretinal bozulma mikrovasküler değişikliklerin başlamasından önce gelişebilir. Bu olay, diyabetin retinadaki insülin reseptör sinyalini azaltarak nörodejenerasyona yol açabileceği teorisi ile bağlantılıdır. Deneysel çalışmaların sonuçları, diyabetin, hızlandırılmış nöronal apoptoz ve nöroretinal destekleyici hücrelerin aktivasyonu veya değiştirilmiş metabolizmasıyla birlikte nörosensoryel retinanın tamamını olumsuz etkilediğini göstermiştir. Bu bulgular diyabetik retinopatinin, periferik diyabetik nöropatiye benzer şekilde retinal parankimi etkileyen duyuusal bir nöropati olabileceğini düşündürmektedir (53).

Genetik etkiler, retinopatinin ciddiyetini etkiler. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması'nda 372 hastada (DCCT; 467'si diyabetik birinci dereceden akrabaya sahip olan) ciddi retinopati sıklığı; retinopati pozitif akrabaları olanlarda retinopati negatif akrabaları olanlara göre üç kat daha sıklı (54).

Genetik faktörlerin retinopati gelişimini nasıl etkileyebileceği iyi anlaşılmamıştır. Bazı araştırmalarda bazı etnik gruplarda retinopati prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Dört yıl boyunca takip edilen T2DM'li 105 hastanın çalışmasında retinopati siyahlar arasında beyazlardan daha sık meydana gelmiştir (yüzde 50'ye karşı yüzde 19); bu farklılık HbA1c değerleri, sistolik kan basıncı veya cinsiyet gibi diğer faktörlerle açıklanamamıştır (55). Veterans Affairs Diabetes Trial'e (VADT) göre, orta ila şiddetli DR prevalansının Hispanik ve Afrika

kökenli Amerikalılar için Hispanik olmayan beyazlardan daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla %36, 29 ve %22) (56).

2.2.5. Sınıflandırma

DR, erken tedavi çalışma grubu'nun (ETDRS) sınıflamasına göre, retinadan çıkan anormal yeni kan damarlarının varlığı veya yokluğunu esas alarak, NPDR ve PDR olmak üzere iki ana forma ayrılır. DME, NPDR ya da PDR'ye eşlik edebilir.

1-Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (57)

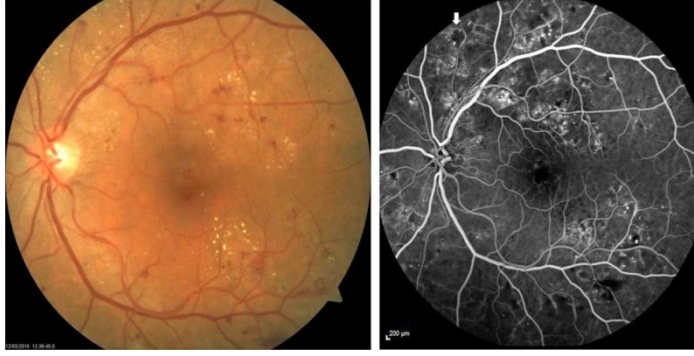
a) Hafif NPDR: Seyrek mikroanevrizma (MA)

b) Orta Evre NPDR: Yaygın retinal hemorajiler ve/veya MA, iki kadrandan az venöz boncuklanma (VB), yumuşak eksuda, hafif intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA)

c) Ağır NPDR: 4-2-1 kuralına göre aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır.

- 4 kadrandan yoğun retinal hemoraji
- 2 veya daha fazla kadranda VB
- 1 veya daha fazla kadranda İRMA

d)Çok Ağır NPDR: Ağır NPDR özelliklerinden iki veya daha fazlasının olması.



Resim 1. Non Proliferatif Diyabetik Retinopati (58)

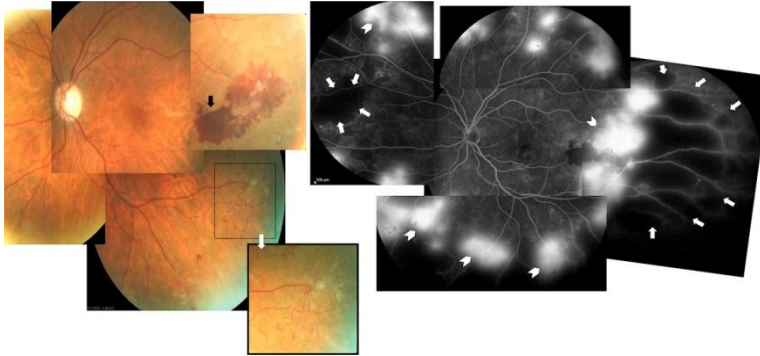
Diyabetik retinada NPDR lezyonları; hastanın sol gözünden elde edilen renkli fundus fotoğrafları (solda), FFA (sağda). Retina kanamaları , mikroanevrizmalar ve sert eksüdasyon görülür (solda). Mikroanevrizmalar, iskemi alanlarının da tespit edildiği FFA'da daha belirgindir (beyaz ok) (58).

2- Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) (57)

a) Erken PDR: Retinal neovaskülarizasyon (NV) veya 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskülarizasyonu (ODNV)

b) Yüksek riskli PDR: Aşağıdaki özelliklerden herhangi birisinin olması

- 1/4-1/3 disk çapından daha büyük ODNV
- 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit ODNV ile birlikte preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji (İVH)
- Retinal NV ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH



Resim 2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (58)

PDR'li bir hastanın sol gözünden elde edilen renkli fundus fotoğrafları (solda) ve FFA (sağda). Fundus muayenesinde büyük bir pre-retinal hemoraji (sol, siyah ok) ve retinada yeni damar alanları (sol) tespit edilmiş. FFA'da (sağda) retina iskemisi (beyaz oklar, solda) ve retinal yeni damarlardan (beyaz ok başları) sızıntı görülmüş (58).

2.2.6. Tedavi

DR tedavisinin amacı; vizyonda iyileşme, vizyonun korunması ve retinopati, vitreus kanaması ve maküla ödeminin ilerlemesinde ve sıklığında azalma sağlamaktır.

Non Proliferatif Diyabetik Retinopati Tedavisi

Şiddetli NPDR ve FFA'da önemli retinal nonperfüzyon alanlarının olduğu hastalarda panretinal lazer fotokoagülasyonu PDR'ye progresyon riskini azaltabilir (59,60). Bununla birlikte, genel olarak, NPDR'li hastaların çoğu, DME eşlik etmediği sürece tedavi edilmez, DME'nin tedavisi önceliklidir.

Proliferatif Diyabetik Retinopati Tedavisi

Kombinasyon tedavisi modalitesi: PDR tedavisinde panretinal fotokoagülasyon ve anti-VEGF ajanların kombinasyonu kullanılabilir. Anti-VEGF ajanlar kısa vadede daha etkili olmasına rağmen, tedavideki gecikmeler hastalığın belirgin şekilde ilerlemesine neden olabilir. Panretinal fotokoagülasyon, şiddetli görme kaybını önlemek için anti-VEGF ajanlardan daha dayanıklı bir tedavidir (61).

Panretinal fotokoagülasyon: Vizyonu tehdit eden DR için oftalmik tedavinin temelini oluşturur. Zamanında ve uygun bir şekilde yapıldığında görsel kaybın önlenmesinde etkilidir (5).

Anti-VEGF ajanlar: Ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept, PDR'yi tedavi etmek için kullanılan anti-vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ajanlarıdır (5).

Vitrektomi: İlerlemiş retinopatinin iki kör edici komplikasyonu olan inatçı vitreus kanaması ve traksiyonel retina dekolmanı için ana tedavidir (5).

2.3. Lösinden Zengin Alfa 2 Glikoprotein1 (LRG1)

Lösinden zengin α - 2 glikoprotein 1 (LRG1), 1977'de serum proteini olarak tanımlandı (62). Her biri 24 amino asit rezidüsünden oluşan sekiz kez tekrar eden konsensüs sekansları içeren bir glikoproteindir (63). Nötrofiller, makrofajlar, hepatositler ve intestinal epitel hücreleri tarafından üretilir. LRG1'in immün yanıt, hücre proliferasyonu, hücre göçü, hücre apoptozisi ve neovaskülarizasyonda rol oynadığı bildirilmiştir (6,64-66).

Anjiyogenez ile yeni kan damarlarının oluşumu, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, PDR, ateroskleroz, romatoid artrit ve kanser dahil olmak üzere bir dizi hastalığın anahtar özelliğidir. Vasküler patoloji sergileyen ve retinal hastalığa sahip fare modellerinden izole edilen retinal mikrodamarların transkriptomu araştırılmış ve önceden bilinmeyen bir fonksiyona sahip, LRG 1'in proanjiogenik etkisi ortaya çıkarılmıştır. Patojenik retinal damarlarda LRG1'in aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (6). Ayrıca LRG1 antikör blokajının, fare modellerinde koroid neovaskülarizasyon lezyonunun boyutlarını azalttığı gösterilmiştir (6).

TGF β sinyallemesi; hem gelişmede, hem de vasküler patolojide endotel hücre fonksiyonunun belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. TGF β aktivitesi, gen ekspresyonundan hücre dışı biyoyararlanımın kontrolüne kadar çeşitli seviyelerde düzenlenir (6). LRG1'in yüksek endotelial venüllerde TGF β 1'e bağlandığı gösterilmiştir (67). Hasarlı retinadaki vasküler remodelling mediatörleri aranırken, TGF β sinyalleşmesi yeni bir düzenleyici olarak bulunmuştur (67). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TGF β varlığında, LRG1'in endotelial hücrelere mitojenik olduğu ve anjiyogenezi desteklediği gösterilmiştir (6).

Çeşitli malignite hastalarının plazma ve idrarında LRG1 ekspresyonunda artış gözlenmiştir. LRG1'in anjiyogenezi teşvik ederek tümör büyümesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (68). Lösinden zengin alfa-2 glikoprotein (LRG), romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalıkları için yeni bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır, yapılan bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalıklarında serum LRG düzeyleri anlamlı derecede artmış ve ülseratif kolitli hastalarda klinik ve endoskopik aktivitelerle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kalp yetmeliğinde de LRG'de artış görülmüştür (69-71). LRG'nin IL-6'dan bağımsız olarak IL-22, TNF α ve IL-1 β tarafından indüklendiğini gösterilmiştir (69).

Endotel disfonksiyonunun artmış arteriyel sertlik ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Proanjiyogenik özellik gösteren LRG1'in plazmada artmış olması arteriyel sertlik, endotelial disfonksiyonu ve PAD için önemli bir belirleyici olarak görülmüştür (72).

Diyabetik fare modellerinde yapılan bir çalışmada, diyabetik böbrek hastalığının patogenezinde endotel TGF β /ALK1 sinyalizasyonunun güçlendirilmesi yoluyla LRG1'in anjiyogenigenezi tetiklediği gösterilmiştir. LRG1'in ağırlıklı olarak glomerüler endotel hücrelerine lokalize olduğu ve diyabetik böbreklerde ekspresyonunu artığı gösterilmiştir. LRG1, diyabetik glomerüler neoanjiyogenezin potansiyel bir belirleyicisi ve diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesinde bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (68).

LRG'nin granülositik farklılaşma belirteci olabileceği gösterilmiştir ve LRG ekspresyonunun nötrofil farklılaşması sırasında upregüle olduğu görülmüştür (73). LRG, bağışıklık tepkisinde rol oynar ve LRG ekspresyonu, bir inflamatuvar protein olarak akut faz yanıtı olarak hepatositlerde artar (74).

2.4. Kallistatin

Kallistatin insan plazmasında bir doku kallikrein bağlayıcı protein (KBP) ve serin proteinaz inhibitörü (serpin) olarak tanımlanmıştır (75). Daha sonra kallistatinin, doku kallikrein ile etkileşiminden bağımsız olarak geniş bir biyolojik aktivite spektrumu sergilediği gözlemlenmiştir (76). Kallistatin, yapısal elemanları olan bir

aktif bölge ve bir heparin bağlama bölgesi sayesinde diferansiyel sinyal yollarını ve biyolojik fonksiyonlarını düzenler (7).

Kallistatin'in aktif bölgesi sayesinde:

- (1) Doku kallikreinin enzimatik aktivitesinin ve biyoyararlanımının inhibisyonu
- (2) Endotel hücrelerinde ve endotel progenitör hücrelerinde (EPC) endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunun ve aktivasyonunun uyarılması
- (3) Endotel hücreleri ve makrofajlarda sirtuin 1 (SIRT1) ve sitokin sinyalleşme 3 supresörü (SOCS3) ekspresyonunun artırılması
- (4) miR-34a'nın uyarılması ve meme kanseri hücrelerinde miR-21 ve miR-203 sentezinin inhibisyonu
- (5) Hücre yüzeyi tirozin kinazi ile etkileşime girilmesi sağlanır (7).

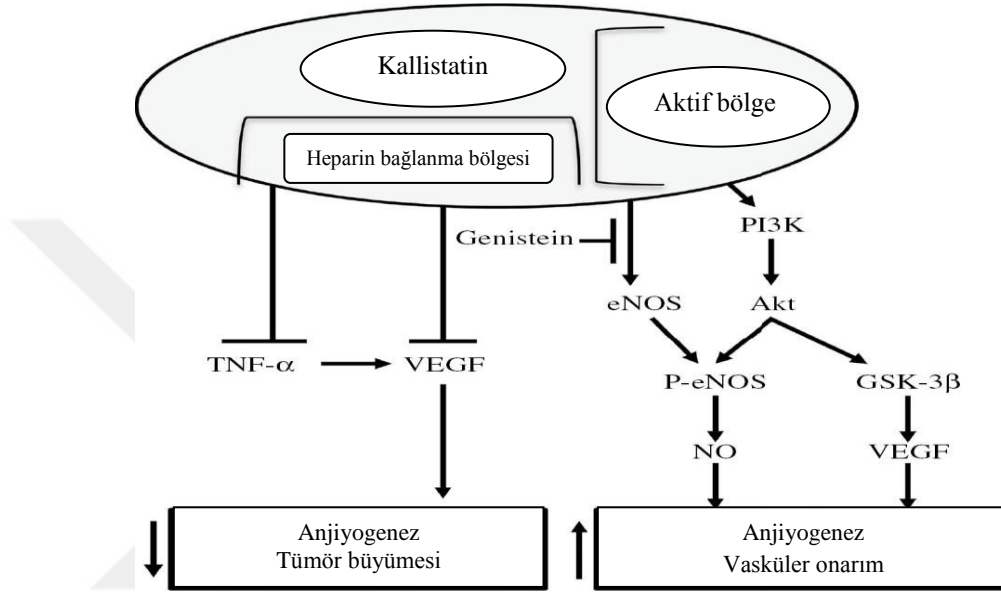
Kallistatin heparin bağlanma alanı sayesinde, hücre yüzeyindeki heparan sülfat proteoglikanlarına bağlanır, böylece aşağıdakilerin biyolojik etkilerini antagonize eder (7):

- (1) VEGF kaynaklı anjiyogenez ve vasküler geçirgenliği
- (2) TNF α kaynaklı inflamasyon, oksidatif stres ve apoptozu
- (3) Yüksek mobilite grubu kutusu 1 (HMGB1) kaynaklı inflamasyonu
- (4) TGF β aracılı fibrozisi ve endotelial-mezenkimal transizyonu
- (5) Wnt aracılı kanser hücresi çoğalması, invazyonu ve otofajisi
- (6) Epidermal büyüme faktörü (EGF) kaynaklı kanser hücre migrasyonu ve invazyonu

Bu nedenle, kallistatin pleiotropik aktiviteleri çeşitli hastalıklarda çok sayıda etki gösterir (7).

Kallistatin karaciğerde eksprese edilir. Kalp, böbrek ve kan damarları dahil olmak üzere kardiyovasküler fonksiyonlarla ilgili dokularda yaygın olarak dağılır. Dolaşımdaki kallistatin düzeyleri, hem hastalarda, hem de hayvan modellerinde hipertansiyon, karaciğer hastalığı, sepsis, kalp ve böbrek hasarı, şiddetli pnömoni obezite ve kanserde belirgin şekilde azalır (7). Kallistatini aşırı eksprese eden transgenik farelerin kontrol farelerine kıyasla daha düşük kan

basıncına sahip olduğu gösterilmiş ayrıca lipopolisakarit kaynaklı inflamasyon ve mortaliteye karşı daha dirençli oldukları tespit edilmiştir (77,78). Kemirgenlerde kallistatin geni veya proteini verilmesi; hipertansiyon, vasküler, kalp ve böbrek hasarı, tümör büyümesi ve metastazı, karaciğer fibrozu, bakteriyel veya viral enfeksiyonu ve septik şokun patolojik koşullarını hafiflettiği gösterilmiştir (77-91).



Şekil 4. Kallistatinin Anjiyogenezde Çift Tarflı Rolü (7 no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir)

EPC'ler, endotel hasarına yanıt olarak neovaskülarizasyonu artırarak hasarlı kan damarları için sürekli bir yenileme kaynağıdır. Hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, KAH, diyabet, romatoid artrit ve sepsis hastalarında dolaşımda az sayıda EPC görülmüştür. Azalan EPC sayıları, kusurlu mobilite ve proliferasyona veya hızlandırılmış apoptoz ve yaşlanmaya bağlanabilir. Endojen EPC'lerin kemik iliğinden artmış mobilizasyonu, anjiyogenez ve vasküler onarımı teşvik etmek için alternatif ve etkili bir yoldur. Kallistatinin aktif bölgesi, Akt-eNOS sinyalini aktive ederek ve VEGF seviyelerini artırarak, EPC'lerin proliferasyonunu, migrasyonunu, adezyonunu ve tüp oluşumunu uyarır. Böylece aktif bölgesi sayesinde kallistatin, EPC'lerin mobilitesini ve fonksiyonunu uyararak anjiyogenez ve vasküler onarımı uyarır (7).

Anjiyogenez, kanser gelişiminde önemli bir süreçtir. Kallistatin uygulaması, hayvan modellerinde tümörle ilişkili anjiyogenezi inhibe ederek meme, kolon, mide, akciğer ve karaciğer karsinomlarının büyümesini ve metastazını geciktirir (7). Farelerde önceden belirlenmiş meme kanseri ksenograftlarına kallistatin geninin tek bir intramural enjeksiyonu, tümör büyümesinin önemli ölçüde baskılanması ve mikrodamar yoğunluğunun azalması ile sonuçlanmıştır (80). Aynı şekilde, kallistatin tedavisi, farelerde mide ve karaciğer kanseri ksenogreftlerinde tümör büyümesini, anjiyogenezi ve VEGF sentezini bastırmıştır (8,81).

VEGF, yeni kan damarlarının gelişmesinde ve tümör büyümesinde önemli bir düzenleyicidir. Heparin bağlanma bölgesi yoluyla Kallistatin, kültürlenmiş endotel hücrelerinde vasküler geçirgenliğinin yanı sıra VEGF ile indüklenen proliferasyon, migrasyon ve kapiller tüp formasyonu oluşumunu antagonize etmiştir (80,85). Ayrıca, kallistatin, kanser hücrelerinde Wnt ve endotel hücrelerinde TNF-a ile indüklenen VEGF ekspresyonunun engellemiştir (86,92). Bu nedenle, heparin bağlama bölgesi boyunca kallistatin, VEGF ekspresyonunu inhibe ederek VEGF aracılı vaskülarizasyonu engeller, anjiyogenezi inhibe eder (7).

2.5. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Endotel hücresinde proliferasyon, migrasyonun ve differensiyasyon sağlar. VEGF, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde anjiyogenezde rol oynar. Özellikle damar oluşumunda kritik görev alır, endotel hücrelerinin yaptığı birçok fonksiyonda da gereklidir. Bunlar embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokardial iskemi, oküler neovasküler hastalıklar ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardır (93).

VEGF vaskülogenez ve anjiyogenezde vasküler gelişimin önemli düzenleyicisidir (94). Hipoksi, VEGF'nin neden olduğu oküler neovaskülarizasyonun ana düzenleyicisidir (9). VEGF ve anjiyogenik inhibitörler arasındaki denge, DR'de

anjyogenezin proliferasyonunu belirler (95). VEGF, diyabette retinada vasküler sızıntının başlanmasında rol oynar (96).

Retina, organizmanın oksijen seviyesindeki değişikliklere karşı son derece hassas olan, en metabolik aktif dokularından biridir. Bununla birlikte retina hücreleri, reaktif oksijen türlerinin (ROS) hem dış ortamdan (ultraviyole radyasyon, metaller veya sigara dumanı), hem de endojen metabolizmadan (solunum, mitokondriyal veya viral enfeksiyonlarda değişiklikler) sürekli olarak ROS etkilerine maruz kalmaktadır. VEGF'nin retina pigment epitelini tarafından salınımı koryokapillerin doğru gelişimi için ve yetişkin bireylerde doğru retina işlevselliğinin korunmasında kritik rol oynamaktadır. DR gelişimi sırasında retinal hipoksi, yüksek düzeylerde VEGF ve diğer nedenlerle ilişkili olan patolojik anjyogenez gelişiminde yaygın bir faktördür. Farklı uyaranlar VEGF üretimini arttırabilse de, oksidatif stres, büyüme faktörü seviyelerini arttırır, DR'nin patolojik ileri evrelere geçişini uyarmada anahtar rol oynar. Yüksek glukoz konsantrasyonlarının ROS üretimi ile farklı VEGF izoformlarının ekspresyonunu modüle ettiğini gösterilmiştir (97).

VEGF ailesinin üyesi VEGF-B, T2DM'nin kemirgen modellerinde insülin duyarlılığını bozar. VEGF-B sinyalinin tükenmesi glukoz toleransını artırır, pankreatik adacık mimarisini korur, β hücre fonksiyonunu iyileştirir ve dislipidemiye düzeltir. Bu nedenlerden dolayı T2DM tedavisi için VEGF-B sinyal inhibisyonu önerilmiştir (98).

Günümüzde, retina hipoperfüzyonu hayvan modellerinde ve hastalarda erken DR'de gözlenen ilk değişikliklerden biri olarak gösterilmiştir. Bu etki sadece kılcal hücrelerin apoptozunun hızlanmasına, VEGF üretimi ile mikroanevrizma oluşumuna ve kırılğan neovaskularizasyona değil, aynı zamanda vasküler elektrotonik kontrol kaybına da bağlıdır (97).

Kronik inflamasyon patolojik anjyogenezin neden olur. İnflamatuar mediatörlere yanıt olarak endotel hücreleri anjyogenezin teşvik eder. DR, uzun süreli periton diyalizi, inflamatuvar barsak hastalıkları ve kanser gelişimi kronik inflamasyon sırasında gelişen patolojik anjyogenezin örnekleridir. VEGF patolojik anjyogenezin teşvik eder (99). Hipoksi, tümör anjyogenezinde başka bir kritik oyuncudur. Kanser

gelişimi sırasında çeşitli faktörler hipoksi oluşumuna ve sonuçta VEGF salınımına katkıda bulunur (99).

Antianjiyogenik tedavinin, patojenik anjiyogenezde ortaya çıkan kıvrımlı kan damarlarının normalleşmesine neden olduğu bildirilmiştir. Anti-VEGF monoklonal antikoru olan Bevacizumab solid tümörlerin antianjiyogenik tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Bevacizumab'ın kemoterapi ile kombinasyon halinde, ilerlemesiz sağkalımı ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (99). Benzer şekilde ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept, DR'yi tedavi etmek için kullanılan anti-VEGF ajanlarıdır (5).

2.6. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGFβ)

TGFβ, doku homeostazının sürdürülmesi ve embriyonik gelişimin kontrolünde önemli rolleri olan sitokin ailesinin üyesidir. Birçok hücre tarafından sentezlenen TGFβ proliferasyon, farklılaşma, adhezyon, morfogenez, ekstraselüler matriks oluşumu ve apoptozis gibi çeşitli hücrel süreçlerin kontrolünü sağlamaktadır. Bu büyüme faktörünün sinyalizasyon yolu birçok farklı yollar ile etkileşerek hücrenin homeostazını sağlar. Yara iyileşmesine katkıda bulunur (100). Hiperglisemide endotel hücrelerinde TGFβ daha fazla salınır ve T2DM hastalarında plazma seviyeleri yüksektir. Ekstraselüler matrikste metalloproteinaz-9 ekspresyonunu arttırarak retinal vasküler permeabiliteyi arttırır (101).

Yapılan bir meta analizde PDR hastalarının vitreusunda TGFβ yüksek bulunmuştur. Bu meta analize göre TGFβ, PDR için olası bir terapötik hedef olarak kabul edilmiştir (102). TGFβ, retina kan retina bariyerini ve vasküler geçirgenliği düzenler, inflamatuvar ve immün yanıtın güçlü bir mediatörüdür. Mikrovasküler homeostazi korumak için yeterli seviyelerde TGFβ gereklidir. Artan TGFβ seviyeleri PDR'de görüldüğü gibi kan retina bariyerinin yıkılmasında ve mikrovasküler disfonksiyonda önemli bir rol oynayabilir (102). Diyabetik hastaların kök hücreleri kullanarak yapılan son testlerde, TGFβ blokajının damar onarımını geliştirdiği gözlenmiştir (103).

TGF β , diyabetik b6brek hastalığının erken d6neminde glomer6ler hipertrofi ile sonuçlanan, h6cre proliferasyonu da dahil olmak 6zere endotel fonksiyonlarının birçok y6n6n6 d6zenler. Aynı zamanda mikrovask6ler endotelial h6crelerde apoptozu ind6kler (68).

TGF β , anjiyogenezi ve kondrogenezi artıran mezenkimal h6cre b6l6nmesini uyarır. T ve B lenfositlerinin, NK h6crelerinin proliferasyonunu ve sınıf II MHC partik6llerinin ekspresyonunu ve sitotoksik T-lenfositlerin oluşumunu inhibe eder. Ayrıca fibroblastlarda protein, kollajen, fibronektin ve integrin 6retimini artırarak travma sonrası rejeneratif s6releri uyarır (104). TGF β heparinaz ve kollajenaz proteinlerinin bozunmasına katılan enzimleri inhibe edebilir. Ayrıca metaloproteinazların doku inhibit6rlerinin 6retimini arttırır. DR'nin yanısıra idiyopatik pulmoner fibrozis ve glokomda da TGF β d6zeylerinde artış saptanmıştır (104).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Populasyonu

Çalışmamıza Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma, Göz Hastalıkları ve İç Hastalıkları Bölümü'ne başvuran 18-75 yaş arası diyabetik hastalar dahil edildi. Hastalara aynı uzman hekim tarafından tam oftalmolojik muayene yapıldı. Biyomikroskop ile göz dibi muayene edilerek DR tanısı konuldu. DM olup DR olmayan 30 hasta, NPDR olan 30 hasta, PDR olan 30 hasta ve bunlarla yaş ve cinsiyet uyumlu, inflamatuvar ve romatolojik bir hastalığı bulunmayan, kronik bir hastalığı olmayan, enfeksiyon bulguları göstermeyen 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi ve Vücut Kütle İndeksleri (VKİ) hesaplandı. Ayrıca hastalardan LANSS ağrı skalası ile diyabetik nöropati sorgulandı; <12 puan nöropatik ağrı yok, ≥12 puan nöropatik ağrı var olarak değerlendirildi.

3.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Hastalardan rutin hemogram ve biyokimya parametrelerine ek olarak çalışmamız için sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne 8 ml kan alındı. Kanın pıhtılaşması için 20 dakika bekletildi ve sonrasında 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum ependorf tüplere ayrıldı. Çalışma gününe kadar -80 derecede muhafaza edildi.

3.3. Rutin Biyokimyasal Analizler

Hemogram parametreleri (WBC, Hb, PLT) Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Mindray BC6800 marka hemogram cihazında, biyokimya parametreleri (Glukoz, BUN, Kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP, Albümin, Total protein, Trigliserit, LDL, HDL, Total kolesterol ve spot idrarda mikroprotein) Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Siemens Advia 1800 marka otoanalizörde, CRP düzeyi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Siemens BNII Nefelometre cihazında, sedim düzeyi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Vision-C ESR cihazında, HbA1c düzeyi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan BioRad Variant II HbA1c cihazında ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

3.4. ELİSA Ölçümleri

Serum LRG1, Kallistatin, TGF β 1 ve VEGF düzeyleri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD ELİSA Laboratuvarı'nda çalışıldı.

3.4.1. TGF β 1 Ölçümü

TGF β 1 ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: E-EL-H0110,USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific/MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 31.25-2000 pg/ml ve hassasiyet 18.75 pg/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV <6.7 % inter-assay CV<5.1%'dir.

3.4.2. Kallistatin Ölçümü

Kallistatin ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: E-EL-H5550, USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 15.63-1000 ng/ml ve hassasiyet 9.38 ng/ml dir. Presizyon, intra-assay CV <5.30 % inter-assay CV<6.04 %'dir.

3.4.3. VEGF Ölçümü

VEGF ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: E-EL-H0061, USA) kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific/ MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 7.81-500 pg/ml ve hassasiyet 4.69 pg/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV <5.38 % inter-assay CV<6.16 %'dir.

3.4.4. LRG1 Ölçümü

LRG1 ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: E-EL-H6067, USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific/MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0.63-40 ng/ml ve hassasiyet 0.38 ng/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV <5.41 % inter-assay CV<5.40 %'dir.

3.5. İstatistik Analizleri

Çalışmamızda veriler % 95 güvenle SPSS 21 paket programı kullanılarak analiz edildi. Parametreler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maximum istatistik ölçüleri tanımlayıcı olarak kullanıldı. Her bir parametre için hem

genel, hem de gruplara göre Shapiro Wilk testi ile normallik değerlendirilmesi yapıldı. Veri setindeki çok aşırı değerler box-plot grafiği kullanılarak (her bir grupta her bir parametre için minimum sıfır, maksimum 3 değer) analiz dışında bırakıldı. Üç ve daha fazla grup kıyası için tek yönlü ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İkili kıyaslar için homojen gruplarda LSD test homojen olmayan gruplarda Tamhane's T2 testi kullanıldı. Non-parametrik testin ikili kıyası için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Bonferroni düzeltmesinden sonra üç grup için $p=0,0163$, dört grup için $p=0,008$ olarak kabul edilerek analizler geręekleřtirildi.

3.6. Etik ve Hasta Onayı

Çalışma öncesi Mustafa Kemal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Araştırma protokol kodu: 2019/32). Çalışmaya katılan tüm hastalara ve sağlıklı kontrollere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak onam alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza DM olup retinopatisi olmayan 30 hasta, NPDR olan 30 hasta, PDR olan 30 hasta ve 30 sağlıklı olmakla birlikte toplam 120 gönüllü katıldı. Hasta grubunun yaş ortalaması $56,91 \pm 8,46$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $57,73 \pm 7,57$ yıl olarak tespit edildi ($p=0,638$). Katılımcılarımızın yaş ortalaması hasta ve kontrol grubu için homojendi.

Çalışmamıza katılan hastaların %50'si kadın, %50'si erkekti. Kontrol grubunun %53,3'ü kadın, %46,7'si erkekti ($p=0,752$). Katılımcılarımızın cinsiyet dağılımı hasta ve kontrol grubu için homojendi.

Tablo 6'da gruplardaki VKİ ortalamaları gösterildi. Gruplar genel olarak fazla kilolu bireylerden oluşmakla birlikte gruplar arasındaki farklılık kontrol-NPDR'den kaynaklanmaktaydı ($p=0,009$).

Tablo 6. Grupların VKİ Ortalaması

Grup	VKİ		
	Ort±SS	Min- Max	p
Kontrol	26,38±2,36	22,77-31,60	0,009
DR Olmayan	29,88±6,52	21,46-45,70	
NPDR	29,35±5,23	20,76-40,75	
PDR	26,87±4,02	21,45-35,49	

Hasta grupları arasında hipertansiyon, DM dışı ek hastalık (KAH, geçirilmiş serebro vasküler olay, depresyon, bipolar bozukluk, osteoporoz, hipotiroidi) ve diyabetik nöropati açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,097; 0,427; 0,51) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta Gruplarda Hipertansiyon, Ek Hastalık, Makula Ödemi, Diyabetik Nöropati

		DR			p	
		Olmayan	NPDR	PDR		
Hipertansiyon	Yok	N	21	13	15	0,097
		%	70,0	43,3	50,0	
	Var	N	9	17	15	
		%	30,0	56,7	50,0	
Ek Hastalık	Yok	N	16	14	19	0,427
		%	53,3	46,7	63,3	
	Var	N	14	16	11	
		%	46,7	53,3	36,7	
Makula Ödemi	Yok	N	30	18	14	0,001
		%	100,0	60,0	46,7	
	Var	N	0	12	16	
		%	0,0	40,0	53,3	
Diyabetik Nöropati	Yok	N	23	19	20	0,51
		%	76,7	63,3	66,7	
	Var	N	7	11	10	
		%	23,3	36,7	33,3	

Diyabetik maküla ödemi NPDR ve PDR hastalarına eşlik edebilmektedir, DR olmayan grupta maküla ödemi de yoktur. NPDR grubunda 12 hastada, PDR grubunda 16 hastada maküla ödemi de eşlik etmekteydi. Ancak bu iki grup arasında istatistiksel anlamda fark tespit edilmedi ($p=0,438$)

Üç hasta grubu arasında yaş ve DM süreleri istatistiksel anlamda farklı saptandı ($p=0,001$, $p=0,001$) (tablo 8).

Tablo 8. Hasta Gruplarında Yaş, DM Süresi

	DR Olmayan		NPDR		PDR		p
	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	
Yaş	51,60±6,5	41 – 65	59,10±8,1	41-75	60,03±8,1	42-73	0,001
DM Süresi	5,84±5,7	0-25	11,71±7,4	1-30	16,56±9,3	3-35	0,001

DM süresi ikili gruplarda kıyaslandığında; DR Olmayan-NPDR ve DR Olmayan-PDR arasında farklılık bulundu. DM süresi DR Olmayan grupta 5,84±5,71

ile en az ortalamaya sahipti; fark bu gruptan kaynaklanmaktadır. Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. DM Süresinin Gruplar Arası İlişkisi

Grup	Grup (i-j)	p
DR Olmayan	NPDR	0,004
	PDR	0,001
NPDR	DR Olmayan	0,004
	PDR	0,091
PDR	DR Olmayan	0,001
	NPDR	0,091

Gruplar arasındaki yaş farklılığı DR olmayan DM grubundan kaynaklanmaktadır. Bu grup NPDR ve PDR’ye göre daha genç hastalardan oluşmuştur. Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Yaş Ortalamasının Gruplar Arası İlişkisi

Grup	Grup (i-j)	p
DR Olmayan	NPDR	0,001
	PDR	0,001
NPDR	DR Olmayan	0,001
	PDR	0,637
PDR	DR Olmayan	0,001
	NPDR	0,637

Tablo 11. Gruplarda Laboratuvar Parametreleri

Grup	DR Olmayan	NPDR	PDR	Kontrol	
Lab. parametreleri (normal değerler)	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Glukoz (74-106 mg/dl)	189,63±95,21	201,03-79,09	200,6±84,70	87,8±6,71	0,001*
BUN (6-20 mg/dl)	14,23±3,12	19,34±6,41	19,43±5,66	13,69±2,82	0,001*
CRE (0,5-1,1 mg/dl)	0,76±0,18	0,93±0,26	1,017±0,33	0,75±0,15	0,001*
AST (5-34 U/L)	22,25±7,94	17,44±4,63	16,96±4,85	20,68±4,87	0,001*
ALT (10-49 U/L)	26,36±12,66	16,96±6,60	17,16±5,25	21,83±9,94	0,001**
GGT (9-36 U/L)	30,08±27,33	23,70±16,84	24,03±23,39	24,86±14,04	0,749**
ALP (40-150 U/L)	63,54±2,75	78,25±29,89	67,24±21,80	70,13±25,2	0,190*
ALB (3,5-5 g/dl)	4,31±0,33	4,20±0,33	4,13±0,43	4,38±0,24	0,043*
T.PROT (5,7-8,2 g/dl)	7,02±0,64	7,12±0,51	7,13±0,48	6,97±0,54	0,761*
HbA1c (4,3-6,1 %)	9,72±2,61	9,55±2,30	9,1±1,73	5,74±0,29	0,001*
CRP (0-5 mg/l)	6,45±5,44	4,94±3,27	7,2±10,06	3,41±0,80	0,199**
ESR (0-30 mm/h)	11,42±7,66	22,48±18,04	21,06±15,86	11,52±8,42	0,007**
LDL (0-100 mg/dl)	115,03±28,93	109,73±23,73	94,46±28,75	125,6±24,89	0,001*
TG (0-150 mg/dl)	192±110,08	241,23±181,74	233,16±101,79	148,21±77,07	0,025**
HDL (35-55 mg/dl)	43,95±14,17	41,81±11,95	38,03±7,64	44,64±7,53	0,068**
T.KOL (0-200 mg/dl)	190,95±43,69	193,96±30,26	178,74±38,13	195,07±28,49	0,379*
WBC (4-10 10 ³ /µl)	8,36±1,93	8,62±1,19	8,57±2,86	9,51±12,18	0,052**
HB (11-15 g/dl)	12,85±1,60	12,95±1,86	12,46±1,82	14,21±1,30	0,001*
PLT (150-450 10 ³ /µl)	277,16±84,44	275,5±65,07	276,06±67,56	231,43±57,88	0,003**
Spot idrar (0-150 mg/gr/c)	125,14±96,45	995,20±1548,68	1051,8±1464,88	47,12±21,77	0,001**

*: One Way ANOVA, **: Kruskal Wallis

Tablo 11’de grupların laboratuvar parametreleri gösterildi. Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, albümin, HbA1c, ESR, LDL, trigliserid, hemoglobin ve platelet değerlerinde farklılık saptandı. Diğer parametrelerde farklılık saptanmadı.

Alt grup analizlerinde glukozdaki fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır (her biri için $p=0,001$). Diyabetik gruplar arasında glukoz açısından fark tespit edilmedi. BUN ve kreatinin düzeyleri ikili kıyaslandığında DR Olmayan-NPDR (p BUN=0,003, p kreatinin=0,027) ve DR Olmayan-PDR grupları arasında (p BUN=0,001, p kreatinin=0,003) ve Kontrol-NPDR ve Kontrol-PDR arasında (p BUN=0,001, p kreatinin=0,002) anlamlı farklı bulundu.

AST düzeyleri PDR ile DR Olmayan ve Kontrol grupları arasında farklı bulundu (p değerleri sırasıyla 0,027 ve 0,028). Alkalen fosfataz, DR Olmayan-NPDR arasında farklı bulundu ($p=0,039$). HbA1c, kontrol grubu ile diğer tüm gruplardan farklı bulundu (her biri için $p=0,001$). Kontrol grubunda HbA1c değerleri normal aralıkta olduğu için bu farklılık beklenen bir durumdur. ALT düzeylerindeki farklılık DR Olmayan-NPDR ve DR Olmayan-PDR gruplarından kaynaklandı ($p=0,006$). Hemoglobin düzeyleri kontrol grubunda diğer üç gruba göre anlamlı farklı bulundu ($p=0,002$; 0,004; 0,001). LDL düzeyleri PDR grubunda diğer tüm gruplardan farklı bulundu ($p=0,004$; 0,03; 0,001). Ayrıca NPDR-Kontrol grupları arasında da LDL farklılığı saptandı ($p=0,043$). Trigliserid düzeyindeki farklılık Kontrol-PDR arasında saptandı ($p=0,017$). Sedimentasyondaki farklılık DR Olmayan-NPDR'den kaynaklandı ($p=0,042$). Platelet düzeylerindeki farklılık kontrol grubundan kaynaklandı ($p=0,032$; 0,006; 0,022). Albümin, total protein, total kolesterolün ikili kıyaslanması sonucu gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Spot idrarda mikroprotein açısından farklılık kontrol-NPDR ve kontrol-PDR grubundan ve DR Olmayan-PDR grubundan kaynaklandı.

Diyabetik hastalar (DR Olmayan, NPDR, PDR) ve kontrol grubunda LRG1, Kallistatin, VEGF, TGF β düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Diyabetik Hastalar ve Kontrol Grubunda LRG1, Kallistatin, VEGF, TGFβ Düzeyleri

	DR Olmayan		NPDR		PDR		Kontrol		P
	Ort ± SS	Min – Max	Ort ± SS	Min - Max	Ort ± SS	Min - Max	Ort ± SS	Min – Max	
LRG1 (ng/ml)	408,9± 39,44	297,95- 473,13	438,74± 33,50	328,0- 492,87	470,22± 18,92	417,12- 495,10	359,9± 89,78	141,09 - 481,50	0,001* *
Kallistatin (ng/ml)	284,4± 222,63	6,17- 816,91	272,21± 240,13	2,63- 898,98	608,64± 352,45	77- 1349,6	186,0± 217,71	12,96- 760,45	0,001* *
VEGF (pg/ml)	252,7± 80,06	100,97- 412,36	247,43± 95,62	103,4- 13,87	378,54± 163,63	113,36- 849,77	204,4± 79,83	102,5- 380,77	0,001*
TGFβ (ng/ml)	24,66± 9,69	6,32- 53,05	28,84± 5,70	17,06- 39,67	35,28± 14,90	6,07- 71,90	22,24± 5,40	14,25- 33,28	0,001*

*: One Way ANOVA, **: Kruskal Wallis

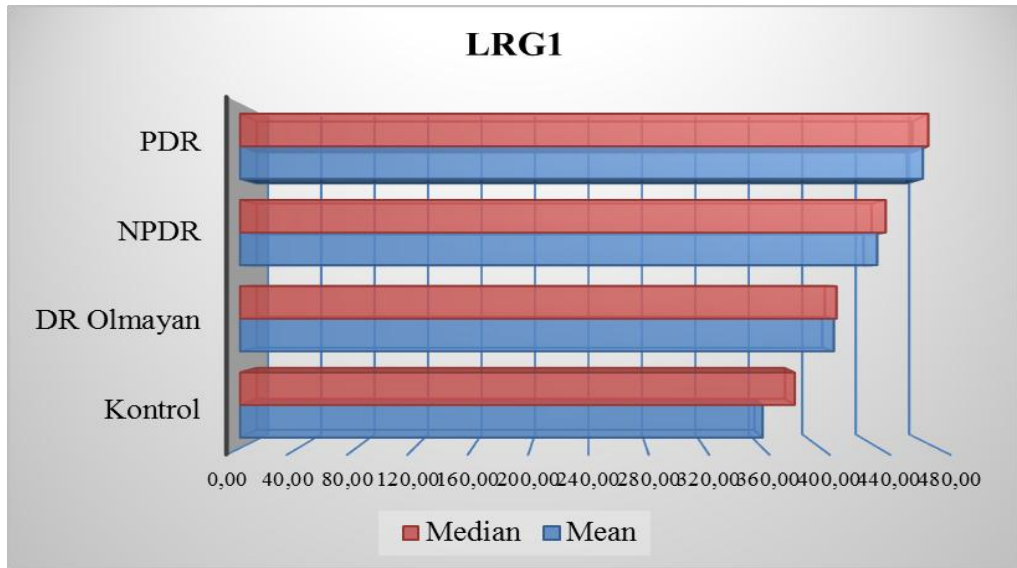
Gruplar arasında farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için her bir grup kendi arasında ikili kıyaslandı. LRG1 ve Kallistatin’de Bonferroni düzeltmesi kullanıldı ve p=0,008’in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. VEGF ve TGFβ’da p=0,005’in altı anlamlı kabul edildi.

LRG1 düzeyleri PDR grubunda 470,22±18,92 ng/ml, NPDR grubunda 438,74±33,50 ng/ml, DR Olmayan diyabetiklerde 408,9±39,44 ng/ml ve kontrol grubunda 359,9±89,78 ng/ml ortalama değere sahipti. Alt grup analizlerinde LRG1 düzeylerinde; DR Olmayan ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,017), diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Tablo 13’te p değerleri ile beraber gösterildi.

Tablo 13. LRG1 düzeylerinin ikili gruplarla karşılaştırılması

	Grup	p
DR Olmayan	NPDR	0,002
	PDR	0,001
	Kontrol	0,017
NPDR	DR Olmayan	0,002
	PDR	0,001
	Kontrol	0,001
PDR	DR Olmayan	0,001
	NPDR	0,001
	Kontrol	0,001
Kontrol	DR Olmayan	0,017
	NPDR	0,001
	PDR	0,001

LRG1 düzeyleri kontrol grubunda en düşük ölçüldü ($359,9 \pm 89,78$ ng/ml). DR olmayan gruptan PDR grubuna ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde LRG1 düzeylerinde artış oldu. En yüksek değerler PDR grubunda ($470,22 \pm 18,92$ ng/ml) ölçüldü. LRG1, DR'nin erken evrelerinden itibaren artmaya başladı.

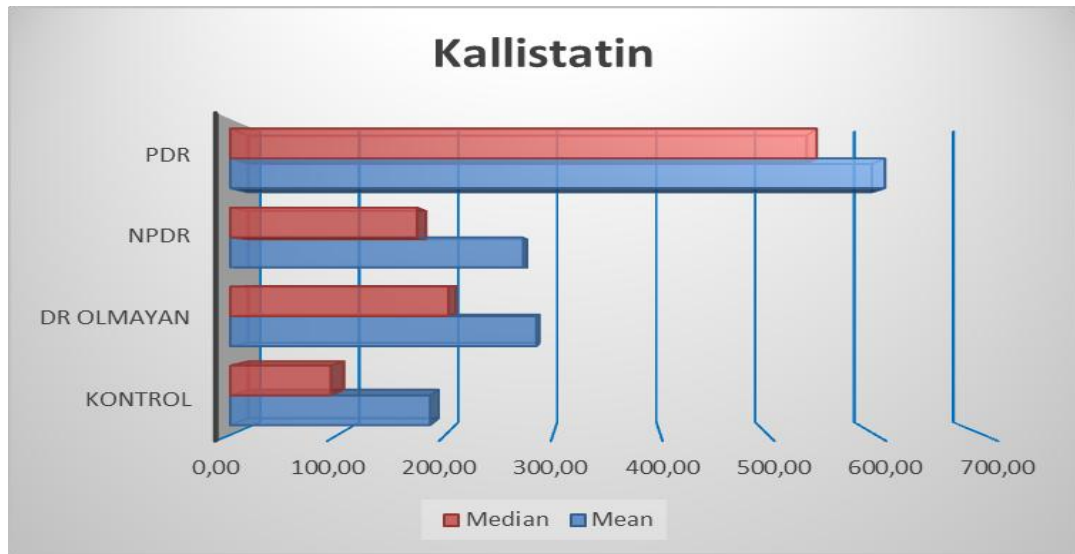


Şekil 5. LRG1 Düzeylerinin Gruplara Göre Median ve Ortalama Değerleri

Kallistatin ortalaması PDR grubunda $608,64 \pm 352,45$ ng/ml, kontrol grubunda $186,0 \pm 217,71$ ng/ml idi. Kallistatin PDR grubunda en yüksek seviyede ölçüldü. Kallistatin düzeylerinin ikili kıyaslaması tablo 14'te gösterildi. Çalışmamızda PDR grubu ile kontrol, DR Olmayan ve NPDR grupları arasında farklılık bulundu (herbiri için $p=0,001$). Kallistatinde farklılık PDR grubudan kaynaklanmaktadır ($p=0,001$).

Tablo 14. Kallistatin Düzeylerinin İkili Gruplarla Kıyaslanması

Grup		p
DR Olmayan	NPDR	0,574
	PDR	0,001
	Kontrol	0,011
NPDR	DR Olmayan	0,574
	PDR	0,001
	Kontrol	0,04
PDR	DR Olmayan	0,001
	NPDR	0,001
	Kontrol	0,001
Kontrol	DR Olmayan	0,011
	NPDR	0,04
	PDR	0,001

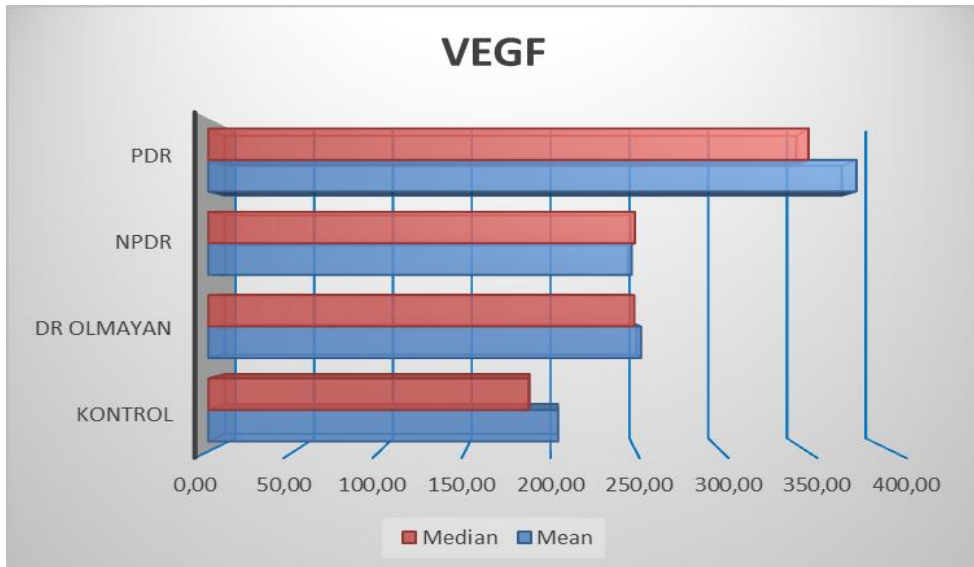


Şekil 6. Kallistatin Düzeylerinin Gruplara Göre Median ve Ortalama Değerleri

Tablo 15’te VEGF düzeylerinin ikili gruplarla ilişkisi gösterildi. PDR grubunda VEGF değeri NPRD, DR Olmayan, Kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksek ölçüldü (p değerleri sırasıyla; 0,003; 0,003; 0,001).

Tablo 15. VEGF Düzeylerinin İkili Gruplarla İlişkisi

	Grup	P
DR Olmayan	NPDR	1,000
	PDR	0,003
	Kontrol	0,142
NPDR	DR Olmayan	1,000
	PDR	0,003
	Kontrol	0,373
PDR	DR Olmayan	0,003
	NPDR	0,003
	Kontrol	0,001
Kontrol	DR Olmayan	0,142
	NPDR	0,373
	PDR	0,001

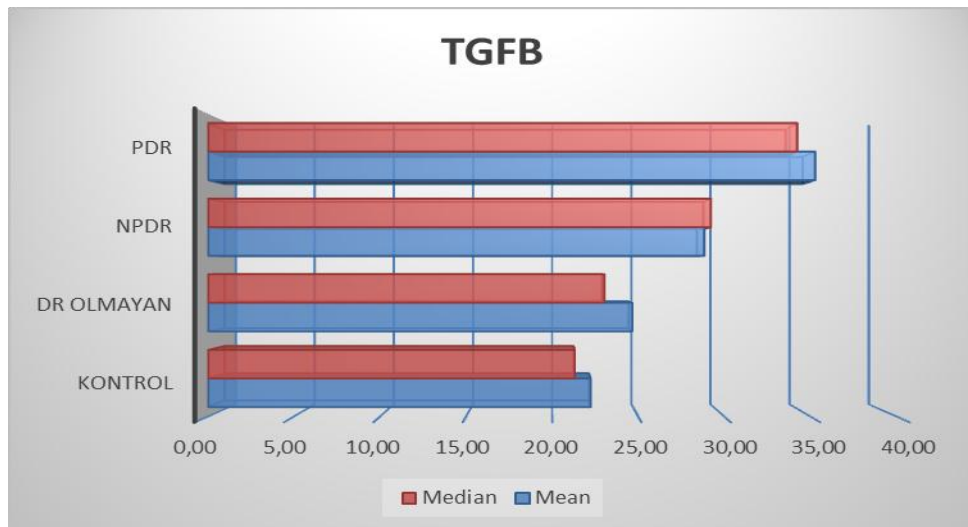


Şekil 7. VEGF Düzeylerinin Gruplara Göre Median ve Ortalama Değerleri

TGF β ortalaması PDR grubunda 35,28 \pm 14,9 ng/ml, NPDR grubunda 28,84 \pm 5,7 ng/ml, DR Olmayan diyabetiklerde 24,66 \pm 9,69 ng/ml ve kontrol grubunda 22,24 \pm 5,4 ng/ml idi. Alt grup analizlerinde; NPDR-kontrol (p=0,001), PDR-DR Olmayan diyabetikler (p=0,012), PDR-kontrol grubu arasında (p=0,001) farklılık saptandı. TGF β düzeyleri kontrol grubunda en düşük, PDR grubunda en yüksek ölçüldü.

Tablo 16. TGF β Düzeylerinin İkili Gruplarla İlişkisi

Grup		p
DR Olmayan	NPDR	0,258
	PDR	0,012
	Kontrol	0,815
NPDR	DR Olmayan	0,258
	PDR	0,185
	Kontrol	0,001
PDR	DR Olmayan	0,012
	NPDR	0,185
	Kontrol	0,001
Kontrol	DR Olmayan	0,815
	NPDR	0,001
	PDR	0,001



Şekil 8. TGF β Düzeylerinin Gruplara Göre Median ve Ortalama Değerleri

Ayrıca LRG1, Kallistatin, VEGF, TGFβ düzeyleri ile yaş, DM süresi, HbA1c, kreatinin, spot idrarda mikroprotein, CRP ve sedimentasyon arasında korelasyon saptanmadı.

Kallistatin düzeylerinde DR Olmayan hastalarda ek hastalık (KAH, geçirilmiş serebro vasküler olay, depresyon, bipolar bozukluk, osteoporoz, hipotiroidi) olan hastalarla olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamda farklılık tespit edildi (p=0,014). Akut enfeksiyon durumları, romatolojik hastalıklar ve malignite öyküsü ek hastalık dışlama kriterlerimiz olduğu için bu grup hastalıklara sahip kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Ek hastalığı olan hastalarda kallistatin düzeyleri daha yüksekti (tablo 17). Aynı karşılaştırma PDR ve NPDR hastalarında da yapıldı fakat istatistiksel farklılık saptanmadı. LRG1, VEGF, TGFβ düzeylerinin ek hastalıkla ilişkisi saptanmadı.

Tablo 17. DR Olmayan Hastalarda Ek Hastalık ile Anjiyogenik Markerların Karşılaştırılması

Grup	Ek hastalık yok		Ek hastalık var		p
	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	
LRG1	406,56±41,72	297,95-473,13	411,75±38,03	358,19-471,81	0,726*
Kallistatin	206,75±200,76	6,17-816,91	373,29±219,39	116,09-770,31	0,014**
VEGF	248,84±75,94	134,47-412,36	257,59±87,75	100,97-409,67	0,776*
TGFβ	22,96±11,52	6,32-53,05	26,60±6,98	16,34-40,81	0,314*

*: Student-t Testi, **: Mann Whitney U testi

Hipertansiyon olan ve olmayan PDR hastalarında LRG1 düzeyleri karşılaştırıldığında; hipertansiyon olan hastalarda LRG1 ortalaması 463,16±20,59 ng/ml, hipertansiyon olmayan hastalarda LRG1 ortalaması 477,79±13,96 ng/ml idi. İki grup arasında istatistiksel farklılık saptandı (p=0,035) (tablo 18). Aynı karşılaştırma DR Olmayan ve NPDR hastalarında da yapıldı fakat farklılık saptanmadı.

Tablo 18. PDR Grubunda Hipertansiyon ile Anjiyogenik Markerların Karşılaştırılması

	Hipertansiyon Yok		Hipertansiyon Var		p
	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	
LRG1	477,79±13,96	444,61-495,10	463,16±20,59	417,12-485,31	0,035*
Kallistatin	623,60±408,67	77-1349,69	593,69±299,70	188,93-1193,64	0,821*
VEGF	391,35±199,91	113,36-849,77	365,73±123,05	127,6-616,58	0,676*
TGFβ	36,46±16,46	12,61-71,90	34,11±13,63	6,07-64,63	0,674*

*: Student-t Testi, **: Mann Whitney U testi

NPDR hastalarında Diyabetik nöropati olan hastalarda TGFβ ortalaması 32,34±4,66 ng/ml, diyabetik nöropati olmayan hastalarda 27±5,42 ng/ml olup diyabetik nöropati olanlarda daha yüksekti (p=0,014) (tablo 19). LRG1, kallistatin ve VEGF’de diyabetik nöropati açısından farklılık saptanmadı. Ayrıca nöropati ile LRG1, Kallistatin, VEGF, TGFβ düzeylerinin karşılaştırılması DR Olmayanlarda ve PDR olanlarda da yapıldı ancak istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.

Tablo 19. NPDR Grubunda Diyabetik Nöropati ile Anjiyogenik Markerların Karşılaştırılması

	Nöropati Yok		Nöropati Var		p
	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	
LRG1	430,21±35,04	328,05-492,87	453,48±25,83	395,19-483,88	0,066*
Kallistatin	268,56±260,88	2,63-898,98	278,53±211,29	47,07-613	0,780**
VEGF	219,98±85,57	103,45-417,18	294,09±97,74	183-513,87	0,050*
TGFβ	27±5,42	17,06-34,63	32,34±4,66	24,44-39,67	0,014*

*: Student-t Testi, **: Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

DR, diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur (4). Erişkin yaşlardaki görme kaybının önde gelen nedenidir (5). Yirmi yıllık hastalıktan sonra; T1DM hastalarının hemen hemen hepsinde, insülin ile tedavi edilen T2DM hastalarının %80'inden fazlası ve insülin gerektirmeyenlerin %50'sinde bir dereceye kadar retinopati gelişmesi beklenir (41,42). Dünyada DM prevalansı artmaya devam ettikçe, diyabetik retinopati birçok gelişmiş ülkede önde gelen görme kaybı nedeni olmaya devam edecektir (44,45).

DM gözü birçok yönden etkilese de, DR en yaygın ve ciddi oküler komplikasyondur (5). DR varlığı, görme üzerindeki etkilerinin yanı sıra, kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, yaşamı tehdit eden sistemik vasküler komplikasyonların (inme, KAH, kalp yetmezliği) riskini arttırmaktadır (46). DR patogenezinde birçok faktör suçlansa da sebebi henüz tam olarak bilinmemektedir. Hiperglisemi, retinal vasküler endotel disfonksiyonuna yol açan bir dizi olayı başlatır, retinal iskemi meydana gelir, hipoksi gelişir ve bu hipoksiye cevap olarak VEGF ekspresyonu artar, anjiyogenez uyarılır (neovaskülarizasyon), kapiler geçirgenlik artar ve retina ödemi meydana gelir. Anjiyogenez ile yeni damarların oluşumu DR patogenezinde yer alan önemli bir basamaktır. Güncel tedavide anjiyogenezi azaltmaya yönelik anti-VEGF ajanlar ve lazer fotokoagülasyon kullanılmaktadır. Ancak bu tedaviler kalıcı değildir. Hastalığın erken teşhisinde kullanılabilecek ve ilerleyen yıllarda yeni tedavilerin gelişmesine olanak sağlayacak yeni biyokimyasal markerlara ihtiyaç vardır.

LRG1, bir serum glikoproteinidir. Nötrofiller, makrofajlar, hepatositler ve intestinal epitel hücreleri tarafından üretilir. LRG1'in immün yanıt, hücre proliferasyonu, hücre göçü, hücre apoptozisi ve neovaskülarizasyonda rol oynadığı bildirilmiştir (6). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; TGFβ1 varlığında,

LRG1'in endotelial hücelere mitojenik olduğu ve anjiyogenezini desteklediği gösterilmiştir (6). Patojenik anjiyogenezin yeni regülatörlerini tanımlamak için yapılan bu çalışmada retina damarlarında belirgin remolling sergileyen üç fare mutantından faydalanılmıştır. Katlanma değişikliğine göre sıralandığında, LRG1'i kodlayan gen, en belirgin şekilde düzenlenmiş olarak ortaya çıkmıştır. Retina hastalığı olan üç fare modelinde de LRG1'in upregüle olduğu görülmüştür. LRG1'in sadece retinada değil koryokapillerde de eksprese edildiği görülmüştür. Farelerle tutarlı olarak sağlıklı yetişkin insan retina damarlarında da az miktarda LRG1 ekspresyonu gözlemlenmiş olup LRG1 ekspresyonunun sadece retina ile sınırlı olmadığı; deri, meme, bağırsak gibi organlarda da düşük miktarda eksprese edildiği izlenmiştir. Yine bu çalışmada kontrol farelerinde koroid neovaskülarizasyonu indüklenmiş ve 1 hafta sonra retina ve retina pigment epiteli/koroidde LRG1 seviyelerinde belirgin artış izlenmiş olup LRG1'in patolojik anjiyogenezde fizyolojik anjiyogeneze göre daha baskın rol oynayabileceği gösterilmiştir.

LRG1'in yüksek endotelial venüllerde TGF β 1'e bağlandığı gösterilmiştir (67). Hasarlı retinadaki vasküler remodelling mediatörleri aranırken, TGF β sinyalleşmesi yeni bir düzenleyici olarak bulunmuştur. TGF β sinyali hem gelişmede, hem de vasküler patolojide endotel hücre fonksiyonunun belirlenmesinde önemli bir rol oynar. TGF β aktivitesi gen ekspresyonundan hücre dışı biyoyararlanımın kontrolüne kadar birçok seviyede düzenlenir. Burada sunulan veriler LRG1'in, TGF β 'yı anjiyogenik dönüşüm için aktive ettiği ve TGF β 1 varlığında TIRII-ALK1-Smad1/5/8 yolu üzerinden sinyalleşmeyi teşvik ettiğini desteklemiştir. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında PDR'li insan deneklerin vitroz örneklerinde hem LRG1, hem de TGF β 1'in önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (6). LRG1'in anjiyogenik etkilesinin retina ile sınırlı olmadığı, TGF β 1 sinyalizasyonundaki düzenleyici etkisiyle neoplaziler ve immün yanıt dahil pek çok hastalıkta yer alabileceği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer şekilde LRG1 ve TGF β 'nın plazma düzeyleri PDR grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,001, p=0,001). LRG1 düzeyi kontrol grubunda en düşük ortalamaya

sahipti (359,90±89,78 ng/ml). Kontrol grubundan proliferatif retinopatiye ilerledikçe LRG1 seviyelerinde artış dikkati çekmiş olup hastalar arasında LRG1 artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TGFβ düzeyleri de kontrol grubunda en düşük (ortalama 22,24±5,40 ng/ml) seviyelerde saptandı. TGFβ ölçümlerinde en yüksek değerler PDR grubunda elde edildi; DR Olmayan (p=0,012) ve kontrol grubuna (p=0,001) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu bulgulardan yola çıkılarak LRG1'in retinopati göstergesi olduğu söylenebilir.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı (105) hasta popülasyonu ve gruplaması bizim çalışmamızla benzer özellik gösteren çalışmada ayaktan hastalar; diyabetik olup retinopatisi olmayan (n: 22), NPDR olan (n:20), PDR olan (n:22) şeklinde gruplandırılmış ve 22 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Yatan hastalar PDR (n:22) ve kontrol (n:11) olarak gruplanmış. Ayaktan hastalarda plazma LRG1, yatan hastalarda vitröz LRG1 bakılmış. Ayaktan DM hastalarının yaş ortalaması 57.3±10.3 yıl olup bizim çalışmamızla (56,91±8,46 yıl) benzer yaş ortalamasına sahipti. Hastaların VKİ ortalaması 24.63±3.57 kg/m² ölçülmüş normal kilolu hastalardan oluşurken, bizim çalışmamızda VKİ ortalaması 28,70±5,46 kg/m² idi, fazla kilolu hastalardı. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma LRG1, T2DM hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı derecede artmış olarak tespit edilmiş (p=0,009). Alt grup analizi yapıldığında plazma LRG1 düzeylerinin PDR grubunda; kontrol, DR olmayan T2DM ve NPDR gruplarına göre anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür. Ancak kontrol, DR olmayan T2DM ve NPDR grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Vitröz LRG1 düzeyleri PDR hastalarında kontrol grubunun yaklaşık 4.3 katı tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

Bizim çalışmamızda da LRG1 düzeyleri en yüksek PDR grubunda saptandı ve bu yükseklik diğer üç gruba göre istatistiksel anlamda farklı bulundu. İkili gruplarımız arasında da; DR Olmayan-NPDR arasında (p=0,002), NPDR-Kontrol arasında (p=0,001) anlamlı farklılık tespit edildi. Sadece DR olmayan hastalarımız ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,017) (Bonferroni düzeltmesine göre p:0,008'in altı anlamlı kabul edildi). Chen ve arkadaşlarının çalışmasıyla sonuçlarımız PDR açısından benzerdir. Vitröz örneklem yapılması

invaziv işlem gerektirip sınırlı sayıda hastada uygulanabileceğinden pratik bir yaklaşım değildir. Plazma LRG1 ölçümü non-invazivdir, diyabetik hastalarda retinopati tespitinde tarama aracı olarak kullanılabilir. Çalışmamız "retinopati varlığı ve derecesi arttıkça LRG1 düzeyi de artmaktadır" hipotezimizi desteklemektedir.

Yakın zamanda yapılan 1206 tip 2 diyabet hastasının alındığı ve ortalama 3,2 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada bazal LRG1 seviyeleri ile DR arasındaki ilişki ve LRG1 ile santral arterial sertlik arasındaki ilişki incelenmiştir (106). Hastaların 396'sında DR tespit edilmiş. DR hastalarında DR olmayan hastalara göre; T2DM süresi daha uzun, HbA1c, sistolik kan basıncı, nabız dalga sayısı ve PEDF (pigment epithelium derivated factor) düzeyi daha yüksek, böbrek fonksiyonu ve endotel fonksiyonunun daha kötü olduğu görülmüş. LRG1 seviyeleri DR olan grupta DR olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p < 0,001$). DR hastalarının 270'i NPDR, 107'si PDR imiş. LRG1 düzeyleri PDR grubunda NPDR'ye ve DR olmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksek çıkmış ($p < 0,001$, $p < 0,001$). NPDR hastalarında DR olmayanlara göre LRG1 seviyeleri marjinal yüksek çıkmış ($p = 0,05$). Bu çalışmada ayrıca bir anjiyogenik inhibitör olan PEDF seviyeleri de PDR ve NPDR hastalarında DR olmayanlara göre yüksek bulunmuş ($p < 0,001$, $p < 0,001$). PEDF yüksekliğinin, LRG1 gibi anjiyogenik stimülasyonu arttıran etkiye sekonder yanıt olarak yükseldiği düşünülmüş. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer şekilde antianjiyogenik bir protein olan kallistatin seviyeleri PDR grubunda en yüksek değerlerde saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,001$). PDR'de kallistatinin artmış olması bu yolak üzerinden çalışan bir kontraregülatuar sistem olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda diğer anjiyogenetik faktörler olan VEGF ve TGF β da birlikte çalışılmış olup bu parametreler de PDR grubunda en yüksek değerlerde ölçüldü. VEGF istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,003$). Çalışmamız, DR hastalarında hastalığı ve derecesini belirleyebilecek yeni parametreler olan LRG1, Kallistatin ve anjiyogenezde rol olan VEGF, TGF β 'nın bir arada çalışıldığı ilk çalışmadır. Bu açıdan önem arz etmektedir.

DM, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya çapında kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Diyabetik

nefropati, T2DM'li hastaların yaklaşık %25'ini etkiler (31). DR'de olduğu gibi diyabetik böbrek hastalığının patofizyolojisinde de glomerüler neoanjiyogenez rol almaktadır (107). Yakın dönemde yayımlanan (2019) bir çalışmada, LRG1'in ağırlıklı olarak glomerüler endotel hücrelerine lokalize olduğu, diyabetik böbreklerde ekspresyonunu artığı ve anjiyogenigenezi tetiklediği gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, LRG1 diyabetik glomerüler neoanjiyogenezin potansiyel bir belirleyicisi ve diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesinde bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. LRG1'in TGFβ'yı etkileyerek anjiyogenezi arttırdığı bu çalışmada da gösterilmiştir (68). Bizim çalışmamızda da NPDR ve PDR hastalarında spot idrarda mikroprotein atılımı kontrol grubuna göre daha yüksekti (p=0,001). Ayrıca hem LRG1, hem TGFβ düzeyleri NPDR ve PDR hastalarımızda sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek saptandı.

T2DM'li hastalarda plazma LRG1 seviyelerinin arteriyel sertlik, endotel disfonksiyonu ve periferik arter hastalığı (PAD) ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada PAD'lı hastaların, LRG1 seviyeleri borderline PAD olan ve PAD olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bu çalışmada yüksek LRG1 seviyelerinin PAD, arteriyel sertlik ve endotelial fonksiyonu için önemli bir prediktör olduğu saptanmıştır (72). Ayrıca yapılan başka çalışmalarda iskemik sıçan beyinde endotel ve astrosit hücrelerinde (108) ve kolorektal kanserli hastalarda (109) plazma LRG1 düzeyinde artış gösterilmiştir. Bu çalışmalar LRG1'in anjiyogenik özelliğinin gösterildiği diğer çalışmalardandır.

Kallistatin, insan plazmasında, bir doku kallikrein bağlayıcı protein ve bir serin proteinaz inhibitörü olarak tanımlanmıştır (75). Kallistatin karaciğerde eksprese edilir. Kalp, böbrek ve kan damarları dahil olmak üzere kardiyovasküler fonksiyonlarla ilgili dokularda yaygın olarak dağılır. Dolaşımdaki kallistatin düzeyleri, hem hastalarda, hem de hayvan modellerinde hipertansiyon, karaciğer hastalığı, sepsis, kalp ve böbrek hasarı, şiddetli pnömoni obezite ve kanserde belirgin şekilde azalır. Kallistatin endojen bir Wnt antagonistidir (7).

Ma ve arkadaşları kallistatin ekspresyonunu, hücrel lokalizasyonunu ve gözdeki potansiyel fonksiyonunu belirlemek amacıyla bir çalışma yapmıştır (110). Bu çalışmada vitröz doku örnekleri kullanılmıştır. Kornea, siliyer cisim, sklera,

koroid, optik sinir, retina, vitre ve vitröz sıvılarda aktif kallistatin belirlenmiştir. Diyabetik retinopati 18 hasta ve diyabetik olmayan 17 hastanın vitröz sıvılarında kallistatin düzeyleri karşılaştırılmış. Sonuçlar, diyabetik deneklerin, diyabetik olmayan deneklere kıyasla kallistatin seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise plazma kallistatin seviyeleri 90 diyabetik hastada, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Alt grup analizleri yapıldığında bu farklılığın proliferatif retinopatisi olan hastalardan kaynaklandığı tespit edildi ($p=0,001$). Çalışmamızda kallistatinin PDR'de yüksek tespit edilmesi Ma ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu değildir. Bizim çalışmamız, bu çalışmadan daha geniş hasta popülasyonuna sahiptir. Ancak Ma ve arkadaşları vitröz doku örneklerinde kallistatin düzeylerini ölçmüş olup bizim çalışmamızda kallistatin plazmada ölçüldü. Bu bulgular kallistatinin bir proliferasyon göstergesi olabileceğini ya da daha önce belirttiğimiz gibi bir kontraregülatuar sistem olabileceğini akla getirmektedir.

Wnt yolunun inflamatuvar tepkilere aracılık ettiği, gelişim sırasında ve hastalık koşulları altında anjiyogenezi modüle ettiği gösterilmiştir (111,112). Anormal neovaskülarizasyon ile ilişkili bazı patolojik durumlarda Wnt sinyalleşmesinin rolleri bildirilmiştir. Wnt sinyal yolunun bileşenlerindeki mutasyonların, çeşitli kalıtsal vasküler bozukluklara ve kusurlu retinal vasküler gelişime neden olduğu bilinmektedir (113,114). Ayrıca, Wnt sinyali, bir dizi anjiyogenik ve inflamatuvar faktörün ekspresyonunu düzenler. Wnt sinyalinin aşırı çoğalmasının diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarda patojenik rol oynadığını göstermiştir (115).

Kallistatinin Wnt yolu ile etkileşerek antianjiyogenik ve antiinflamatuvar etkisi araştırıldığı bir çalışmada (116); P18'de vitreusta oksijenin indüklediği retinopati (OIR)'li kallistatin-TG farelerinin, OIR olan WT farelerine kıyasla anlamlı şekilde daha az neovasküler hücre geliştirdiğini göstermiştir. Önceki çalışmalar, retinal nöroinflamasyonun, OIR ve insan DR'sinin önemli bir özelliği olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada retina nöroinflamasyonunun muayenesinde, retinal VEGF ve ICAM-1 seviyeleri ölçülmüş. Sonuçlar, VEGF ve ICAM-1'in retinal düzeylerinin, P18'de OIR'li kallistatin-TG farelerinde OIR olan WT farelerine kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Kallistatinin aşırı ekspresyonunun OIR

tarafından indüklenen retinal nöroinflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kallistatinin aşırı ekspresyonu, tip 1 diyabetin genetik modelinde retinal nöroinflamasyonu ve vasküler sızıntıyı inhibe ettiği gösterilmiştir. Kallistatinin, diyabetin neden olduğu retina Wnt sinyalini inhibe ettiği yine bu çalışmada gösterilmiştir. Kallistatin, Wnt sinyalini bloke eder ve kültürlenmiş retina hücrelerinde yüksek glukoz ve Wnt ligandının neden olduğu Wnt hedef genlerini azaltır (116). Bu çalışma transgenik farelerde endojen kallistatinin aşırı ekspresyonunun OIR'de retina neovaskülarizasyonunu iyileştirdiğini göstermektedir. Yüksek kallistatin seviyeleri, OIR retinasında VEGF'nin aşırı ekspresyonunu da hafifletmiştir. Bu bulgular endojen olarak eksprese edilen kallistatinin, proanjyogenik faktörler ve antianjyogenik faktörler arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak retinada antianjyogenik aktivite sağladığına dair kanıt sağladığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda PDR grubunda hem VEGF, hem de kallistatinin plazma düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek ölçüldü. VEGF artışı DR'de beklediğimiz bir durumdu. Kallistatin heparin bağlama bölgesi sayesinde VEGF'yi inhibe etmesi beklenir (7). PDR'de VEGF inhibisyonu sağlanamadığı için kallistatin seviyelerinde artış beklenebilir.

T1DM'li hastalarda kallistatin seviyelerinin vasküler komplikasyonlara etkisinin araştırıldığı 116 hastayı içeren bir çalışmada (117), diyabetik hastalarda kallistatin düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiş ve komplikasyonlu diyabetik hastalar, komplikasyonsuz hastalar ve kontroller arasında da farklılık saptanmış. Buna göre kallistatin düzeyleri komplikasyonlu diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Serum kallistatin düzeylerinin Tip 1 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlu ve hipertansiyonlu hastalarda arttığı gösterilmiş, böbrek ve damar disfonksiyonu ile korele bulunmuş. Ayrıca proliferatif retinopatiyi içeren vasküler komplikasyonları olan Tip 1 diyabetik hastalarda da serum kallistatin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da 30 PDR hastasında; NPDR, DR Olmayan hastalar ve kontrol grubuna göre plazmada artmış kallistatin seviyeleri tespit edildi. Hastalarımız T2DM'li hastalardı. Bu çalışma ile bizim bulgularımız örtüşmektedir ve çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Burdan yola çıkılarak kallistatinin aynı zamanda komplikasyon göstergesi olabileceği de söylenebilir.

T1DM'li çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada kallistatin düzeylerinin karotis intima media kalınlığı (CIMT) ile ilişkisi incelenmiştir (118). Kallistatin mikrovasküler komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak belirlenmiş. T1DM'li altmış hasta, mikrovasküler komplikasyonların varlığına göre iki gruba ayrılmış ve 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış. Kallistatin düzeyleri, mikrovasküler komplikasyonlu hastalarda ve komplikasyonu olmayanlarda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0.001$). Kallistatin, mikroalbuminüri hastalarında normoalbuminürik grupla karşılaştırıldığında artmıştır ($p<0.001$). Kallistatin ile hastalık süresi, açlık kan glukozu, HbA1c, trigliseritler, total kolesterol, hs-CRP, idrar albumin kreatinin oranı ve CIMT arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmayla benzer şekilde PDR olan grupta kallistatin seviyeleri NPDR, DR Olmayanlar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$). Ancak kallistatin ile HbA1c, kreatinin, CRP, sedimentasyon, DM süresi ve yaş arasında korelasyon saptanmadı. Bu çalışmadan farklı olarak bizim hasta grubumuz tip 2 diyabetlilerden oluşmaktaydı ve beklenildiği gibi yaş ortalaması daha yüksekti.

Normal glukoz toleransı olan obez bireyler ile prediyabetli obez bireylerde kallistatin seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada (119), prediyabetli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek kallistatin düzeyleri tespit edilmiş. Metabolik sendromu olanlarda olmayanlara göre kallistatin seviyeleri yüksek saptanmış ancak insülin direnci olan ve olmayan hastalarda farklılık saptanmamış. Bu çalışmaya göre kallistatin artışındaki ana faktörün, insülin duyarlılığı değil, hiperglisemi olabileceği gösterilmiştir. Bizim verilerimize göre ise kallistatin seviyesindeki artış için sadece hipergliseminin yeterli olmadığı, komplikasyon gelişmesi gerektiği gösterildi. DR Olmayan hastalar ile kontrol grubu arasında kallistatin açısından fark bulunmamış olup ($p=0,011$), PDR hastalarımızla NPDR, DR Olmayanlar ve kontrol grubu arasında fark bulundu (her biri için $p=0,001$). Bu sonuçla birlikte kallistatin yüksekliğinin komplikasyon varlığının bir göstergesi olarak kullanılmasına yönelik geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

VEGF vaskülogenez ve anjiyogenezde vasküler gelişimin önemli düzenleyicisidir (94). Hipoksi, VEGF'nin neden olduğu oküler neovaskülarizasyonun

ana düzenleyicisidir (9). VEGF ve anjiyojenik inhibitörler arasındaki denge, diyabetik retinopatiye anjiyogenezin proliferasyonunu belirler (95). VEGF, diyabette retinada vasküler sızıntının başlanmasıyla rol oynar (96). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında PDR hastalarında vitreus ve plazma VEGF seviyeleri araştırılmış, VEGF'nin primer vitrektomi sonrası hastalık prognozunu tahmin edip etmediğine bakılmıştır (120). Vitreus ve plazma VEGF seviyeleri progresif PDR hastalarında, stabil PDR hastaları ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Aynı çalışmada PDR hastalarında vitreus VEGF düzeyi ile plazma VEGF düzeyi pozitif korele bulunmuştur. Diğer bir çalışmada PDR hastalarında anjiyopietin benzeri protein 8 (ANGPTL-8) ve VEGF'nin vitreus ve plazma seviyelerini araştırılmış (121). PDR'li hastaların vitröz ve serumlarındaki ANGPTL-8 ve VEGF düzeyleri, idiyopatik maküler delikli hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmış. Yine başka bir çalışmada PDR hastalarının gözleri ile kontrol grubu kıyaslanmış ve VEGF düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuş (122). Bizim çalışmamızda da VEGF düzeyleri PDR grubunda; kontrol grubu, DR olmayan DM hastaları ve NPDR hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; 0,001; 0,003; 0,003). Sonuçlarımız bu çalışmalarla VEGF açısından benzerdir.

TGF β doku homeostazının sürdürülmesi ve embriyonik gelişimin kontrolünde önemli rolleri olan sitokin ailesinin üyesidir. Birçok hücre tarafından sentezlenen TGF β proliferasyon, farklılaşması, adhezyon, morfogenez, ekstraselüler matriks oluşumu ve apoptozis gibi çeşitli hücrel süreçlerin kontrolünü sağlamaktadır. Bu büyüme faktörünün sinyalizasyon yolu birçok farklı yollar ile etkileşerek hücrenin homeostazını sağlar. Yara iyileşmesine katkıda bulunur (100). Hiperglisemide endotel hücrelerinde TGF β daha fazla salgılanır ve T2DM hastalarında plazma seviyeleri yüksektir. Ekstraselüler matrikste metalloproteinaz-9 ekspresyonunu arttırarak retinal vasküler permeabiliteyi arttırmaktadır (101).

Yapılan bir çalışmada NPDR hastalarında aköz hümördeki anjiyogenik sitokinlerin total retina kan akımı ile korelasyonu incelenmiştir (123). Çalışmaya 17 kontrol ve 16 NPDR hastası alınmış. Katarakt ameliyatı başlangıcında 14 anjiyogenik sitokin konsantrasyonunu değerlendirmek için aköz hümör örnekleri

toplanmış. NPDR'de TGF- β 1, TGF- β 2 düzeylerinin arttığı gösterilmiş ($p < 0.003$). Total retina kan akımının NPDR grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiş ($p = 0.002$). Çoklu regresyon analizinde, HbA1c'nin aköz TGF β 1'in önemli bir belirleyicisi olduğu bulunmuş. Bizim çalışmamızda plazmada ölçülen TGF β düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p: 0,001$). Alt grup analizlerinde TGF β düzeyleri PDR grubunda DR olmayan DM hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p = 0,012$ ve $p = 0,001$). NPDR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p = 0,001$). PDR ve NPDR arasında TGF β düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,185$). Çalışmamızda HbA1c ile TGF β arasında korelasyon saptanmadı.

Klinik çalışmalar, sıkı glukoz kontrolü ile diyabetik retinopatinin insidansı ve ciddiyetinde bir azalma arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. TGF β , endotel hücre çoğalmasının, adezyonun ve hücre dışı matrisin birikmesinin kontrolünde rol oynar. Yapılan bir çalışmada çeşitli glukoz konsantrasyonlarında insan retina endotel hücrelerinde TGF β ve reseptörlerinin (tip I ve II) düzenlenmesi araştırılmıştır (124). İnsan retinal endotel hücreleri çeşitli glukoz konsantrasyonlarına (0-25 mmol/l) maruz bırakılmış, TGF β ve mRNA seviyeleri ölçülmüştür. Sonuçlar glukozun insan retinal endotel hücrelerinde TGF β , mRNA ve protein ürünlerini, ayrıca TGF β reseptör ekspresyonunu düzenlediğini göstermiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda diyabetik retinopati gelişmemiş diyabetik hastalar (n:30), nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar (n:30) ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda (n:30) ve sağlıklı kontrollerde (n:30) anjiyogenezin yeni göstergeleri olan LRG1, kallistatin ve iyi bilinen anjiyogenik faktörler olan VEGF ve TGF β düzeyleri değerlendirildi.
2. LRG1, Kallistatin, VEGF, TGF β anjiyogenezde rol alan markerlar olup diyabetik retinopatide ilk defa bir arada çalışıldı. Çalışmamız bu yönüyle bir ilk teşkil etmektedir.
3. LRG1'in diyabetik retinopati evrelerinde anlamlı olarak yükseldiğini gösteren çalışmamız literatürdeki birkaç çalışmadan birisidir, bu yönüyle önem arz etmektedir.
4. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatür ile uyumludur ve cinsiyet olarak kadın/erkek eşit dağılmıştır.
5. Çalışmamızda LRG1 düzeyleri, NPDR ve PDR grubunda DM olup DR olmayan hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Benzer şekilde TGF β düzeyleri de hem PDR, hem NPDR de yüksek saptandı.
6. LRG1 retinopatiyi belirlemede ucuz ve kolay bir yöntem olabilir.
7. İlerleyen zamanlarda anti-LRG1 ajanlar DR tedavisinde tedavi alternatifi olabilir.
8. Kallistatin düzeyleri PDR grubunda; NPDR, DM olup DR olmayan hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Literatürde bu konuda yapılan az sayıda çalışma olmakla birlikte bu çalışmalarda vitröz sıvıda kallistatin düzeyleri çalışılmış ve düşük bulunmuştur. Her ne kadar DR hastalarının vitreusunda kallistatin düzeyi düşük olsa da, kallistatinin mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirgindir. Çalışmamız DR hastalarında plazma kallistatin düzeylerine bakılan ilk çalışmadır.
9. Çalışmamızda anjiyogeneze etki eden dört parametremde PDR grubunda anlamlı yüksek bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33 Suppl 1:S 62-9.
2. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019 s:16-22
3. N.H. Cho, J.E. Shaw, S. Karuranga, Y. Huang, J.D. Fernandes, A.W. Ohlrogge, B. Malanda. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* Volume 138, 2018, Pages 271-281
4. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy (Review). *New England Journal of Medicine* Volume 366, Issue 13, 29; 2012, Pages 1227-1239.
5. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124–36.
6. Wang X, Abraham S, McKenzie JA, Jeffs N, Swire M, Tripathi VB, et al. LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF- β signalling. *Nature*. 2013;499:306–11.
7. Chao J, Li P, Chao L. Kallistatin: double-edged role in angiogenesis, apoptosis and oxidative stress. *Biol Chem*. 2017, 27;398(12):1309-1317.
8. Zhu B, Lu L, Cai W, Yang X, Li C, Yang Z et al. Kallikrein-binding protein inhibits growth of gastric carcinoma by reducing vascular endothelial growth factor production and angiogenesis. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(12 Pt 1):3297-306.
9. Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(1):8-13.

10. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management. *Pediatric Clinics of North America* Volume 52, Issue 6, 2005, Pages 1553-1578.
11. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med* 2013; 30:170.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Supplement 1): S81-S90.
13. Harris MI. *DiabetesCare*. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. 1989 Jul-Aug;12(7):464-74.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29: 4-42.
15. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019 s:178-179.
16. Ulusal Diabet Konsensus Grubu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017. Türkiye Diabet Vakfı s:14.
17. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population based studies with 4*4 million participants. *Lancet* 1980;2016.
18. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Ayvaz G, Çömlekçi A. Türkiye’de ve Dünyada Diabet TEM Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Raporu. *TURKJEM* 2012 sayı:16.
19. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005, 9-15;365(9467):1333-46.
20. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid

profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4542-8.

21. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.*2009;302(2):179-88.
22. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2552-63.
23. Westermark P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia.* 1992;35(4):297-303.
24. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3629-43.
25. Florez JC. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4633-42.
26. Bennett, PH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Ellenberg and Rifkin's *Diabetes Mellitus*, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990. p.363.
27. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med.* 1996;125(3):221-32.
28. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care.* 1996;19(8):827-30.
29. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia.* 1981;20(2):87-93.

30. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019 s: 126-142
31. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):110-8.
32. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):412-20.
33. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045.
34. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019 s: 150-155
35. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):521-34.
36. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu 2017. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017, Türkiye Diyabet Vakfı s: 35-43.
37. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019 s: 45.
38. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019 s: 75-101.
39. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223.

40. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019 s: 114,115
41. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev.* 1989;5(7):559-70.
42. Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, Basora-Gallisa T, Baget-Bernaldiz M, and Bautista-Perez A. Prospective comparison of two methods of screening for diabetic retinopathy by nonmydriatic fundus camera. *Clin Ophthalmol.* 2010; 4: 1481–1488.
43. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T et al.; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64.
44. NG Congdon, DS Friedman, T Lietman. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA*, 290,2003; pp. 2057-2060.
45. DS Fong, LP Aiello, FL Ferris 3rd, R Klein. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 27, 2004; pp. 2540-2553.
46. N Cheung, TY Wong. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res*, 27, 2008; pp. 161-176.
47. Kempen JH, O’Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):552–63.
48. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA.* 2010;304(6):649–56.
49. Kung K, Chow KM, Hui EM, Leung M, Leung SY, Szeto CC, et al. Prevalence of complications among Chinese diabetic patients in urban primary care clinics: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2014;15;8.

50. Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(10):6827–33.
51. Raman R, Rani PK, Reddi Racheppalle S, Gnanamoorthy P, Uthra S, Kumaramanickavel G, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in India: Sankara Nethralaya diabetic retinopathy epidemiology and molecular genetics study report 2. *Ophthalmology.* 2009;116(2):311–8.
52. Liu L, Wu X, Liu L, Geng J, Yuan Z, Shan Z, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in mainland China: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e45264.
53. DA Antonetti, AJ Barber, SK Bronson, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes,* 55 (2006), pp. 2401-2411.
54. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1997;46(11):1829-39.
55. Harris EL, Sherman SH, Georgopoulos A. Black-white differences in risk of developing retinopathy among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(5):779-83.
56. Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, Abairra C; Veterans Affairs Diabetes Trial Group. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1954-8.
57. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Design methods and baseline results. DRS report no. 6. *Invest Ophthalmol* 1991; 21: 149-209

58. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2016;51:156-86.
59. Japanese Society of Ophthalmic Diabetology, Subcommittee on the Study of Diabetic Retinopathy Treatment, Sato Y, Kojimahara N, Kitano S, Kato S, Ando N, Yamaguchi N, Hori S. Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(1):52-9.
60. Lövestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Acta. Type 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Ophthalmol Scand.* 2003;81(3):221-5.
61. Wubben TJ, Johnson MW; Anti-VEGF Treatment Interruption Study Group. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Retinopathy: Consequences of Inadvertent Treatment Interruptions. *Am J Ophthalmol.* 2019;204:13-18.
62. Haupt H, Baudner S. Isolation and characterization of an unknown, leucine-rich 3.1-S- alpha2-glycoprotein from human serum. *Hoppe Seyler Z Physiol Chem.* 1977;358(6):639-46.
63. Takahashi N, Takahashi Y, Putnam FW. Periodicity of leucine and tandem repetition of a 24-amino acid segment in the primary structure of leucine-rich alpha 2-glycoprotein of human serum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985; 82(7):1906-10.
64. Serada S, Fujimoto M, Terabe F, Iijima H, Shinzaki S, Matsuzaki S, et al. Serum leucine- rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2169-79.
65. Lynch J, Fay J, Meehan M, Bryan K, Watters KM, Murphy DM, et al. MiRNA-335 suppresses neuroblastoma cell invasiveness by direct targeting of multiple genes from the non-canonical TGF- β signalling pathway. *Carcinogenesis.* 2012;33(5):976-85.

66. Zhong D, Zhao S, He G, Li J, Lang Y, Ye W, et al. Stable knockdown of LRG1 by RNA interference inhibits growth and promotes apoptosis of glioblastoma cells in vitro and in vivo. *Tumor Biol.* 2015;36(6):4271–8
67. Saito K, Tanaka T, Kanda H, Ebisuno Y, Izawa D, Kawamoto S, Okubo K, Miyasaka M. Gene expression profiling of mucosal addressin cell adhesion molecule-1+ high endothelial venule cells (HEV) and identification of a leucine-rich HEV glycoprotein as a HEV marker. *J Immunol.* 2002;168(3):1050-9.
68. Hong Q, Zhang L, Fu J, Verghese DA, Chauhan K, Nadkarni GN et al. LRG1 Promotes Diabetic Kidney Disease Progression by Enhancing TGF- β -Induced Angiogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(4):546-562.
69. Serada S, Fujimoto M, Ogata A, et al. iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2010;69:770–4.
70. Watson CJ, Ledwidge MT, Phelan D, et al. Proteomic analysis of coronary sinus serum reveals leucine-rich α 2-glycoprotein as a novel biomarker of ventricular dysfunction and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:188–97.
71. Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M et al. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):84-91.
72. Pek SL, Tavintharan S, Wang X, Lim SC, Woon K, Yeoh LY, Ng X, Liu J, Sum CF. Elevation of a novel angiogenic factor, leucine-rich- α 2-glycoprotein (LRG1), is associated with arterial stiffness, endothelial dysfunction, and peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1586-93.
73. L.C. O'Donnell, L.J. Druhan, B.R. Avalos, Molecular characterization and expression analysis of leucine-rich alpha2-glycoprotein, a novel marker of granulocytic differentiation, *J. Leukoc. Biol.* 72 (2002) 478–485.
74. Ryoichi Shirai, Fumiyasu Hirano, Naoki Ohkura, Kiyoshi Ikeda, Seiji Inoue. Up-regulation of the expression of leucine-rich α 2-glycoprotein in

hepatocytes by the mediators of acute-phase response. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;382(4):776-9.

75. Chao J, Chai KX, Chen LM, Xiong W, Chao S, Woodley-Miller C, Wang LX, Lu HS, Chao L. Tissue kallikrein-binding protein is a serpin. I. Purification, characterization, and distribution in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Biol Chem.* 1990;265(27):16394-401.
76. Shiao AL, Teo ML, Chen SY, Wang CR, Hsieh JL, Chang MY et al. Inhibition of experimental lung metastasis by systemic lentiviral delivery of kallistatin. *BMC Cancer.* 2010;10:245.
77. L M Chen, L Chao, J Chao. Adenovirus-mediated Delivery of Human Kallistatin Gene Reduces Blood Pressure of Spontaneously Hypertensive Rats. *Hum Gene Ther* 8 (3), 341-7, 1997.
78. LM Chen, L Chao, J Chao. Beneficial effects of kallikrein-binding protein in transgenic mice during endotoxic shock. *Life sciences*, 1997 – Elsevier.
79. Chao J, Yin H, Yao YY, Shen B, Smith RS, Jr, and Chao L. Novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Hum. Gene. Ther.* 17, 2006; 1201–1213.
80. Miao RQ, Chen V, Chao L, and Chao J. Structural elements of kallistatin required for inhibition of angiogenesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 284,2003; C1604–C1613.
81. Lu SL, Tsai CY, Luo YH, Kuo CF, Lin WC, Chang YT, Wu JJ, Chuang WJ, Liu CC, Chao L, et al. Kallistatin modulates immune cells and confers anti-inflammatory response to protect mice from group A streptococcal infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;57, 5366–5372.
82. Zhu H, Chao J, Kotak I, Guo D, Parikh SJ, Bhagatwala J et al. Plasma kallistatin is associated with adiposity and cardiometabolic risk in apparently healthy African American adolescents. *Metabolism* 62,2013; 642–646.

83. Gao L, Li P, Zhang J, Hagiwara M, Shen B, Bledsoe G, Chang E, Chao L and Chao J. Novel role of kallistatin in vascular repair by promoting mobility, viability, and function of endothelial progenitor cells. *J. Am. Heart Assoc.* 3, 2014, e001194.
84. Shen B, Smith RS, Jr Hsu YT, Chao L and Chao J. Kruppel-like factor 4 is a novel mediator of kallistatin in inhibiting endothelial inflammation via increased endothelial nitric-oxide synthase expression. *J. Biol. Chem.* 284,2009; 35471–35478.
85. Yiu WH, Wong DW, Wu HJ, Li RX, Yam I, Chan LY et al. Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress. *Kidney Int.* 89, 2016;386–398.
86. Huang X, Wang X, Lv Y, Xu L, Lin J and Diao Y. Protection effect of kallistatin on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats via antioxidative stress. *PLoS One* 9, 2014b; e88498.
87. Li P, Guo Y, Bledsoe G, Yang ZR, Fan H, Chao L and Chao J. Kallistatin treatment attenuates lethality and organ injury in mouse models of established sepsis. *Crit. Care* 19, 2015;200.
88. Guo Y, Li P, Gao L, Zhang J, Yang Z, Bledsoe G, Chang E, Chao L and Chao J. Kallistatin reduces vascular senescence and aging by regulating microRNA-34a-SIRT1 pathway. *Aging Cell* 16, 2017; 837–846.
89. Li L, Yuan L, Luo J, Gao J, Guo J, Xie X. MiR-34a inhibits proliferation and migration of breast cancer through down-regulation of Bcl-2 and SIRT1. *Clin Exp Med.*2013;13(2):109-17.
90. Liu Y, Bledsoe G, Hagiwara M, Shen B, Chao L and Chao J. Depletion of endogenous kallistatin exacerbates renal and cardiovascular oxidative stress, inflammation, and organ remodeling. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012. 303, F1230–F1238.
91. Zembowicz A, Hatchett RJ, Jakubowski AM and Gryglewski RJ. Involvement of nitric oxide in the endothelium-dependent relaxation induced

- by hydrogen peroxide in the rabbit aorta. *Br. J. Pharmacol.* 1993. 110, 151–158.
92. Zhang J, Yang Z, Li P, Bledsoe G, Chao L, Chao J. Kallistatin antagonizes Wnt/ β -catenin signaling and cancer cell motility via binding to low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Mol Cell Biochem.* 2013;379(1-2):295-301.
93. Yazır Y, Gonca S, Filiz S, Dalçık H. Endotel Hücreleri İçin Önemli Bir Protein Ailesi; Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vegf), Ailenin Üyeleri, Yapısı ve Sentezi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 26 (4):181 – 184, 2004.
94. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(5):359-71.
95. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Shimizu E, Yamashita T, Hori S. Stimulation and inhibition of angiogenesis in diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2001;45(6):577-84.
96. Meleth AD, Agrón E, Chan CC, Reed GF, Arora K, Byrnes G et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(11):4295-301.
97. M. Rodríguez, S. Pérez, S. Mena-Mollá, M.C. Desco and Á. Ortega. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2019, 18 pages.
98. C. E. Hagberg, A. Mehlem, A. Falkevall et al., “Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes,” *Nature*, vol. 490, no. 7420, pp. 426–430, 2012.
99. Aguilar-Cazares D, Chavez-Dominguez R, Carlos-Reyes A, Lopez-Camarillo C, Hernandez de la Cruz ON, Lopez-Gonzalez JS. Contribution of Angiogenesis to Inflammation and Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:1399.

100. Vural P. Transforming Growth Factor β 'nin Kanserde Baskılayıcı Rolü. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2010; 8(1): 35-42.
101. Çerman E, Yenice Ö, Kazokoğlu H. Diyabetik Maküla Ödeminde Patogenez. *Journal of Retina-Vitreous* 2011, Vol 19, Num 3.
102. McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, Liang H, Lamoureux E, Wang JJ, Connell PP. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):419-25.
103. Mendel TA, Clabough BD, Kao D S, Demidova-Rice T N, Durham JT, Zotter BC, Seaman SA et al. Pericytes derived from adipose-derived stem cells protect against retinal vasculopathy. *PLoS One* 2013, 8(5), e65691.
104. Zorena K, Raczyńska D, Raczyńska K. Biomarkers in diabetic retinopathy and the therapeutic implications. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:193604.
105. Chen C, Chen X, Huang H, Han C, Qu Y, Jin H, Niu T, Zhang Y, Liu K, Xu X. Elevated plasma and vitreous levels of leucine-rich- α 2-glycoprotein are associated with diabetic retinopathy progression. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(3):260-264.
106. Zhang X, Pek SLT, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC, Ang K, Yeo D, Ee TW, Yip CC, Kumari N. Leucine-rich α -2-glycoprotein predicts proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2019;33(9):651-656.
107. Osterby R, Nyberg G: New vessel formation in the renal corpuscles in advanced diabetic glomerulopathy. *J Diabet Complications* 1: 122–127, 1987.
108. Meng H, Song Y, Zhu J, Liu Q, Lu P, Ye N, Zhang Z, Pang Y, Qi J, Wu H. LRG1 promotes angiogenesis through upregulating the TGF- β 1 pathway in ischemic rat brain. *Mol Med Rep*. 2016;14(6):5535-5543.

109. Zhang Q, Huang R, Tang Q, Yu Y, Huang Q, Chen Y, Wang G, Wang X. Leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 is up-regulated in colorectal cancer and is a tumor promoter. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2745-2752.
110. Ma JX, King LP, Yang Z, Crouch RK, Chao L, Chao J. Kallistatin in human ocular tissues: reduced levels in vitreous fluids from patients with diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 1996;15(11):1117-23.
111. Reis M, Liebner S. Wnt signaling in the vasculature. *Exp Cell Res* 2013;319:1317–1323.
112. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004;20:781–810.
113. Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001;107:513–523.
114. Toomes C, Bottomley HM, Jackson RM, et al. Mutations in LRP5 or FZD4 underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am J Hum Genet* 2004;74:721–730.
115. Chen Y, Hu Y, Zhou T, et al. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol* 2009;175:2676–2685
116. Liu X, Zhang B, McBride JD, Zhou K, Lee K, Zhou Y, Liu Z, Ma JX. Antiangiogenic and antineuroinflammatory effects of kallistatin through interactions with the canonical Wnt pathway. *Diabetes.* 2013;62(12):4228-38.
117. Jenkins AJ, McBride JD, Januszewski AS, Karschimkus CS, Zhang B, O'Neal DN et al. Increased serum kallistatin levels in type 1 diabetes patients with vascular complications. *J Angiogenes Res.* 2010;2:19.

118. El-Asrar MA, Andrawes NG, Ismail EA, Salem SM. Kallistatin as a marker of microvascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to carotid intima media thickness. *Vasc Med.* 2015;20(6):509-17.
119. Gateva A, Assyov Y, Velikova T, Kamenov Z. Increased kallistatin levels in patients with obesity and prediabetes compared to normal glucose tolerance. *Endocr Res.* 2017;42(2):163-168.
120. Wang J, Chen S, Jiang F, You C, Mao C, Yu J et al. Vitreous and Plasma VEGF Levels as Predictive Factors in the Progression of Proliferative Diabetic Retinopathy after Vitrectomy. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110531.
121. Lu Q, Lu L, Chen W, Lu P. Expression of angiopoietin-like protein 8 correlates with VEGF in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(8):1515-1523.
122. VV Chernykh, EV Varvarinsky, EV Smirnov, DV Chernykh, and Alexander N Trunov. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(1): 33–36.
123. Khuu LA, Tayyari F, Sivak JM, Flanagan JG, Singer S, Brent MH, Huang D, Tan O, Hudson C. Aqueous humour concentrations of TGF- β , PLGF and FGF-1 and total retinal blood flow in patients with early non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(3):e206-e211.
124. Pascal MM, Forrester JV, Knott RM. Glucose-mediated regulation of transforming growth factor-beta (TGF-beta) and TGF-beta receptors in human retinal endothelial cells. *Curr Eye Res.* 1999;19(2):162-70.

8. ÖZGEÇMİŞ

13 Mart 1990 yılında Adana'nın Seyhan ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu Ertuğrul Gazi İlköğretim Okulu'nda okudum. Orta okulu Özel Perihan Üçgül İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi 2004-2007 yıllarında Özel Başkent Fen Lisesinde aldım, buradan 2. likle mezun oldum. 2008 Yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. Tıp fakültesinden 2015 yılında, Onur Belgesi alarak, 6. lıkla mezun oldum. 20 Ocak 2016 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Hala burada görevime devam etmekteyim.

9. EK-1

Grup	DR Olmayan		NPDR		PDR		Kontrol		p
Lab. parameterleri (normal değerler)	Ort±SS	Min- Max	Ort±SS	Min- Max	Ort±SS	Min- Max	Ort±SS	Min- Max	p
Glukoz (74-106 mg/dl)	189,63±95,21	91-461	201,03-79,09	98-376	200,6±84,70	67-363	87,8±6,71	75-105	0,001*
BUN (6-20 mg/dl)	14,23±3,12	8,5-20	19,34±6,41	8,00-31	19,43±5,66	9,5-33	13,69±2,82	8,1- 19,6	0,001*
CRE (0,5-1,1 mg/dl)	0,76±0,18	0,45- 1,25	0,93±0,26	0,52- 1,44	1,017±0,33	0,5- 1,76	0,75±0,15	0,45- 1,08	0,001*
AST (5-34 U/L)	22,25±7,94	11-44	17,44±4,63	10-33	16,96±4,85	6,0-28	20,68±4,87	10-30	0,001*
ALT (10-49 U/L)	26,36±12,66	10-64	16,96±6,60	3,0-35	17,16±5,25	9,0-30	21,83±9,94	11-63	0,001**
GGT (9-36 U/L)	30,08±27,33	7-103	23,70±16,84	8,0-89	24,03±23,39	8,0-134	24,86±14,04	6,0-66	0,749**
ALP (40-150 U/L)	63,54±2,75	20-110	78,25±29,89	12-135	67,24±21,80	16-111	70,13±25,2	10-107	0,190*
ALB (3,5-5 g/dl)	4,31±0,33	3,73- 4,90	4,20±0,33	3,57- 4,80	4,13±0,43	2,88- 4,87	4,38±0,24	4,0-5,2	0,043*
T.PROT (5,7-8,2 g/dl)	7,02±0,64	5,99- 8,00	7,12±0,51	6,25- 8,14	7,13±0,48	6,3-8,2	6,97±0,54	6,08- 7,75	0,761*
HbA1c (4,3-6,1 %)	9,72±2,61	6-15,2	9,55±2,30	5,3-15	9,1±1,73	6,4- 13,8	5,74±0,29	4,9-6,3	0,001*
CRP (0-5 mg/l)	6,45±5,44	3,0-20	4,94±3,27	3,0-14	7,2±10,06	3,0-45	3,41±0,80	3,0-6,0	0,199**
ESR (0-30 mm/h)	11,42±7,66	2,0-24	22,48±18,04	3,00-75	21,06±15,86	2,0-71	11,52±8,42	2,0-34	0,007**
LDL (0-100 mg/dl)	115,03±28,93	55-183	109,73±23,73	69-156	94,46±28,75	27-163	125,6±24,89	81-163	0,001*
TG (0-150 mg/dl)	192±110,08	65-532	241,23±181,7 4	66-868	233,16±101,79	69-539	148,21±77,0 7	68-389	0,025**
HDL (35-55 mg/dl)	43,95±14,17	24-86	41,81±11,95	24-69	38,03±7,64	26-62	44,64±7,53	34-60	0,068**
T.KOL (0-200 mg/dl)	190,95±43,69	109- 309	193,96±30,26	139-257	178,74±38,13	119- 275	195,07±28,4 9	141- 233	0,379*
WBC (4-10 10 ³ /µl)	8,36±1,93	5,47- 12,74	8,62±1,19	5,72- 10,87	8,57±2,86	4,24- 19,84	9,51±12,18	4,63- 7,34	0,052**
HB (11-15 g/dl)	12,85±1,60	10- 16,80	12,95±1,86	9,3-17,3	12,46±1,82	8,9- 16,10	14,21±1,30	11,9- 16,4	0,001*
PLT (150-450 10 ³ /µl)	277,16±84,44	143- 591	275,5±65,07	136-424	276,06±67,56	186- 457	231,43±57,8 8	149- 410	0,003**
Spot idrar (0-150 mg/gr/c)	125,14±96,45	13,17- 408,58	995,20±1548, 68	13,37- 6030	1051,8±1464,8 8	6,9- 5970	47,12±21,77	16-82	0,001**

*: One Way ANOVA, **: Kruskal Wallis