



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA APELİN VE
ENDOKAN DÜZEYİNİN BÖBREK FONKSİYON
KAYBI VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK
GÖSTERGELERİ
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Esra GÜVERCİN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2018

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA APELİN VE
ENDOKAN DÜZEYİNİN BÖBREK FONKSİYON
KAYBI VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK
GÖSTERGELERİ
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Esra GÜVERCİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Rıza ODABAŞ

İSTANBUL
Eylül, 2018

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Esra GÜVERCİN'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "TIP 2 DİYABET HASTALARINDA APELİN VE ENDOKAN DÜZEYİNİN BÖBREK FONKSİYON KAYBI VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK GÖSTERGELERİ İLE İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD ve SOYAD

KURUMU

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi

Temizle Gönder Yazdır

Yazar Bildirimi

“TİP 2 DİYABET HASTALARINDA APELİN VE ENDOKAN DÜZEYİNİN BÖBREK FONKSİYON KAYBI VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK GÖSTERGELERİ İLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Esra GÜVERCİN,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

EYLÜL, 2018

Dr. Esra GÜVERCİN

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.

Dr. Esra GÜVERCİN

esra.guvercin@medeniyet.edu.tr



Teşekkür

Asistanlık süreci boyunca değerli bilgilerinizi bizlerle paylaşan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemi asla unutmayacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a,

Güleryüzlülüğü ve tüm samimiyetiyle hepimize keyifli bir çalışma ortamı sunan, değerli bilgilerinizi bizlerle paylaşan değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Ali Rıza ODABAŞ'a,

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yazımında ilgi ve desteğini esirgemeyen, hep güleryüzüyle hatırlayacağım Uzm. Dr. Gülşah ŞAŞAK'a,

Asistanlık sürem boyunca deneyimlerinden ve bilgilerinden faydalandığım, güleryüzleri ile bizlerden her anlamda desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU ve Uzm. Dr. Zeynep ENGİN SAÇAR, Uzm. Dr. Nail BAMBUL, Doç. Dr. BANU ALPARSLAN MESCİ'ye,

Akademik anlamda bizleri her zaman destekleyen, yüreklendiren, bizlere yol gösteren, bilgi birikimlerine hayranlık duyduğum kıymetli abilerim Doç. Dr. Abdullah ÖZKÖK, Uzm. Dr. Ali BAKAN ve Uzm. Dr. Ömer Celal ELÇİ'ye;

Gastroenteroloji rotasyonum boyunca tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım, hasta yaklaşımlarını kendime örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. İlyas TUNCER'e,

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tecrübelerinden oldukça faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN, Prof. Dr. Erkan CEYLAN, Prof. Dr. Haluk VAHABOĞLU, Doç. Dr. Asiye KANBAY'a,

Çalıştığımız süre boyunca bildiklerini bizlerle paylaşmaktan hiç çekinmeyen, güzel hatıralarla ayrıldığımız kıymetli büyüklerim Uzm. Dr. Erhan EKEN, Uzm. Dr. Ercan TUTAR, Uzm. Dr. Aslıhan SEZGİN, Uzm. Dr. Mesut İLGÜN'e,

Birlikte çalıştığım bütün doktor, hemşire ve görevli arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında desteklerini, dualarını eksik etmeyen, varlıklarıyla güç bulduğum annem, babam ve kardeşlerime,

Tanıdığım günden beri hayatımı güzelleştiren, desteğini ve yardımını benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime...

Özet

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA APELİN VE ENDOKAN DÜZEYİNİN BÖBREK FONKSİYON KAYBI VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK GÖSTERGELERİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Tip 2 Diyabet hastalarında Apelin ve Endokan düzeylerinin, böbrek fonksiyon kaybı ve kardiovasküler hastalık varlığını gösteren parametrelerle ilişkisini saptamayı hedefledik.

Yöntem: Çalışmamıza Ağustos 2015 ile Ekim 2017 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Dahiliye Poliklinikleri'ne Tip 2 Diyabetes Melitus (DM) tanısıyla ardışık başvuran 100 hasta alındı. Kriterlere uyumlu hastaların başlangıç ve 6. ay olmak üzere 2 viziti değerlendirildi. Fizik muayeneleri yapıldı. Beden kitle indeksleri (BKİ), bel ve kalça çevresi ölçümleri kaydedildi. Rutin kan tahlilleri ve 24 saatlik idrarda protein, kreatinin ve mikroalbumin değerleri kaydedildi. Apelin ve Endokan düzeyleri için kan alındı. Elektrokardiyogramları (EKG) çekildi. Ekokardiografi(EKO) incelemeleri, karotis intima media kalınlığı (CIMT) ve brakial arter akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümleri yapıldı. Hastaların Apelin ve Endokan düzeylerinin, subklinik ateroskleroz göstergesi olan CIMT ve brakial arter FMD ölçümleri ile ve EKO'da diastolik disfonksiyonu gösteren Mitral E/A oranı ile ilişkisi, 6 aylık glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kaybı ve proteinüri, mikroalbuminüri progresyonu ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Endokan düzeyleri ile CIMT ($p=0.363$) ve brakial arter FMD ölçümleri arasında ($p=0.808$) korelasyon saptanmadı; ancak Mitral E/A oranı için Apelin, Endokan, GFR, 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve DM yılı ile modelleme yapılarak bakılan lineer regresyon analizinde, Endokan düzeylerinin diastolik disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü. Endokan median değerlerine göre iki gruba ayrılan hastalarda 6 aylık GFR kayıpları açısından fark saptanmadı ($p=0.202$). Hastalar 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değerlerine göre gruplandırıldı. Mikroalbuminürisi olmayan grupta Endokan düzeyleri en yüksekken (284.4 ± 142.5 , $p=0.046$), mikroalbuminürisi olan grupta Endokan düzeylerinin en düşük olduğu (163.8 ± 107.3 , $p=0.046$) görüldü. Apelin

median değerlerine göre iki gruba ayrılan hastalarda hastaların 6. ay GFR (70.6 ± 27.7 vs 82.3 ± 19.6 , $p=0.046$) değerleri arasında anlamlı fark çıktı ancak; gruplar arasında 6 aylık GFR kaybı açısından fark saptanmadı (-6.3 ± 13.5 vs -3.5 ± 11.8 , $p=0.461$). Apelin düzeyleri ile CIMT ($p=0.534$), brakial arter FMD ($p=0.446$) ve Mitral E/A ($p=0.417$) değerleri arasında ilişki saptanmadı. Apelin düzeyleri ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımı arasında ilişki saptanmadı ($p=0.854$). Apelin düzeyleri düşük olan grubun diyabet yılının daha uzun olduğu (13 ± 9 vs 9 ± 6 , $p=0.036$), yine bu grubun başlangıç ürik asit değerlerinin daha yüksek olduğu (5.8 ± 1.7 vs 5.1 ± 1.3 , $p=0.042$) görüldü.

Sonuç: Endokan düzeyleri; Tip 2 DM hastalarında diastolik disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu hasta grubunda diğer parametrelerle birlikte kullanımı kardiovasküler riski belirlemede faydalı olabilir. Çalışmamızda mikroalbuminüri düzeyleri ile arasında negatif korelasyon saptanmış olsa da; literatürde yapılan benzer çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar çıkmıştır. Bu nedenle diyabetik nefropati progresyonunu öngörmede kullanımı için daha büyük ölçekli ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Apelin'in diyabetik hastalarda kardiovasküler risk belirteçleri ile ilişkisi gösterilemedi ancak; diyabetik nefropati takibinde diğer parametrelerle birlikte kullanıldığında faydalı bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Apelin seviyeleri daha düşük olan hastaların ürik asit değerlerinin daha yüksek ve renal fonksiyonların daha bozuk olması; Apelin ve ürik asitin inflamasyon aracılı ve muhtemelen birbiriyle ilişkili mekanizmalarla renal sistem üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Apelin, Endokan, diyabetik nefropati, kardiovasküler hastalık, ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, Tip 2 Diabetes Mellitus

Abstract

THE RELATIONSHIP OF APELINE AND ENDOCAN LEVELS WITH KIDNEY FUNCTION LOSS AND CARDIOVASCULAR DISEASE PARAMETERS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS

Aim: In this study, we aimed to determine the relationship between Apelin and Endocan levels with parameters indicating renal and cardiovascular dysfunction in patients with type 2 Diabetes Mellitus (DM).

Method: Study was conducted with 100 Type 2 DM diagnosed patients in İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Diabetes and Internal Medicine Clinics. Initial and 6th month visits of patients in accordance with the criteria were evaluated. Physical examinations were performed. Body mass index, waist and hip circumferences were calculated. Routine blood tests and urine tests including protein, creatinine and microalbumin were recorded. Apelin and Endocan parameters were added to initial routine blood tests and electrocardiograms (ECG) were also performed. Echocardiography (ECO) examinations, carotid intima media thickness (CIMT) and brachial artery flow-mediated dilatation (FMD) measurements were performed. Relation of Apelin and Endocan levels with CIMT, brachial artery FMD measurement, parameters showing diastolic dysfunction in ECO, loss of 6-month glomerular filtration rate (GFR), proteinuria and microalbuminuria were statistically evaluated.

Results: There was no correlation between Endocan levels and CIMT ($p=0.363$), brachial artery FMD measurements ($p=0.808$); however in modeling using Apelin, Endocan, GFR, microalbuminuria in 24-hour urine sample and DM year in the linear regression analysis for mitral E/A ratio; Endocan levels were found to be an independent risk factor for diastolic dysfunction. There was no difference between the 6-month GFR losses of the patients who were divided into two groups according to Endocan median values ($p=0.202$). When the patients grouped according to microalbuminuria in 24-hour urine sample; Endocan levels were the highest (284.4 ± 142.5 , $p=0.046$) in the group without microalbuminuria, and

the lowest in the group with microalbuminuria (163.8 ± 107.3 , $p=0.046$). There was no correlation between Apelin and CIMT ($p=0.534$), brachial artery FMD ($p=0.446$) and Mitral E/A ratio ($p=0.417$). Significant difference was found in the 6th month GFR (70.6 ± 27.7 vs 82.3 ± 19.6 , $p=0.046$) in patients with two groups according to Apelin median values but there was no difference in the 6-month GFR loss between the groups (-6.3 ± 13.5 vs -3.5 ± 11.8 , $p=0.461$). Apelin levels were not correlated with 24-hour urine microalbuminuria ($p=0.854$). The group with lower Apelin levels had a longer duration of DM (13 ± 9 vs 9 ± 6 , $p = 0.036$), with higher baseline uric acid levels (5.8 ± 1.7 vs. 5.1 ± 1.3 , $p = 0.042$).

Conclusion: Endocan level is an independent risk factor for diastolic dysfunction in Type 2 DM patients and its use in combination with other parameters in this group of patients may be useful in determining cardiovascular risk. Although there was a negative correlation between microalbuminuria levels and Endocan levels in our study, different results were obtained in similar studies in the literature. For this reason, in the case of diabetic nephropathy, there is a need for larger scale and longer follow-up studies for the use of the Endocan molecule for the prediction of nephropathy progression. Apelin molecule has not been shown to be associated with cardiovascular risk markers in diabetic patients in our study, but we think that Apelin molecule may be a useful marker for follow-up of renal function in diabetic nephropathic patients when used in combination with other parameters. In patients with lower Apelin levels, uric acid levels are higher and renal function is more impaired, suggesting that Apelin and uric acid are effects on the renal system through inflammatory mediators and possibly interrelated mechanisms.

Key words: Apelin, Endocan, diabetic nephropathy, cardiovascular disease, atherosclerosis, endothelial dysfunction, Type 2 Diabetes Mellitus

İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	3
2.1.1. Tip 1 DM	4
2.1.2. Tip 2 DM	4
2.1.3. Gestasyonel DM.....	5
2.1.4. Diğer Spesifik DM Tipleri	5
2.1.4.1 MODY (Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip DM)	7
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	7
2.2.1 Tip 2 DM Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi;	8
2.3. TANI KRİTERLERİ	8
2.4. PREDİYABET	9
2.4.1. DM Risk Faktörleri	10
2.4.2. DM Tarama Kriterleri.....	10
2.5. TİP 2 DM FİZYOPATOLOJİSİ	11
2.5.1.2. Metabolik Sendrom Komponentleri.....	16
2.5.1.2.1. Dislipidemi.....	16
2.5.1.2.2. Hipertansiyon.....	16
2.5.1.2.3. Obezite	17
2.5.2. Adipoz Doku	18
2.5.2.1. Adipokinler.....	19
2.5.2.1.1. Apelin.....	19
2.5.2.1.2. Diğer Adipokinler	21
2.6. TİP 2 DM KOMPLİKASYONLARI.....	22
2.6.1. Akut Komplikasyonları	22
2.6.2. Kronik Komplikasyonları	23
2.6.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	25

2.6.2.1.1. Diyabetik Retinopati.....	25
2.6.2.1.2. Diyabetik Nöropati	25
2.6.2.1.3. Diyabetik Nefropati.....	25
2.6.2.2. Makrovasküler Komplikasyonları	30
2.6.3. Tip 2 DM ve Endotel Disfonksiyonu	31
2.6.3.1. Endokan.....	32
2.6.3.2. Endotel Disfonksiyonu Ölçüm Yöntemleri.....	33
2.6.3.2.1. CIMT(Karotis İntima Media Kalınlığı)	33
2.6.3.2.2. Brakial Arter FMD(Flow Mediated Dilatation)	34
2.6.3.3. Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesinde Doku Doppler EKO İncelemesi	34
GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	36
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	36
3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	36
3.2. ÇALIŞMA PLANI	37
3.3.TANIMLAR	37
3.4.İSTASİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	39
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	55
5.1. TARTIŞMA	55
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	60
5.3. SONUÇ	60
Kaynaklar	62
Etik Kurul Onay Formu.....	73

Şekil Listesi

2.1.	İnsulin direnci endotel disfonksiyonu ilişkisi	14
2.2.	İnsulin direnci ve hiperinsulineminin, insulinin hemodinamik aktivitesi üzerindeki etkileri	17
2.3.	DM'nin kardivasküler komplikasyonlarının oluşum mekanizması	30
2.4.	Vasküler endotelden Endokan salınımında rol oynayan mekanizmalar	33
4.1.	Apelin gruplarının DM yılı ve ürik asit değerlerinin karşılaştırılması	44
4.2.	24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeylerine göre grupların Endokan ve GFR düzeylerinin karşılaştırılması	48

Tablo Listesi

2.1.	Diğer spesifik DM tipleri	6
2.2.	ADA'nın 2018 yılı DM tanı kriterleri.....	9
2.3.	IDF 2006 metabolik sendrom tanı kriterleri.....	15
2.4.	AACE İnsulin Direnci Sendromu Bileşenleri	15
2.5.	Beden kitle indeksine göre obezite sınıflandırması – WHO	18
2.6.	Adipositlerden salgılanan proteinler ve endokrin fonksiyonları	19
2.7.	DM'nin vasküler ve nonvasküler komplikasyonları	24
2.8.	Üriner albumin ekskresyonu sınıflandırması	28
2.9.	eGFR değerlerine göre KBY evrelemesi	29
4.1.	Çalışma hastalarının klinik ve demografik özellikleri	42
4.2.	Çalışma hastaları Mitral E/A, CIMT ve Brakial arter FMD oranlarının ortalama değerleri	42
4.3.	Çalışma hastalarının laboratuvar değerleri ortalaması	43
4.4.	Apelin median değerlerine göre iki gruba ayrılan hastaların ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	45
4.5.	Mitral E/A oranı lineer regresyon analizi sonucu	46
4.6.	Endokan median değerlerine göre iki gruba ayrılan hastaların ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	47
4.7.	0. ayda ölçülen 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değerlerine göre ayrılan hastaların ortalama değerlerinin karşılaştırılması	49
4.8.	GFR değerlerine göre üç gruba ayrılan hastaların grup değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	50
4.9.	CIMT, brakial arter FMD, Mitral E/A oranı korelasyon analizleri	52
4.10.	Renal parametrelerin korelasyon analizi tablosu.....	53

Kısaltmalar

AACE.....	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
APG.....	Açlık plazma glukozu
BAG.....	Bozulmuş açlık glukozu
BGT.....	Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ.....	Beden kitle indeksi
BKO.....	Bel kalça oranı
CIMT.....	Karotis intima media kalınlığı
CRH.....	Corticotropin releasing hormon
CRP.....	C-reaktif protein
DKA.....	Diyabetik ketoasidoz
DKB.....	Diastolik kan basıncı
DM.....	Diyabetes Mellitus
DN.....	Diyabetik nefropati
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
EKG.....	Elektrokardiografi
EKO.....	Ekokardiografi
FMD.....	Brakial arter akım aracılı dilatasyon
GAD.....	Glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru
GFR.....	Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT.....	Glukoz taşıyıcı protein
HbA1c.....	Hemoglobin A1c
HHNK.....	Hiperosmolar nonketotik koma
HT.....	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
ICA.....	İslet hücre antikoru

Kısaltmalar

KAH.....	Koroner arter hastalığı
KBY.....	Kronik böbrek yetmezliği
KKY.....	Konjestif kalp yetmezliği
KVH.....	Kardiovasküler hastalık
KVS.....	Kardiovasküler sistem
LADA.....	Erişkinin latent otoimmün diyabeti
LDE.....	Lateral doku E'
LPL.....	Plazma lipoprotein lipaz
Mİ	Myokard infarktüsü
MODY.....	Gençlerin erişkin tipi diyabeti
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PAH.....	Periferik arter hastalığı
PG.....	Plazma glukozu
PURE.....	Prospective Urban and Rural Epidemiological Study
RAS.....	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
SDE.....	Septum doku E'
SKB.....	Sistolik kan basıncı
SVO.....	Serebrovasküler olay
SYA.....	Serbest yağ asitleri
TAG.....	Triaçilgliserol
TEMĐ.....	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TDE.....	Triküspit doku E'
TG.....	Trigliserit
TURDEP.....	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
UKPDS.....	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması

GİRİŞ ve AMAÇ

DM; insulinin fonksiyonlarında ve salınım mekanizmalarındaki patolojiler sonucu oluşan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki değişiklikler ve bunların yol açtığı kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir bozukluktur (1, 2). Kronik dönemde diyabetik retinopati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara ve ateroskleroz, hipertansiyon (HT), iskemik kalp hastalığı, myokard infarktüsü (Mİ), sererovasküler olaylar (SVO) gibi makrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır (3). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2017 verilerine göre dünya üzerinde 451 milyon diyabetli (18-99 yaş aralığında) yaşamakta ve bu sayının 2045 yılında 693 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. 2017 yılında dünya çapında diyabet komplikasyonlarına bağlı olduğu düşünülen yaklaşık 5 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Diyabetik nefropati (DN), DM tanısı alan hastaların %20-40 kadarında görülür. Nefropati kliniği Tip 1 DM hastalarında tipik olarak tanı konduktan 10 yıl kadar sonra ortaya çıkarken; Tip 2 DM hastalarında tanı anından itibaren olabilir. DN aynı zamanda artmış kardiovasküler risk ile birlikte (4). KVH gelişim riskinin, DM hastalarında 2-3 kat daha yüksek olduğu ve DM'li hastalarda KVH'ların en sık ölüm nedeni olduğu saptanmıştır (5).

DN gelişiminde akut faz reaktanları, inflamatuvar sitokinler, adhezyon molekülleri ve kemokinler olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinlerin rol oynar (6). Ancak progresyonu ön görmede kullanılabilecek, rutin pratiğimize girmiş çok az molekül vardır. Bu da günümüzde tanı, progresyonu belirleme ve tedavi süreci için kullanılacak yeni moleküllerin araştırılması ihtiyacını doğurmuştur.

Apelin; adipoz dokudan salgılanan, G-protein kenetli APJ reseptörünün endojen ligandıdır. Apelin ve APJ reseptörünün kan basıncı kontrolü, glukoz metabolizması, su homeostazı, hücre proliferasyonu ve anjiogenezde

rol oynadığı saptanmıştır (7). Apelin'in aynı zamanda antioksidan yollarının stimülasyonu ve başka mekanizmalarla DN'de protektif rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Endokan ise vasküler endotel hücrelerden salgılanan bir proteoglikandır. Vasküler hastalıklarda, inflamasyon ve endotel disfonksiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Böbrek distal tübül epitelyum hücrelerinden de salınan Endokan'ın DN'deki renal patolojiler için bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (9).

DM hastalarında rutin pratikte renal progresyonu ve KVH riskini öngörmede kullanılacak yeni moleküllere ihtiyaç vardır. Bu çalışmadaki amacımız; Apelin ve Endokan'ın Tip 2 DM hastalarındaki KVH belirteçleri ve böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkisini göstermektir.



GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI ve SINIFLANDIRILMASI

DM; insulinin fonksiyonlarında ve salınım mekanizmalarındaki patolojiler sonucu oluşan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki değişiklikler ve bunların yol açtığı kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir bozukluktur (1).

2018 ADA klavuzuna göre DM sınıflandırılması şu şekilde yapılmaktadır;

1. Tip 1 DM (Tip 1A: Otoimmün beta hücre harabiyeti sonucu gelişen mutlak insulin eksikliğine bağlı, Tip 1B: İdiopatik)
2. Tip 2 DM (Sıklıkla insulin direncinin de eşlik ettiği, beta hücrelerinden insulin sekresyonunun progresif kaybına bağlı)
3. Gestasyonel DM (Gebeliğin 2 ya da 3. trimestrında tanı alan, gebelik öncesi dönemde DM öyküsü olmayan)
4. Diğer nedenlere bağlı spesifik DM tipleri (Monogenik diyabet sendromları, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç veya kimyasalların indüklediği diyabet vs. gibi)

2.1.1. Tip 1 DM

Tip 1 DM otoimmün ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı bir hastalıktır. %90'ı pankreasın insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşurken (Tip 1A), %10'undan non otoimmün beta hücre yıkımı sorumludur (Tip 1B).

Tip 1 DM her yaşta görülebilir. Bir veya birden fazla çevresel faktörün tetiklemesi ile başlayan beta hücre yıkımı aylar yıllar içerisinde progrese olur. Klinik DM semptomları, beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman ortaya çıkar. Preklinik fazda islet hücre antikoru (ICA), insülin otoantikoru, glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru (GAD), insülinoma ilişkili protein (IA-2 ve IA-2 β), tirozin fosfataz otoantikoru ve çinko transpoter 8 (ZnT8) otoantikoru kanda pozitif saptanır (10). ICA ve GAD antikoru aynı zamanda erişkin yaşta görülen geç tip otoimmün tip 1 DM formu olan, erişkinin latent otoimmün diyabeti (LADA) tanısını koymada da kullanılır. Bu hastaların başlangıçta insülin ihtiyaçları yokken, aylar yıllar içinde insülin bağımlı hale gelirler. LADA hastalarında insülin ile erken tedavinin ya da immünmodulator tedavilerin hastalık progresyonuna etkisi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (11). Tip 1 DM klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında HbA1C yüksek olmayabilir. Bu nedenle tanıda HbA1C'den ziyade plazma glukoz seviyeleri dikkate alınmalıdır (3).

2.1.2. Tip 2 DM

Pankreasdan kan glukoz düzeyine yanıt olarak salınan insülin sekresyonunda azalma ve periferik dokularda, özellikle kas ve yağ dokusunda oluşan insülin direnci nedeniyle oluşur. Karaciğerde glukoz yapımı, insülin salınımında azalma ve kontr-regulator hormonlar olan kortizol, büyüme hormonu ve adrenalinin salınımıyla artar.

Tabloya ilk yıllarda insülin direnci hakim iken, zamanla insülin sekresyonunda azalma da eklenir. Çoğunlukla erişkin dönemde ortaya çıksa da; son yıllarda artan obezite nedeniyle çocukluk ve adolesan çağlarda ortaya çıkan, gençlerde görülen erişkin tipi diyabet olarak tanımlanan MODY (maturity onset diabetes of young)'nin de sıklığı artmıştır. Tip 2 DM hastalarında sıklıkla BKİ>25 kg/m²'nin üstündedir (3).

Tip 2 DM'de genetik yatkınlık söz konusudur. Ebeveynlerinden birinde Tip 2 DM olan kişide, erişkin dönemde Tip 2 DM gelişme riski %20 iken (ebeveynlerinde Tip 2 DM öyküsü olmayanlardan 3.5 kat daha riskli); her iki ebeveyninde de Tip 2 DM olan kişide bu risk %30'a çıkar (ebeveynlerinde Tip 2 DM öyküsü olmayanlardan 6 kat daha riskli) (12).

2.1.3. Gestasyonel DM

Daha önce diyabeti olmayan bir kadında, ilk kez gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Gebelik sonrası mevcut durumun devam etmesi tanıyı değiştirmez. Görülme sıklığı tüm gebeliklerde yaklaşık %7 civarındadır (4). Gebelikte; plasentadan salgılanan diyabetojenik etkili hormonlar olan büyüme hormonu, CRH (corticotropin releasing hormon), plasental laktojen ve progesteron nedeniyle insulin direnci meydana gelir. Genetik yatkınlığı olan ve pankreatik fonksiyonları bu insulin direncini karşılamada yetersiz kalan gebelerde gestasyonel DM kliniği gelişir. Glukoz metabolizmasındaki bu değişiklikler, 2.-3. trimestrlarda plasental hormonların en yüksek seviyeye çıkması ile belirgin hale gelir. Plasentanın glukoz, aminoasitler ve keton cisimlerine geçirgenliği mevcutken; insülin, glukagon ve yağ asitlerine karşı geçirgenliği yoktur. Bu nedenle de annede oluşan hiperglisemi direk olarak fetüsü etkileyerek hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olur (13). Bu durum gebelerde preeklampsi, polihidroamniyoz, fetal organomegali, perinatal mortalite artışı gibi sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle her gebenin ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirilmesi yapılmalı, yüksek riskli gebelere rutin diyabet taraması yapılmalıdır. Risk faktörü olmayanlarda ise 24. ve 28. haftalar arasında gestasyonel diyabet taraması yapılması önerilmektedir (4).

2.1.4 Diğer Spesifik DM Tipleri

Diğer spesifik DM tiplerinin sınıflandırılması TEMD 2018 klavuzunda şu şekilde yer almaktadır;

Tablo 2.1. Diğer spesifik DM tipleri

Beta Hücre Fonksiyonlarının Genetik Defekti	İnsülinin Etkisindeki Genetik Defektler	Pankreasın Ekzokrin Doku Hastalıkları
<ol style="list-style-type: none"> 1. 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) 2. 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 3. 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) 4. 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 5. 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) 6. 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) 7. 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) 8. Kromozom, CEL (MODY8) 9. 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) 10. 9. Kromozom, INS (MODY10) 11. 8. Kromozom, BLK (MODY11) 12. Mitokondriyal DNA 13. 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11) 14. 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) 15. 3. Kromozom, APL1 (MODY14) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leprechaunism 2. Lipoatrofik diyabet 3. Rabson-Mendenhall sendromu 4. Tip A insülin direnci 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fibrokalkülöz pankreatopati 2. Hemokromatoz 3. Kistik fibroz 4. Neoplazi 5. Pankreatit 6. Travma/pankreatektomi
	Endokrinopatiler	İnfeksiyonlar
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Akromegali 2. Aldosteronoma 3. Cushing sendromu 4. Feokromositoma 5. Glukagonoma 6. Hipertiroidi 7. Somatostatinoma 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Konjenital rubella 2. Sitomegalovirus 3. Koksaki B 4. Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
İlaç veya Kimyasal ajanlar	İmmun Aracılıklı Nadir Diyabet Formları	Diyabetle İlişkili Genetik Sendromlar
<ol style="list-style-type: none"> 1. Atipik anti-psikotikler 2. Anti-viral ilaçlar 3. b-adrenerjik agonistler 4. Diazoksid 5. Fenitoin 6. Glukokortikoidler 7. a -İnterferon 8. Nikotinik asit 9. Pentamidin 10. Proteaz inhibitörleri 11. Tiyazid grubu diüretikler 12. Tiroid hormonu 13. Vacor 14. Statinler 15. Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anti insülin-reseptör antikorları 2. "Stiff-man" sendromu 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alström sendromu 2. Down sendromu 3. Friedreich tipi ataksi 4. Huntington korea 5. Klinefelter sendromu 6. Laurence-Moon-Biedl sendromu 7. Miyotonik distrofi 8. Porfiriya 9. Prader-Willi sendromu 10. Turner sendromu 11. Wolfram (DIDMOAD) sendromu

2.1.4.1 MODY (Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip DM)

MODY; 25 yaş öncesi başlayan, erişkin tipi diyabet gibi seyreden, otozomal dominant geçişli, insülin direncinin olmadığı, pankreas rezervinin yeterli olduğu bir diyabet formudur. Primer defekt insülin sekresyonundadır. Bu hastalar normal kilodadır, kan şekeri regülasyonu için insülin tedavisi genellikle gerekmez ya da düşük dozlarla regülasyon sağlanabilir. Kanda Tip1 DM'ye yönelik bakılan otoantikörler negatiftir. Genç yaşta başlayan, insülin direncinin eşlik etmediği ve sülfonilüre grubu ilaçlara aşırı duyarlılık görülen hastalarda ayırıcı tanıda düşünölmelidir (3).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre erken ölüm için en sık risk faktörü 1. HT, 2. sigara, 3. ise yüksek kan şekeri'dir. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan ölkelerde özellikle Tip 2 DM sıklığı giderek artmaktadır. Obezite, beslenme alışkanlığı, fiziksel inaktivite ve yaşlı popülasyonun artması gibi pek çok faktör bu sıklık artışına neden olmuştur (14). DM dünyanın en önemli halk sağlığı sorunları arasındadır ve bir pandemi olarak tanımlanmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nün 2017 verilerine göre dünya üzerinde 20-79 yaş aralığında 425 milyon diyabetli yaşamakta ve 2045 yılında bu sayının 629 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yine 2017 yılı içerisinde yaklaşık 4 milyon insanın DM nedeniyle öldüğü saptanmıştır.

1998 yılında, 20 yaş ve üstü popülasyonda yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP) çalışması sonuçlarına göre Türkiye'de DM sıklığı %7.2 iken, 2009-2010 yılları arasında yapılan TURDEP 2 çalışmasında bu oranın %13.7'ye yükseldiği saptanmıştır. Türkiye'de 12 yılda DM sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır. Türkiye'deki DM hasta sayısı ise 7.014.619 olarak belirlenmiştir. Yine toplam 18 ölkenin katılımı ile yapılan ve 35-70 yaş aralığı hasta grubunun dahil edildiği PURE çalışmasında, Türkiye'deki DM hasta oranının 2009'da %13 iken, 2012'de %20 artış göstererek %17.9'a yükseldiği görölmüştür.

2.2.1 Tip 2 DM Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi;

Tip 2 DM komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Yapılan bir çalışmada Tip 2 DM hastalarının %50'sinde mikrovasküler, %27'sinde makrovasküler komplikasyonların görüldüğü saptanmıştır (15). DM hastalarında son dönem böbrek yetmezliği sıklığı normal popülasyona göre 10 kat daha yüksektir ve Tip 2 DM hastalarında ölümlerin %10'unun böbrek yetmezliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (16). DM hastalarındaki yüksek KB ve kolesterol seviyeleri; anjina, KAH, Mİ, SVO, periferik arter hastalığı(PAH) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi kardiovasküler komplikasyonların artışına neden olur (17). Tip 2 DM hastalarında KVH, diyabeti bulunmayan popülasyona göre daha ağır şiddette ve ortalama 14-15 yıl önce ortaya çıkar. Yine Tip 2 DM hastalarında; yaş, sigara, BKİ ve sistolik kan basıncından (SKB) bağımsız olarak KVH gelişme riski, diyabetik olmayan popülasyona göre 2 kat daha yüksektir (18).

2.3. TANI KRİTERLERİ

DM tanısı için 75 gr OGTT testinin yapılması önerilmektedir. Bu yöntem en az 8 saat süren açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyi ile konan DM tanısından daha spesifik ve sensitiftir ancak; test sonuçları aynı kişide farklı günlerde değişik sonuçlar verebilmektedir ve maliyet ve zaman açısından rutin kullanımı zordur. Belirgin hiperglisemi semptomları olmadığı sürece DM tanısı, farklı bir günde tercihen aynı (ya da farklı) yöntemle doğrulanmalıdır. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve sonuçlar birbiriyle uyumsuz ise sonucu yüksek çıkan test tekrarlanmalı, yine sonuç yüksek çıkıyorsa DM tanısı konulmalıdır (3).

DM tanısı; 2018 ADA klavuzuna göre Tablo 2.2.'de belirtilen kriterlerden herhangi birinin saptanması ile konabilmektedir;

Tablo 2.2. ADA'nın 2018 yılı DM tanı kriterleri

1)	<i>En az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması*</i>
2)	<i>Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması*</i>
3)	<i>HbA1c \geq % 6,5 (Test NGSP sertifikalı bir laboratuarda ve DCCT assay ile standardize edilmiş bir metotla yapılmış olmalı)*</i>
4)	<i>Klasik hiperglisemi semptomları bulunan veya hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması</i>

*Net hiperglisemi yokluğunda bu kriterler tekrar edilerek doğrulanmalıdır.

(NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program, DCCT: Diabetes Control and Complications Trial)

HbA1C ölçümünün, plazma glukoz ölçümüne göre öncesinde açlık, tokluk gibi hazırlık gerektirmemesi ve günün herhangi bir saatinde ölçüm yapılabilmesi gibi avantajları vardır. Ancak hemoglobinopatilerde, eritrosit yaşam süresinin kısaldığı (B12, folat, Fe eksikliği anemisi, hemolitik anemi vs.) durumlarda, hemodiyaliz hastaları, eritropoetin kullanımı, gebelik (özellikle 2-3. trimester), yakın zamanda kan transüzyonu yapılması veya kanama geçirilmesi gibi durumlarda yanlış sonuçlar verebilir (19, 20). Bu gibi durumlarda DM tanısı plazma glukoz düzeyine göre konulmalıdır.

Diğer yandan 75 g glukoz ile yapılan OGTT taraması; 8 saat açlık sonrası sabah bakılan APG düzeyine göre daha spesifik olmakla birlikte, aynı kişide farklı günlerde yapıldığında farklı sonuçlar verebilmektedir. Zaman ve maliyet açısından pratik olmaması nedeniyle rutin kullanımı ise daha güçtür. Bu nedenle APG'nin DM taramasında günlük pratikte kullanımı artmaktadır (3).

2.4. PREDİYABET

Prediyabet tanımı, kan glukoz seviyeleri DM kriterlerini karşılamayan; ancak normal aralığın üstünde bulununan hastaları tanımlar. Bu hastalar DM ve KVH gelişimi açısından yüksek risk altındadır.

İzole bozulmuş açlık glukozu (BAG); APG 100-125 mg/dl iken 2. saat plazma glukozu (PG)<140 mg/dl'nin olduğu durumdur. İzole bozulmuş glukoz toleransı (BGT); 2. Saat PG 140-199 mg/dl iken APG<100 mg/dl

olmasıdır. Kombine BAG+BGT'de ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2. saat PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu üç durum da prediyabet olarak kabul edilmektedir. Yine HbA1C'nin %5.7-6.4 aralığında olması da yüksek DM riskini gösterir ve prediyabet olarak kabul edilir. Ölçüm değerleri prediyabet ile uyumlu gelen hastalar yakın takibe alınarak diyabet önleme programlarına dahil edilmelidir (3).

2.4.1. DM Risk Faktörleri

DM risk faktörleri; değiştirilemez ve değiştirilebilir/kontrol altına alınabilir risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılır. Kişinin yaşı, cinsiyeti, genetik yatkınlığı, gestasyonel DM, polikistik over sendromu öyküsü değiştirilemez risk faktörleridir. BAG, BGT, dislipidemi, obezite (BKİ>25 kg/m²), sigara, alkol, HT, diyet ve fiziksel aktivite gibi faktörler ise değiştirilebilir risk faktörleridir. DM açısından yüksek risk faktörleri olan bireylerde APG'nin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. Bu hastalara kesin tanı için OGTT de yapılmalıdır. Bu risk grupları daha genç yaşlardan itibaren daha sık aralıklarla araştırılmalıdır (3, 4). Diyetel faktörlerden vitamin D, selenyum, demir ve krom eksikliğinin Tip 2 DM yatkınlığını arttırdığı; Akdeniz tipi beslenme, süt ve süt ürünleri tüketimi, kabuklu kuruyemiş, kepekli tahıllar, lifli gıda ve kahve tüketiminin ise diyabetten koruyucu rol oynadığı görülmüştür. Hiperürisemi, metabolik sendrom ve kadınlarda testosteron yüksekliği DM gelişme riskini arttırırken, emzirmenin süre ile doğru orantılı olarak DM riskini azalttığı düşünülmektedir (21).

2.4.2. DM Tarama Kriterleri

ADA 2018 ve TEMD 2018 (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) klavuzlarının önerilerine göre; kilolu veya obez hastalarda (BKİ>25 kg/m² ya da Asyalı, Amerikalı ırkta > 23 kg/m²) aşağıdaki risk faktörlerinin bir ya da daha fazlası varsa hastalar DM açısından tarama programına alınmalıdır;

- Birinci derece akrabada DM öyküsü
- İri bebek doğurma ya da GDM öyküsü
- Yüksek riskli ırk/ etnik köken (örn: Afrikan Amerikan, Latin vb)
- KVH, SVO, PAH öyküsü
- HT (Tansiyon >140/90 ya da HT tedavisi alıyor olmak)

- HDL kolesterol < 35 mg/dl ve/veya Trigliserit > 250 mg/dl
- Polikistik over sendromu öyküsü
- Fiziksel inaktivite
- İnsulin direnci ile ilişkili diğer klinik bulguların varlığı
- Atipik antipsikotik, uzun dönem kortikosteroid ya da antiretroviral gibi diyabetojenik etkisi olan ilaçların kullanımı

Prediyabeti varsa (HbA1c > %5.7, BAG, BGT, BAG+BGT) tarama yıllık tekrarlanmalıdır. GDM öyküsü olan kadınlarda en azından 3 yılda bir ömür boyu, risk faktörü olmayanlarda ise 45 yaş sonrası (ülkemizde 40 yaş sonrası) DM taraması yapılmalıdır. Test sonucu normal gelirse tekrarı minimum 3 yılda bir olmak üzere, sonuçlara ve risk faktörlerine göre daha sık aralıklarla yapılmalıdır.

2.5. TİP 2 DM FİZYOPATOLOJİSİ

İnsulin; pankreas adacıklarının beta hücrelerinden preproinsulin polipeptidi şeklinde sentezlenir. Sonrasında proteolize uğrayarak proinsuline dönüşür. Proinsulinin fragmentasyonu ise C peptit ve birbirlerine disülfid bağları ile bağlı insulin A ve B zincirlerinin oluşumuna neden olur. Matür insulin ve C peptit birlikte depolanır. C peptit, hepatik degregasyona daha dayanıklı olduğundan endojen insulin sekresyonunu göstermede ve exojen insulin alımından ayırmada kullanılır.

İnsulin sekresyonu temel olarak glukoz ile uyarılmaktayken; aminoasitler, ketonlar, gastrointestinal peptitler ve nörotransmitterler de insulin sekresyonunu uyarır. İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar.

Tip 2 DM insulin sekresyonunda azalma, periferik insulin direnci ve hiperglisemi ile karakterizedir. Bu hastalarda özellikle visseral ve santral bölge obezitesi (Bel çevresi/kalça çevresi ile hesaplanır) çok sıktır. Hastalığın erken döneminde insulin direncine rağmen glukoz seviyeleri, pankreas beta hücrelerinden insulin sekresyonunun artması nedeniyle normal kalabilir ancak; ilerleyen dönemde pankreas rezervinin yetersiz kalması nedeniyle BGT gelişir. İnsulin rezervinin daha da azalması ve

hepatik glukoz üretiminin artışı ile açlık hiperglisemisi ve aşikar DM tablosu meydana gelir (22).

İnsulinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etki yeteneğindeki azalma insulin direncine neden olur. İnsulin direncinin mekanizmaları şu şekilde sınıflandırılır (23);

1. Prereseptör Düzeyinde Bozukluk

- İnsulin hormonunda polimorfizm varlığı, mutant insulin
- Dolaşan insulin antagonistlerinin varlığı (Kortizon, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin, serbest yağ asitleri, antiinsulin antikolar vs.)
- İskelet kas morfolojisi, kan akımı ve kapiller endotelde bozukluk

2. Reseptör Düzeyinde Bozukluk

- İnsulin reseptörünün mutasyonu
- İnsulin reseptörüne karşı antikor

3. Postreseptör Düzeyinde Bozukluk

- Sinyal ileti sisteminde defektler (İnsulin Reseptör Substrat(IRS) fosforilasyon ve defosforilasyon bozuklukları, Adipokin ve proinflamatuvar sitokinlerin, Nükleer faktör kappa-B(NFkB) ve İnhibitör kapa beta kinazın aktivite bozuklukları, PI-3 kinaz sinyalizasyon defekti, mitokondrial reaktif oksijen ürünlerinin artışı) (24)
- GLUT4 mutasyonları (Hem kas hem yağ dokusunda glukozun çift yönlü difüzyonunda rol alan major taşıyıcıdır)
- İnsulin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinde azalma
- Glukozun fosforilasyonunda azalma
- Glikojen sentaz aktivitesinde bozulma
- Glikolizde bozulma
- Diğerleri

Tip 2 DM'de insulin sekresyonu başlangıçta insulin direncini yenerek normal glukoz toleransını sağlamak için artar ancak; zamanla beta hücre kitlesinin azalmasına bağlı olarak insulin sekresyonu da azalır. Beta hücrelerinden insulin ile birlikte sekrete edilen adacık amiloid polipeptidin(amilin) beta hücrelerinde amiloid fibriller şeklinde birikmesi, kronik hipergliseminin glukotoksisite etkisi ve serbest yağ asitlerinin lipotoksisite etkisi beta hücre kitlesinin azalmasına yol açar (22).

İnsulin direnci başlıca üç dokuda gerçekleşir (23);

1. Kas dokusunda insulin direnci;

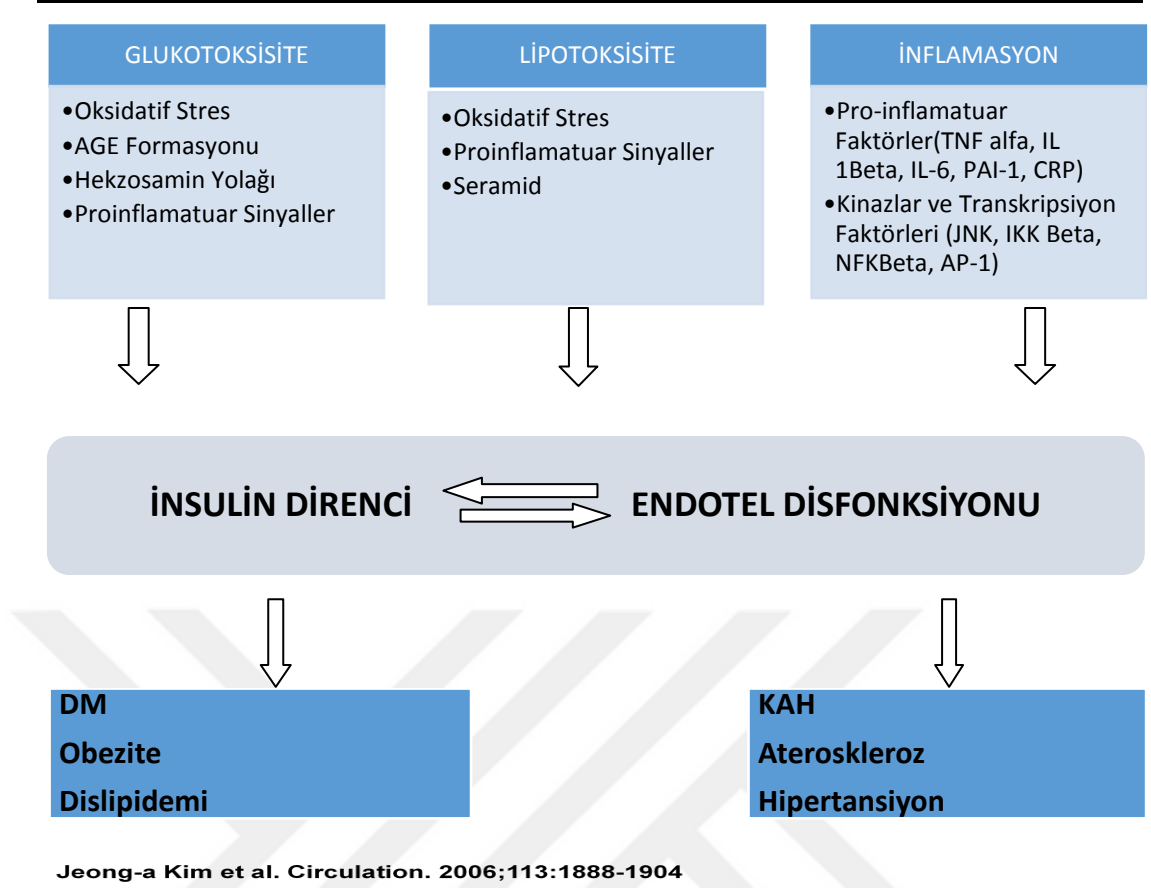
İskelet kası glukoz metabolizmasında çok önemli rol oynar ve insulinin etkisi ile postprandial glukozun %80-90'ının uzaklaştırılmasında görev alır. PI-3 kinaz sinyalizasyon defekti GLUT-4'ün plazma membranına translokasyonunun azalmasına, bu da kas hücresine glukoz girişinin ve dolayısıyla glikojen sentezinin engellenmesine neden olur. Bu durumda serbest yağ asitleri kas dokusuna geçerek enerji kaynağı olarak kullanılır. Myositler içinde lipid birikimi, dejenerasyon, atrofi başlar. Egzersiz sonrası kas hücrelerinden salgılanan IL-6'nın antinflamatuar ve insulin duyarlaştırıcı etkisi olduğu, glukozun hücre içine alınması ve yağ oksidasyonunu arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

2. Karaciğerde insulin direnci;

İnsulin direnci, hiperinsulineminin glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalmasına, açlık hiperglisemisine ve postprandial karaciğer glukoz depolarında azalmaya neden olur. Yağ dokusundaki insulin direncinin ve obezitenin bir sonucu olarak adipositlerden (yağ hücreleri) serbest yağ asitlerinin (SYA) çıkışı artar; bu da hepatositlerde VLDL ve trigliserit (TG) sentezinde artışa neden olur. Artan lipid sentezi karaciğerde lipid depolanmasına ve steatohepatit tablosuna yol açar.

3. Yağ dokusunda insulin direnci;

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz enzimi TG'lerin SYA ve gliserole parçalanmasını salar. İnsulin normal şartlarda bu enzimi inhibe ederken, insulin direnci durumunda bu enzim aktivitesi artar ve dolaşan SYA miktarı artar. Bu durum kas, karaciğer, kalp gibi dokularda lipotoksisite gelişimine neden olur. Lipotoksisite insulin sinyalizasyonunu bozulmasına ve insulin direncinin daha da artmasına neden olur. Tip 2 DM'ye eşlik eden obezite (özellikle santral veya visseral) sonucu artan adipositlerden SYA, retinol bağlayıcı protein 4, leptin, TNF alfa, rezistin ve adiponektin gibi çok sayıda ürün salgılanır. Bu adiposit ürünleri ve adipokinler inflamasyona yol açar.



Şekil 2.1. İnsulin Direnci Endotel Disfonksiyonu İlişkisi

2.5.1. Metabolik Sendrom (Sendrom X, İnsulin Direnci Sendromu)

İnsulin direnci, HT, dislipidemi (düşük HDL ve yüksek TG), obezite, DM veya BGT/BAG ve KVH'larda hızlanmayı içeren metabolik olayların birlikteliğini tanımlamak için kullanılır.

Tablo 2.3. IDF 2006 metabolik sendrom tanı kriterleri

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm)
 - Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
ya da hipertirgliseridemi tedavisi alıyor olmak
 - Düşük HDL (erkeklerde <50 mg/dl, kadınlarda <40 mg/dl)
ya da düşük HDL düzeyleri için tedavi alıyor olmak
 - Hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg)
ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak
 - Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl
ya da Tip 2 DM tanısı olması
- Abdominal obezite ve yukarıdakilerden en az iki komponentin varlığı tanıyı koydurur.

(Ülkemizde abdominal obezite için sınır bel çevresi erkeklerde 94 cm, kadınlarda 84 cm alınır.)

AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) ise metabolik sendrom yerine 'İnsulin Direnci Sendromu' tanımını kullanmıştır. Major kriter olarak BGT, TG yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, yüksek kan basıncı ve obeziteyi almış; aterosklerotik kalp hastalığı, Tip 2 DM aile öyküsü, polikistik over sendromu ve hiperürisemiyi ise klinik olarak karar verirken göz önünde bulundurmamayı önermiştir. AACE tarafından insulin direnci sendromunun bileşenleri olarak değerlendirilen faktörler şu şekildedir(25);

Tablo 2.4. AACE İnsulin Direnci Sendromu Bileşenleri

-
1. Glukoz intoleransı (*BAG/BGT*)
 2. Anormal ürik asit metabolizması (*Plazma ürik asit konsantrasyonu, renal ürik asit klirensi*)
 3. Dislipidemi (*TG-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol*)
 4. Hemodinamik değişiklikler (*Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renal sodyum retansiyonu, kan basıncı*)
 5. Protrombotik faktörler (*Plazminojen aktivatör inhibitör-1, Fibrinojen*)
 6. İnflamasyon markerları (*CRP, WBC vs.*)
 7. Endotel disfonksiyonu (*Mononükleer hücre adhezyonu, plazma hücresel adhezyon molekülü konsantrasyonu, endotel bağımlı vazodilatasyon*)
-

2.5.1.2. Metabolik Sendrom Komponentleri

2.5.1.2.1. Dislipidemi

Artmış adipoz doku ve insulin direncinin etkisi ile kanda yükselen SYA; karaciğerde glukoz, TG ve TG'den zengin VLDL kolesterol üretimine neden olur. SYA kas hücrelerinde de insulin duyarlı glukoz alımını inhibe eder. Sonuç olarak glikojen üretimi azalır, TG düzeyleri artar. Bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır plazma TG'leri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL kolesterolün yıkımı hızlanır. Hipertrigliseridemi varlığında HDL'nin lipoprotein çekirdeğinin kolesterol ester içeriğinin azalması ve kolesterol ester transfer proteinindeki değişiklikler, HDL'nin dolaşımdan hızlıca temizlenmesine neden olur (26). Açlık serum TG>180 olduğunda serum LDL seviyelerinde de artış olur. LDL'nin içeriğindeki TG miktarı artarken rölatif olarak azalan esterleşmiş kolesterol, esterleşmemiş kolesterol ve fosfolipid içeriği daha aterojenik bir LDL formu oluşmasına neden olur. Bu LDL formu endotele daha toksiktir, endotel bazal membranından kolaylıkla geçer. Glikozaminoglikanlara kolaylıkla yapışır, oksidasyon duyarlılığını artırır ve monosit deriyeye makrofaj reseptörlerine daha selektif olarak bağlanır.

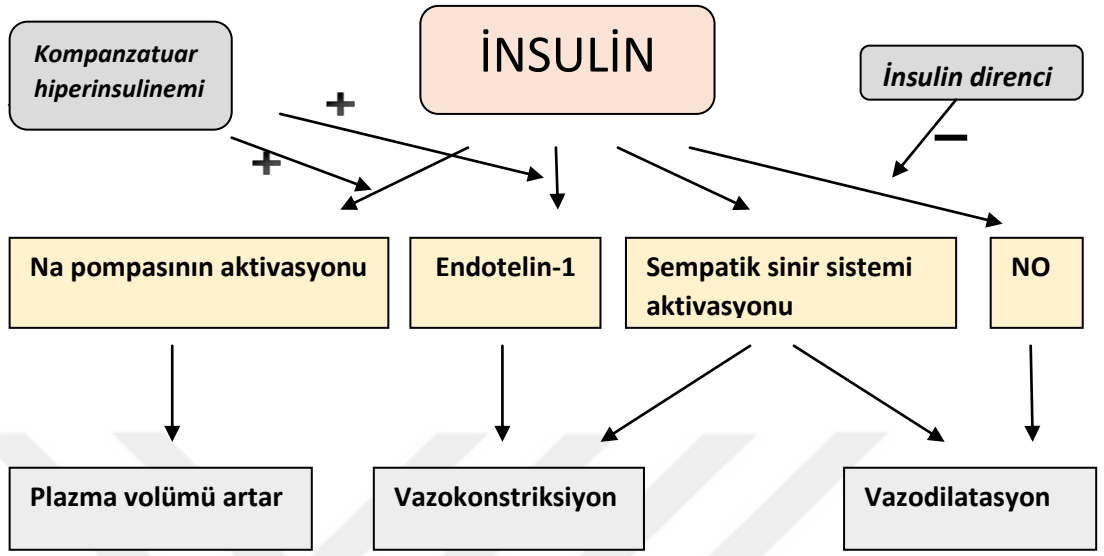
Aterojenik dislipidemi; major komponent Apo B-lipoprotein içeriği yüksek LDL ve VLDL artışı olmak üzere, artmış TG ve azalmış HDL kolesterol düzeyleri ile birlikte (27). NCEP ATP 3 hiperlipidemi klavuzuna göre; total kolesterol> 200 mg/dl; HDL-kolesterol< 40 mg/dl (kadınlarda <50 mg/dl); LDL-kolesterol>130 mg/dl, Trigliserid>150 mg/dl üzeri değerler anormal olarak kabul edilmiştir.

2.5.1.2.2. Hipertansiyon

2017 Amerika HT klavuzuna göre sistolik kan basıncı (SKB) < 120 mmHg iken, diyastolik kan basıncının (DKB) <80 mmHg olması normal kabul edilirken; SKB'nın 130-139 mmHg ya da DKB'nın 80-89 mmHg arasında olması evre 1, SKB'nın \geq 140 mmHg ya da DKB'nın \geq 90 mmHg olması evre 2 HT olarak kabul edilmiştir.

Normal şartlarda insulinin böbreklerden sodyum Emilimi ve nitrik oksit aracılı vazodilatatör etkileri olduğu bilinmektedir. İnsulin direnci varlığında insulinin vazodilatasyon yapıcı etkisi azalır. Fosfotidil inozitol 3-kinaz sinyalleşmesindeki bozukluk dengelyi endotelin-1 aracılı vazokonstriksiyona

kaydırır. İnsulinin aynı zamanda sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırıcı etkisi vardır (28).



Jeong-a Kim et al. Circulation. 2006;113:1888-1904

Şekil 2.2. İnsulin direnci ve hiperinsulineminin, insulinin hemodinamik aktivitesi üzerindeki etkileri

2.5.1.2.3. Obezite

Yağ miktarının, total vücut ağırlığının erkeklerde %25'inden, kadınlarda ise %30'undan fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir. Obezite vücutta kronik ve düşük düzeyli bir inflamasyona yol açar. Obezite ve fiziksel inaktivite tanımlanmış çeşitli mekanizmalarla insulin direnci ile ilişkilidir. Üst vücut ya da erkek tipi yağlanmanın, alt vücut ya da dişi tipi yağlanmaya göre insulin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile daha yakından ilişkili olduğu görülmüştür (29).

Obezite tanımlanması BKİ ile yapılmaktadır. BKİ vücut ağırlığının (kg cinsinden), boyun karesine (metre cinsinden) bölünmesi ile elde edilir. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından kabul gören obezite sınıflandırması şu şekilde yapılmaktadır;

Tablo 2.5. Beden kitle indeksine göre obezite sınıflandırması – WHO

Sınıflandırma	BKİ (kg/m ²)
Normal	18.5- 24.9
Kilolu	≥ 25
Pre-obez	25-29.9
Obez	≥ 30
1. derece Obez	30-34.9
2. derecede Obez	35-39.9
3. derece Obez	≥40

2.5.2. Adipoz Doku

Adipoz doku; fibroblastlar, immun hücreler, kan hücreleri, endotel hücreleri perisitler, adiposit prekürsörleri ve adipositler oluşur. Adipoz doku TAG'lerin depolandığı organizmanın en büyük enerji deposudur. Adipositlerden salgılanan çeşitli hormonlar, sitokinler (TNF alfa, IL-6 gibi), SYA gibi metabolik ürünler insulinin aktivitesini etkiler. Derin subkutan yağ dokusu ve visseral yağ dokusunda artan TG miktarı adipositlerde hipertrofiye ve yapısal değişikliklere yol açarak insulinin etkisine direnç geliştirmelerine neden olur (26). Vücuttaki yağ dokusu artışı ile adipoz dokuda makrofajlar artar. Monosit kemotaktik faktör (MCP-1), makrofaj migrasyon inhibisyon faktörü (MIF-1), makrofaj inflamasyon proteini (MIP-1a), makrofaj koloni stimule edici faktör (MCF) gibi faktörlerin salınımı ile yağ dokusunu infiltre eden makrofajlar kronik sistemik bir inflamatuvar yanıtı açar. İnflamasyona bağlı artan TNF alfa insulinin kas ve yağ dokusundaki etkilerini inhibe ederek insulin direnci oluşturur, inflamatuvar hücrelerin damar adezyonunu arttırır (30). Vücuttaki yağ dağılımının paterni ve visseral yağ dokusunda lipolizi regüle eden ve termogenezi arttıran beta 3 adrenerjik reseptördeki genetik bir bozukluğun obezite ilişkili insulin direncine yol açtığı düşünülmektedir. Obezite ile c-Jun aminoterminal kinaz yolağının (JNK) aktivitesinin artışının da insulin direncinde rol oynadığı hayvan deneylerinde saptanmıştır. Tip 2 DM insidansı CRP, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve lökosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur (31).

Tablo 2.6. Adipositlerden salgılanan proteinler ve endokrin fonksiyonları

Sitokin ve sitokin ilişkili proteinler	Leptin, TNF alfa, IL-6
Diğer immünite ilişkili proteinler	<i>MCP-1</i>
Fibrinolitik sistemde rol oynayanlar	<i>PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör), Doku faktörü</i>
Kompleman ve kompleman ilişkili olanlar	<i>Adipsin, Kompleman faktör B, ASP (Asetilasyon stimule edici protein)</i>
Lipid metabolizması ve transportu ile ilişkili lipid ve proteinler	<i>Lipoprotein lipaz, Kolesterol ester transfer proteini (CETF), ApolipoproteinE, SYA</i>
Steroid metabolizmasında rol alanlar	<i>Sitp450 ilişkili aromataz, 17βHSD, 11βHSD</i>
Renin anjiotensin sistemi ilişkili olanlar	<i>Anjiotensinojen</i>
Diğerleri	<i>Resistin</i>

2.5.2.1. Adipokinler

Adipoz dokudan salgılanan bir grup protein ve sitokin yapıdan oluşan adipokinler; enerji dengesi, glukoz, lipid metabolizması ve inflamasyonu kapsayan çeşitli fonksiyonlara sahiptirler. Bu proteinlerden TNF α, IL-6 ve resistin insülin direnci ile ilişkiliyken; adiponektin ve leptinin iskelet kasında yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyararak insülin duyarlılığını arttırdığı görülmüştür. IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, TGF-β inflamasyonda rol alan adipokinlerken; serum amiloid A, PAI-1, ASP akut faz reaktanı olarak görev adipokinlerdir (30).

2.5.2.1.1. Apelin

Apelin ilk kez 1998 yılında Tatamoto ve ark. tarafından keşfedilen bir adipositokin, nöropeptid ve aynı zamanda kardiyovasküler bir peptiddir. G proteini bağlı bir reseptör olan APJ geninin endojen ligandıdır (32). Apelin ve APJ reseptörü kalp, akciğer ve böbrek dalak, timus, prostat, testis, yumurtalık, bağırsak ve meme bezi gibi birçok periferik dokuda hipokampus, serebellum, striatum ve hipotalamus gibi santral sinir sistemi gibi pek çok dokuda saptanmıştır. Apelinin KVS, ön hipofiz fonksiyonları,

hemodinamik homeostaz, immün cevap, HIV enfeksiyonu, apoptozun baskılanması, insülin sekresyonu gibi pek çok olayda rol aldığı saptanmıştır (33). 13, 17 ve 36 gibi farklı aminoasit sayılarından oluşan Apelin formları vardır. Apelin-13 ve Apelin-17'nin Apelin-36'dan daha güçlü bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu, biyolojik olarak en aktif formun Apelin-13 olduğu görülmüştür ancak; Apelin-36'nın APJ'ye bağlanma affinitesi diğerlerinden çok daha yüksektir (34).

Kardiovasküler sistem üzerine etkileri; Apelin KVS'de anjiogeneze rol alır. Yapılan çalışmalarda MI sonrası myokardı iskemiden korumak için oluşan anjiogeneze; VEGF, VEGF reseptör-2 ve eNOS ekspresyonunu ile anjiogenezi artırıcı rol oynadığı saptanmıştır (35). Apelin ve APJ reseptörleri arterler, venler ve küçük damarlar da dahil olmak üzere damar endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomyositlerde tespit edilmiştir ve endotelde nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon ile arteriyel kan basıncını azalttığı görülmüştür. Kalp üzerine güçlü ve uzun etkili pozitif inotropik aktivite gösterir. Apelin-APJ sisteminin endotelial oksidatif sistem ve koroner aterosklerotik plak formasyonunda da rol oynadığı görülmüştür. Apelin/APJ sisteminin KVH üzerinde koruyucu rolü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. KVS Apelin ilişkisinin bakıldığı çeşitli çalışmalarda Anjiotensin 2/Anjiotensin 2 Tip 1 reseptörü(AT1) ve Apelin/APJ sistemi arasında resiprokal bir antagonizma olduğu gösterilmiştir. APJ reseptörünün Apelin ile aktivasyonu KB'ını düşürürken, AT 1 reseptörünün Anjiotensin 2 ile aktivasyonu KB'ını artırır. Anjiotensin 2; sol ventrikül hipertrofisi ve fibroze neden olurken, Apelin kardiyak outputu hipertrofiye yol açmadan artırır (36).

Renal sistem üzerine etkileri; Apelinin böbreklerde dış medullanın iç yüzeyinde, glomerül arteriyel duvarında ve tübülüslerde reseptörleri olduğu görülmüştür (35). Plazma Apelin düzeylerinin Tip 1 DM hastalarında arttığı, Apelin'in DN progresyonunu azalttığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada kısa süreli Apelin tedavisinin böbrek ve glomerüllerde hipertrofi ve inflamasyonu azalttığı ama albuminüriyi azaltmak için daha uzun süreli Apelin uygulanması gerektiği görülmüştür. Apelin'in aynı zamanda diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada antioksidan enzim katalazın aktivitesini arttırdığı, bu mekanizmayla da renoprotektif etki gösterdiği

görülmüştür. Kalptekine benzer şekilde Anjitenin2/AT1 sisteminin renal etkilerine resiprokal antagonizma yaparak DN progresyonunu azalttığı düşünülmektedir (8).

2.5.2.1.2.Diğer Adipokinler

Leptin; Yapısal olarak sitokinlere benzeyen leptin, hepatositlerde insulinin etkisine antagonist etki gösterir. Lipolizi uyarır, norepinefrin düzeylerini arttırarak sempatik sinir sistemi aktivasyonu yapar. Kilo kaybı ve diyetle kalori kısıtlaması durumlarında kandaki leptin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Leptin iştah azalması ve lipoliz yoluyla yağların depolanmasını azaltarak kilo alımına engel olur (37).

TNF alfa; Düzeyi obezite ve adipoz doku kitlesi ile doğru orantılı olarak artan TNF alfa; etkilerini Tip 1 ve Tip 2 TNF alfa reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. İnsülin reseptörünün tirozin kinazın aktivitesinde azalma; adiposit ve myositlerde GLUT4 gen ekspresyonunda azalmaya yol açarak insülin direncine neden olur. TNF alfa; TG'lerin yağ dokusunda depolanmasını sağlayan enzimlerin üretimini baskılayarak lipolizi aktive eder.

IL-6; Kan düzeylerinin Tip 2 DM ve KVH riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. IL-6; karaciğerde C-reaktif protein (CRP) üretimini, glukojen fosforilaz aktivitesini uyararak glukoz üretimini, fibrinojen ve prokoagülan maddelerin üretimini arttırır. KAH ve atheroskleroz ile ilişkilidir. IL-6 periferik insülin direncine neden olur. Endotelden adhezyon moleküllerinin salınımına yol açar.

Plazminojen aktivatör inhibitör; PAI-1 düzeylerinin obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu, KVH riski için prediktif özellik taşıdığı saptanmıştır. Karaciğer ve yağ dokusunda sentezlenen PAI-1, pıhtı oluşumunu düzenler. Serum düzeyi visseral adiposit miktarı ile ilişkili olarak artar.

Resistin; polipeptid yapısındadır ve adiposit farklılaşmasını engelleyici etkisi vardır. İnsülin duyarlı glukoz alımını bozarak, insülin direncine neden olur. Resistinin damar duvarında VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 ve endotelin-1 gibi adhezyon moleküllerinin üretimini arttırdığı, vasküler endotel hücrelerinde inflamasyon yapıcı etkiye sahip olduğu saptanmıştır.

Renin-Anjiotensin sistemi proteinleri; Renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin-1 ve 2, anjiyotensin reseptörleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi RAS'a ait birçok protein adipoz dokuda üretilmektedir. Adipoz dokudan salgılanan RAS proteinleri ile obezite ve HT ilişkilidir. Anjiyotensin 2'nin adipositlerde TG depolanmasını arttırdığı, lipolizi inhibe ederek lipogenezi uyardığı, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi arttırdığı bilinmektedir.

Adipsin ve ASP; Adipsin (kompleman D) ve ASP'nin insülin direnci, dislipidemi ve KVH'la pozitif korele olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. ASP; lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, diaçilgliserol asiltransferaz aktivitesini artırarak TG sentezini uyarır ve lipolizi azaltır. ASP ayrıca pankreas beta hücrelerinden glukozun uyardığı insülin salınımında da artışa yol açar.

MCP-1; MCP-1, insülin duyarlı glukoz alımını ve insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu azaltarak adipoz dokuda insülin direncine yol açar.

Adiponektin; Adiponektin termogenezi arttırarak kilo kaybına yol açar. Karaciğerde glukoneogenezin inhibisyonu, çizgili kasta glukoz kullanımının ve yağ asidi oksidasyonunun arttırılması gibi çeşitli mekanizmalarla insülin duyarlılığını artırır. Miyelomonositer seri hücreleri, B lenfositler ve olgun makrofajların üzerindeki etkileri ile hematopoez ve immünitede rol oynar. Adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini arttırarak anjiyogenezi uyarır. Düşük adiponektin düzeyleri obezite, Tip 2 DM, KAH için prediktif öneme sahiptir (38-40).

2.6. TİP 2 DM KOMPLİKASYONLARI

2.6.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma (HHNK), laktik asidoz ve hipoglisemidir.

Hipoglisemi; insülin tedavisi gören diyabetik hastalarda en fazla görülen komplikasyondur. Öğün atlanması, ek kalori almadan aşırı egzersiz ve insülin dozunun fazla gelmesi sonucu gelişebilir. Hipoglisemi belirti ve bulguları otonom sinir sistemi uyarılması ve nöroglikopenik semptomlardan oluşur. Kan şekeri 54 mg/dl'nin altına düştüğünde taşikardi, çarpıntı,

terleme, titreme, bulantı gibi sempatik ve parasempatik sistem bulguları belirir. 50 mg/dl'nin altına düştüğünde iritabilite, konfüzyon, görme bozukluğu, konuşma güçlüğü gibi nöroglikopenik semptomlar ortaya çıkar.

Laktik asidoz; hipotansiyon, kan kaybı, hipoksi, septik şok gibi sistemik hipoperfüzyona yol açan nedenler, ilaçlar, karaciğer, böbrek yetmezliği, toksin maruziyeti gibi nedenlere bağlı kan laktat seviyesinin 5.0 mmol/L'nin üstüne çıktığı, arteryel pH'nın 7.35'in altına düştüğü klinik tablodur. Tedavisi altta yatan nedenin tedavisidir

DKA; insulin eksikliği ve eşlik eden glukagon, katekolamin, kortizol ve büyüme hormonu gibi kontregülatuar hormonların artışı ile gider. İnsulin/glukagon oranının azalması; artmış glukoneogenez, glikojenoliz, karaciğerde keton cisimciklerinin üretimi ve yağ ve kas dokusundan artmış SYA ve aminoasit salınımına neden olur. Lipoliz sonucu adipositlerden SYA salınımı artar. Bulantı, kusma, karın ağrısı gibi klinik semptomlar sıklıkla eşlik eder. pH < 7.30, kan glukozu > 250 ve idrarda keton pozitifliği olması ile tanısı konur.

HHNK; Ciddi hiperglisemi (> 600 mg/dl), hiperozmolalite (serum ozmolalitesi > 320 mOsm/kg H₂O) ve belirgin dehidratasyonun olduğu, ketozis ve asidozun eşlik etmediği klinik tablodur. Mortalitesi DKA'dan daha yüksektir. Sıklıkla 65 yaş üstü Tip 2 DM hastalarında görülür. En sık tetikleyen etken infeksiyonlardır. Bunun dışında yetersiz insulin tedavisi, insulin tedavisine uyumsuzluk, bilinç durumunda değişikliğe ve dehidratasyona yol açan MI, SVO, endokrin bozukluklar gibi pek çok nedene bağlı gelişebilir (2, 41, 42).

2.6.2. Kronik Komplikasyonlar

DM'nin kronik komplikasyonları vasküler ve nonvasküler olarak ikiye ayrılır. Vasküler komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki başlık altında incelenir;

Tablo 2.7. DM'nin vasküler ve nonvasküler komplikasyonları (2, 22)

A. DM VASKÜLER KOMPLİKASYONLARI	
MİKROVASKÜLER	MAKROVASKÜLER
<ul style="list-style-type: none">❖ Göz<ul style="list-style-type: none">▪ Diyabetik retinopati Nonproliferatif Proliferatif▪ Maküler ödem❖ Böbrek<ul style="list-style-type: none">▪ Intrakapiller glomerüloskleroz Diffüz Nodüler❖ Sinir Sistemi<ul style="list-style-type: none">▪ Periferik nöropati Distal simetrik duyu kaybı▪ Motor nöropati Düşük ayak, Düşük Bilek 3, 4, 6, 7. Kranial sinir tutulumu Diyabetik amyotropi▪ Otonom nöropati Postural hipotansiyon İstirahat taşikardisi Terleme kaybı Gastroparezi Diyabetik ishal Mesane atonisi İmpotans	<ul style="list-style-type: none">❖ Serebrovasküler hastalık❖ Koroner arter hastalığı❖ Periferik arter hastalığı
B. DM NONVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI	
<ul style="list-style-type: none">❖ Deri<ul style="list-style-type: none">▪ Diyabetik dermopati▪ Nekrobiyozis lipoidika diyabetikorum▪ Kandidiazis▪ Ayak ve bacak ülserleri❖ Kemik ve eklemler<ul style="list-style-type: none">▪ Diyabetik artropati▪ Dupuytren kontraktürü▪ Charcot eklemi▪ Osteomyelit❖ Enfeksiyonlar<ul style="list-style-type: none">▪ Pyelonefrit, perinefritik apse▪ Nekrotizan fasiitis▪ Nekrotizan myozit▪ Mcor menenjit▪ Amfizematöz kolesistit▪ Malign otitis externa❖ Renal tübüler nekroz	

2.6.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.6.2.1.1. Diyabetik Retinopati

DM hastalarında körlük riski normal populasyondan 25 kat fazladır. 2 evreye ayrılır. Nonproliferatif retinopati evresi; hastalığın birinci dekadının geç veya ikinci dekadının erken döneminde ortaya çıkar ve retinal vasküler mikroanevrizmalar, leke şeklinde kanamalar ve yumuşak exuda ile karakterizedir. Nonproliferatif evrede gerçekleşen retinal perisitlerde kayıp, retinal vasküler permeabilite artışı, retinal kan akımında değişiklikler ve anormal vaskülarizasyon retinal iskemiye yol açar. Gelişen retinal hipoksiye cevap olarak oluşan neovaskülarizasyon ise proliferatif retinopati evresini oluşturur (22).

2.6.2.1.2. Diyabetik Nöropati

Uzun süredir DM tanısı olan hastaların yaklaşık %50'sinde gelişir. Polinöropati, mononöropati ve/veya otonom nöropati olarak ortaya çıkabilir. Hem myelinli hem myelinsiz sinir lifleri tutulur. Vücudun herhangi bir sistemini tutabilen diyabetik nöropatinin özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyusal polinöropati formu, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir (2).

2.6.2.1.3. Diyabetik Nefropati

DM hastalarında nefropati erişkin yaştaki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Mikroalbuminüri, Tip 2 DM'de tanı anında olabilir. Bunun nedeni tanı anından önce yaşanmış uzun subklinik hiperglisemi dönemidir. Benzer çalışmalar DN'nin insidansının Tip 2 DM hastalarında 20. yıldan sonra %25-60 olduğunu göstermiştir (43).

Glomerül bazal membrandaki kollajen, proteoglikan gibi makromoleküllerin sentez ve katabolizmasındaki bozukluktan kaynaklanan glomerüler hasar ve hiperfiltrasyon sonucu gelişen mikroalbuminüri mevcuttur (42).

Eşlik eden diyabetik retinopati yoksa, diyabet süresi ile uyumsuz GFR düşüklüğü, hızlı GFR azalması, hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom tablosu, tedavi dirençli HT, ACE inhibitörü ya da ARB başladıktan sonraki

2-3 ay içinde GFR %30'dan fazla azalma ya da idrar sedimentinde başka anormallikler varsa DM dışı böbrek yetersizliği nedenleri araştırılmalıdır (3). HT ve böbrek yetmezliği olsun veya olmasın, en az 5 yıldır DM tanısı olan hastada proteinüri başka bir nedene bağlı değilse, DN olarak değerlendirilir (44).

Diyabetik nefropati patogenezi;

Glomerüler hiperfiltrasyon, hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri (AGE), VEGF, TGF- β gibi sitokinler, nefrin ekspresyonu ve bozulmuş podosit fonksiyonları gibi faktörler DN patogenezinde rol oynamaktadır. Glomerüler hiperfiltrasyonun nedeni olarak yüksek glukozun afferent arteriollerde dilatasyon yapıcı etkisi ve glukoz bağımlı vazoaktif hormonların ve sitokinlerin (IGF-1, NO, prostaglandinler) salınımı gibi mekanizmalar düşünülmektedir. Artan filtrasyon ile birlikte ortaya çıkan glomerüler HT; nefropati gelişiminde rol oynayan anahtar mekanizmalardandır. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan fazla miktarda glukoz dolaşımdaki ve doku proteinlerindeki serbest aminoasitlerle nonenzimatik olarak glikasyona uğrayarak önce geri dönüşümlü, sonra geri dönüşümsüz AGE oluşumuna yol açarak DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişimine yol açar (45).

RAS da DN gelişimindeki önemli mekanizmalardan biridir. ACE inhibitörlerinin kullanımı proteinüriyi azaltmakta ve glomerüler basıncı azaltarak olumlu etki oluşturmaktadır. Tübülointerstisyel hasarı ve DN'li hastalarda mikroalbuminüri progresyonunu azalttığı görülmüştür. RAS'ın blokajı ile KB, intraglomerüler basınç ve proteinüride azalma; Anjiyotensin II'nin proliferasyon, hipertrofi, matrix genişlemesi, sitokin salınımı gibi etkilerinin inhibisyonu ve makrofaj aktivasyonunda azalma görülür (46).

DN'nin gelişimi Mogensen'in tanımladığı beş evreden oluşur:

Evre 1 (Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Evresi)

Genellikle DM tanısı konduğu andan itibaren mevcuttur. Bu evre renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon ile karakterizedir. GFR %20-40 oranında, renal plazma akımı %9-14 oranında artmıştır. $GFR > 135 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ dir. Egzersiz esnasında idrarda belirgin albumin atılımı ile karakterizedir. Bu evrede renal plazma akımı ve filtrasyon yüzey artışı, glomerüler bazal

membranda hafif kalınlaşma gibi morfolojik değişiklikler olur. Glisemik kontrolün sağlanması ile hasar geri dönüşümlüdür.

Evre 2 (Sessiz Dönem)

Klinik bulgunun olmadığı bu evre genellikle 2-5 yıl kadar süren sessiz bir dönemdir. Başlangıçta hiperfiltrasyon devam eder, glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir ancak sonrasında yavaşça azalarak normale döner. Bu dönemdeki uzun süreli hiperfiltrasyonun DN'nin temelini oluşturduğu düşünülmektedir. KB ve idrar albumin atılımı bu dönemde normal sınırlarda seyrederek. Renal biyopsi yapılsa bazal membranda kalınlaşma, bozulmuş elektiriksel yük ve mezengial genişleme görülür. Bu evrede iyi glisemik kontrol GFR'yi azaltarak hasarı geriye döndürebilir.

Evre 3 Erken Klinik Nefropati Dönemi (Mikroalbuminürik Evre)

İdrarla 30-300 mg mikroalbuminüri atılımının saptandığı evredir. DM tanısı konulduktan sonraki 5-15 yıllık dönemde ortaya çıkar. KB normal ya da hafif yüksek olabilir. Bu dönemde kan basıncında diurnal ritim bozularak gece düşüşü görülmez. Bazal membran kalınlaşması ve mezengial volum artışı daha da belirginleşir. Bu dönemdeki tedavi yaklaşımları nefropatiye gidişi durdurup geciktirebilir.

Evre 4 Klinik (Aşikar) Diyabetik Nefropati Dönemi

Bu evreye ulaşım 10-25 yıl içerisinde oluşur. Histolojik değişiklikler belirgindir ve HT yerleşmiştir. Bu evrede persistan proteinüri vardır. Ödem, dislipidemi klinik tabloya eşlik eder. Proteinüri hızla artar ve nefrotik sendroma progresyon hızlı olur. GFR normal olsa dahi, bu evreden sonra yılda 10 ml/dk hızla azalır. Bu azalma kan basıncı kontrolü ile azaltılabilir.

Evre 5 Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Üremik Devre)

DM yılı >15'i geçtiğinde görülür. Son dönem böbrek yetmezliğinin olduğu evredir. Artmış serum kreatinin değerleri ve KB yüksekliği mevcuttur. Persistan proteinüri geliştikten sonra yeterli koruyucu tedaviler uygulanmaz ise ortalama 7 yılda son dönem böbrek yetmezliğine gidiş olmaktadır (47).

Mikroalbuminüri:

DN'nin en erken tanısı idrarda mikroalbuminüri saptanması ile konulur. İdrarla <30 mg/gün albumin atılımı normalken; 24 saatlik idrarda veya

spot idrarda ≥ 30 mg/gün veya ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{dakika}$ albumin atılımı mikroalbuminüri olarak değerlendirilir. Son 6 ay içinde yapılan 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi ile tanı kesinleşir. Mikrolalbuminüri idrar dipstick yöntemi ile saptanamaz. İdrar dipstick testinin pozitifleşmesi için günlük protein atılımının 300 mg/gün'ü geçmesi gerekir. İdrarda proteinüri atılımının normal sınırları ise 150 mg/gün'dür. Normal albumin atılımı sağlıklı bireylerde 1.5-20 $\mu\text{g}/\text{dk}$ iken ortalama 6.5 $\mu\text{g}/\text{dk}$ 'dır. Gündüz atılım geceye oranla %25 daha fazla olurken günler arasında %40 oranında varyasyon gösterebilmektedir.

Yaş, DM süresi, glisemik kontrolün düzeyi, HT, sigara, hiperlipidemi, erkek cinsiyet, ırk, etnik köken gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması, ve aile öyküsü ile ilişkili olarak mikroalbuminüri prevalansı artar. Mikroalbuminuriden DN'ye ilerleme hızı Tip 1 DM için yılda %4, Tip 2 DM için yılda %4.7'dir. Tip 2 DM'de tanıdan sonraki 10 yıl içerisinde mikroalbuminüri gelişme riski %25-40 arasındadır (48).

Tablo 2.8. Üriner albumin ekskresyonu sınıflandırması (3)

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
	Albumin/kreatinin(mg/g)	ÜAE(mg/gün)	ÜAE($\mu\text{g}/\text{dk}$)
Normoalbuminüri	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri*	30-300	30-300	20-200
Makroalbuminüri	>300	>300	>200

(* Son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2' si normalden yüksek ise mikroalbuminüri kabul edilir. Son 24 saatte yoğun egzersiz yapılması, infeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi ve HT varsa ÜAE yüksek çıkabilir. ÜAE: Üriner albumin ekskresyonu)

KBY tanısı; en az 3 aydır devam eden albuminüri (>30 mg/gün), idrar sedimentinde anormallik, tübüler hasara bağlı gelişen elektrolit ve diğer anormallikler, böbrek nakli öyküsü, böbrek biyopsisinde histolojik anormallikleri içeren faktörlerden bir ya da daha fazlasının bulunması veya en az 3 aydır GFR'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında seyretmesi ile konulur (49).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR):

Cockroft-Gault formülü(*):

$$eGFR = [(140-Yaş) \times Ağırlık (kg) / Serum Kreatinin (mg/dl) \times 88.4]$$

(*)Kadınlarda 0.85 ile çarpılır ya da bazı kaynaklarda;

$$“GFR = [(140-Yaş) \times Ağırlık (kg)] / [Serum Kreatinin (mg/dl) \times 72]”$$

MDRD formülü:

$$eGFR = 186 \times (Serum Kreatinin / 88.4)^{-1.154} \times (50)^{-0.203} \times (Kadın ise 0.742)$$

CKD-EPI formülü:

$$GFH (ml/dk/1.73 m^2) = 141 \times \min (serum krea/\kappa, 1)^\alpha \times \max (serum krea/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{yaş} \times 1.018 [kadında] \times 1.159 [siyahta].$$

$$\kappa = 0.7 (kadında), 0.9 (erkek) / \alpha = -0,329 (kadında), -0,411 (erkek)$$

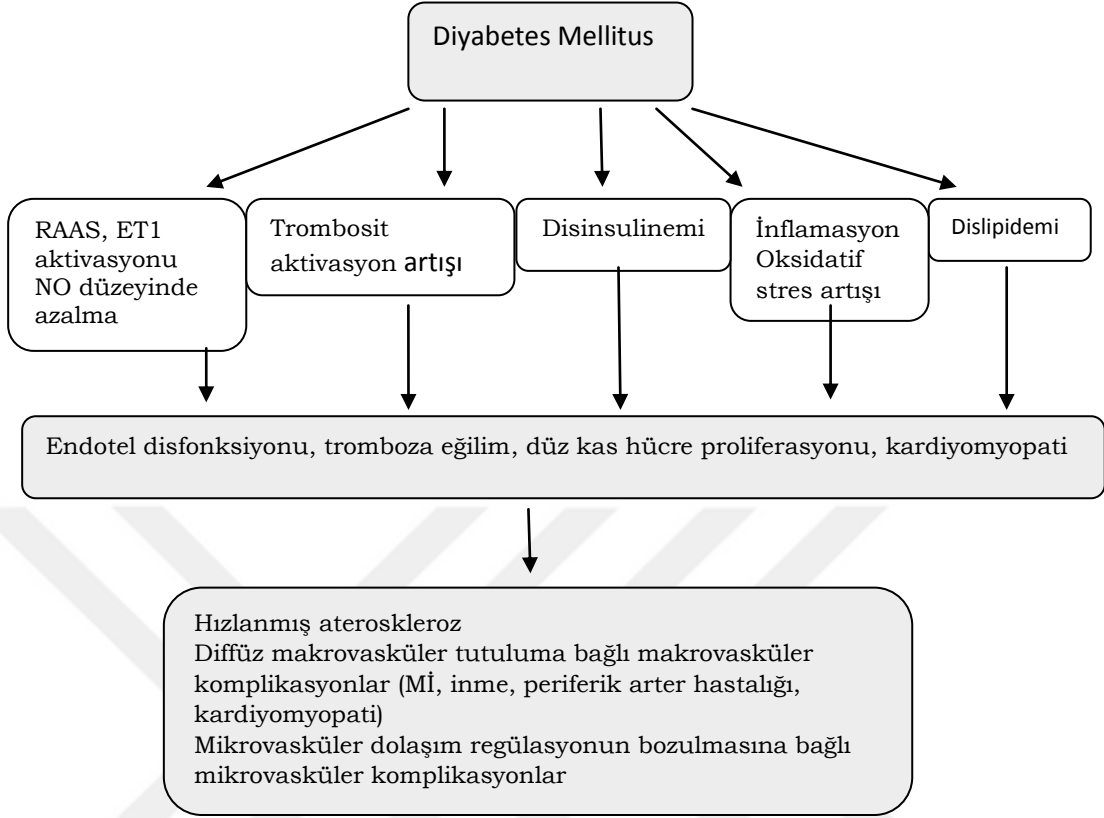
Cockroft-Gault formülü; kreatininin tübüler sekresyonu nedeniyle ve obezlerde, ödemli hastalarda vücut ağırlığının etkisi ile GFR'yi olduğundan yüksek tahmin eder. MDRD ve CKD-EPI formülleri Cockroft-Gault'dan daha doğru sonuç verir. Çocuklar ve yaşlı hastalar, belirli etnik gruplar (örn; Asyalılar), gebelik ve anormal kas kitlesi, ve morbid obezite ve amputasyon gibi kilo değişkeni olan bireylerde tahmini GFR ölçümleri doğru sonuç vermeyebilir. Bu durumlarda kreatinin klirensi ölçümleri ile doğrulama yapılması önerilmektedir.

Tablo 2.9. eGFR değerlerine göre KBY evrelemesi (49)

Evre	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
1	≥90
2	60-89
3a	45-59
3b	30-44
4	15-29
5	≤15

(Böbrek hasarı kanıtlarının olmadığı durumlarda evre 1 ve evre 2 GFR değerleri kronik böbrek hastalığının varlığını göstermez.)

2.6.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar



Şekil 2.3. DM’da kardivasküler komplikasyonlarının oluşum mekanizması (51)

DM’nin makrovasküler komplikasyonları KAH, SVO ve periferik vasküler hastalıklardır. Framingham Kalp Çalışması sonuçları DM’da KKY, KAH, MI gibi pek çok kardiovasküler olayda artış olduğunu ortaya koymuştur. DM’da en önemli morbidite ve mortalite nedeni KVH’dır. Tip 2 DM’de non-diyabetiklere göre KAH riski 2-4 kat artmıştır ve bu hastaların %60-75’inde ölüm nedeni makrovasküler olaylardır. Bu hastalarda ateroskleroz tutulum olarak daha yaygın ve multisegmenterdir ve daha erken yaşlarda ortaya çıkardır. DM hastalarında eşlik eden HT, dislipidemi, obezite, yetersiz fiziksel aktivite, sigara, ailede erken KAH öyküsü olması KVH risk faktörleridir. Bunların yanı sıra mikroalbuminüri, makroalbuminüri, serum kreatinin yüksekliği ve trombosit fonksiyon bozukluğu da diyabetik popülasyonda KVH risk faktörü olarak değerlendirilir. Bu risk faktörlerinin yıllık olarak taranıp, gerekiyorsa kontrol altına alınması önerilmektedir. Yüksek insulin seviyeleri ve insulin direnci ile seyreden prediyabetik bireylerde de kardivasküler komplikasyon riski artmıştır. Prediyabet ve DM

hastalarında artan PAİ-1 ve fibrinojen düzeyleri koagülasyon sürecini arttırarak fibrinolizi bozar, tromboza yatkınlık yapar. Bu hastalarda ayrıca endotel, vasküler düz kas hücresi ve trombosit disfonksiyonu da tabloya eşlik eder. DM'da KKY insidansının yükseldiği ve SVO sıklığının da 3 kat arttığı saptanmıştır. DM hastalarındaki KKY etyolojisinin multifaktöriyel olduğu; ateroskleroza bağlı myokard iskemisi, HT ve kronik hiperglisemiye sekonder myokard hücre disfonksiyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (3, 22).

2.6.3. Tip 2 DM ve Endotel Disfonksiyonu

DM hastalarında endotel bağımlı dilatasyonda bozulma ve endotel disfonksiyonunu gösteren markerların kan düzeyinde yükselme görülür. Bu hastalardaki obezite, HT, dislipidemi, hiperinsulinemi, insulin rezistansı ve düşük dereceli inflamasyonun endotel disfonksiyonuna yol açarak KVH riskini arttırdığı saptanmıştır. Tip 2 DM hastalarında endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve mikroalbuminüri seviyeleri birbiriyle yakından ilişkilidir, ancak mikroalbuminürinin ciddi endotel disfonksiyonu olmadan da gelişebileceği görülmüştür (52). Henüz endotel disfonksiyonu gelişmeden mikroalbuminürisi saptanan diyabetik hastalarda prognozun daha iyi olduğu görülmüştür (53). Endotel hücrelerinin hiperglisemi maruziyetinde kollajen, fibronektin, vWF ve doku faktörü gibi ekstrasellüler matriks komponentlerinin üretimi artar; proliferasyon, migrasyon ve fibrinolitik aktivite azalır ve apoptozis artar (54). Hücrelerde büyüme faktörü ve vazoaktif ajanların sentezi artarak indirekt yolla endotel hücre disfonksiyonu oluşur (55). TGF- β ve büyüme faktörleri IGF-1 (insulin-like growth factor-1) ve EGF (epidermal growth factor)'nin diyabetik nefropatide (56), VEGF'nin ise diyabetik retinopatide rol oynadığı gösterilmiştir. TNF- α insulin direnci, endotel disfonksiyonu ve mikrosirkülatuar bozukluğa yol açarak tromboz ve mikroanjyopatiye yol açar (57). Artmış ileri glikozilasyon ürünleri, azalmış endotelial NO sentezi, dokulardan artmış süperoksit dismutaz sentezi, bozulmuş inflamasyon yanıtı ve lipid metabolizması diyabetik hastalardaki vasküler endotelial hücre disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır. Bunların dışında obezite, hipertansiyon, lipid anormallikleri, egzersiz azlığı, sigara, ileri yaş gibi diyabetik hastalardaki

eşlik eden risk faktörleri de vasküler endotel disfonksiyonuna neden olur (58, 59).

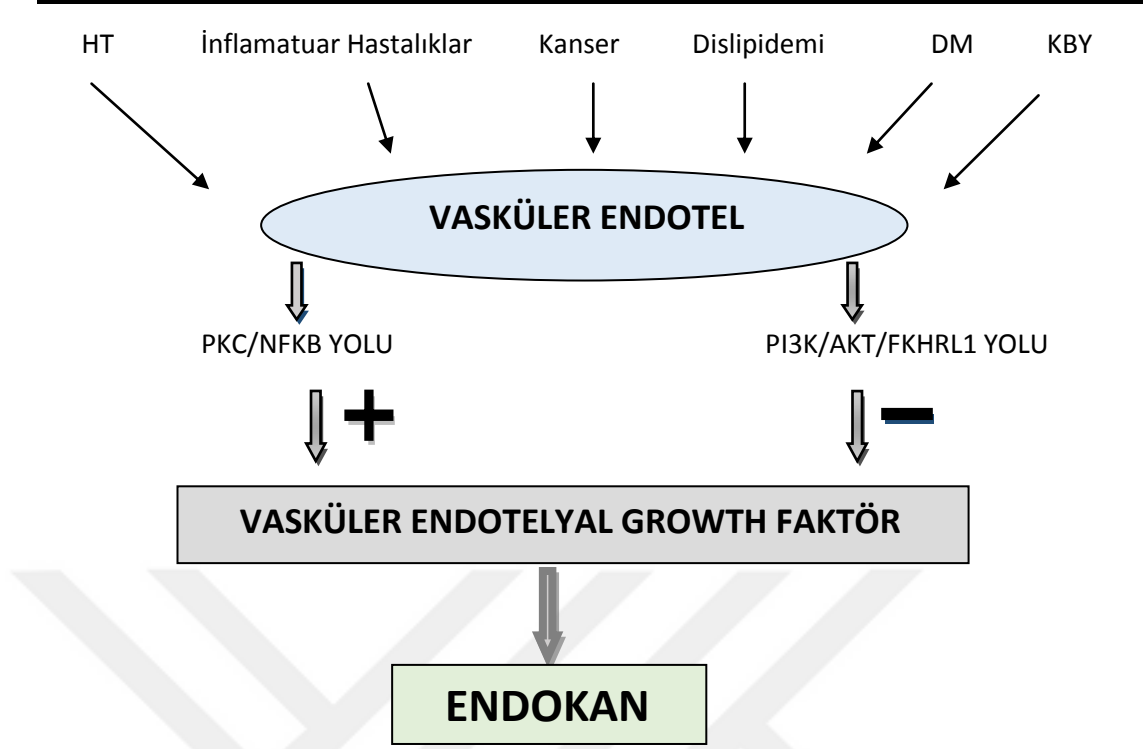
2.6.3.1. Endokan

Endokan; insan vasküler endotel hücrelerinden (cilt, böbrek, gastrointestinal sistem, akciğerler, karaciğer, beyin, lenf nodu, kalp ve tiroid) salgılanan 50 kDA ağırlığında bir proteoglikandır ve kan düzeylerinin artışının anjiogenez ve endotel hücre aktivasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (60, 61). Kanser, sepsis, obezite durumlarında kan düzeyleri artan Endokan'ın aynı zamanda vasküler hasar, endotel disfonksiyonu ve inflamasyonda rol aldığı görülmüştür. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz progresyonunda primer lezyon olarak görülmektedir ve Endokan'ın endotel hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve mikrovasküler geçirgenliği arttırarak, lökosit migrasyonunu düzenleyerek bu süreçte rol aldığı düşünülmektedir (62, 63).

Akciğer ve böbrek endotel hücrelerinden fizyolojik olarak salgılanan Endokan'ın salınımı; VEGF-A gibi proanjiogenik ve TNF- α , IL-1 β ve lipopolisakkaritler gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak artarken, IFN γ ile azalarak inflamasyon yanıtının azalmasına neden olur (62).

DM, KBY, akut koroner sendrom ve HT hastalarında yapılan bir çalışmada plazma Endokan seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Tip 2 DM hastalarının kontrol grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksek serum Endokan seviyelerine sahip olduğu ve diyabetin diyet, egzersiz ve medikal tedavi ile kontrol altına alınması ile endokan seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Yine mikroalbuminüri düzeyleri Endokan artışı ile pozitif yönde korele çıkmıştır (64).

Endokan; vasküler endotelyal hücrelerden, özellikle de inflame endotelden salgılanarak hem inflamasyon hem de vasküloprotektif etkilere neden olarak ateroskleroz sürecinde rol oynar. Endokan seviyeleri tek başına veya diğer biyomarkerlarla birlikte bazı kanser türleri, sistemik inflamasyon ve KVH için marker olarak tanımlanmıştır (60). Endokan'ın dokulara adezyon ve migrasyonu aktive endotelden salgılanan VEGF-A, ICAM-1, VCAM-1, LFA-1, VLA-4 ve E-selectin gibi adezyon moleküllerinin ve onların lökositler üzerindeki ligandlarının salınımı ile gerçekleşir (65).



S. Balta et al. / Atherosclerosis 243 (2015) 339e343

Şekil 2.4. Vasküler endotelden Endokan salınımlarında rol oynayan mekanizmalar

2.6.3.2. Endotel Disfonksiyonu Ölçüm Yöntemleri

2.6.3.2.1. CIMT (Karotis İntima Media Kalınlığı)

Koroner damarlarda endotel disfonksiyonu, ateroskleroz oluşumundan önce ortaya çıkar. Fakat koroner damarlardaki endotel disfonksiyonunu teşhis etmek zordur ve kesin tanısını koymak sadece girişimsel yöntemler kullanarak mümkündür. Bu nedenle tanıda günlük pratikte indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Ateroskleroz sürecinin ilk aşamasında arter duvarında intima media duvarında kalınlık artışı oluşur. Bu süreç koroner damarlarla eşzamanlı olarak periferik arterlerde de olur. Günlük pratikte periferik arter sisteminden olan karotis arterleri indirekt olarak koroner arterlerdeki ateroskleroz sürecini saptamak için kullanılır. CIMT ölçümleri KAH açısından yüksek riskli bireyleri belirlemede kullanılır. Aterosklerozdan önce başlayan yaygın intimal kalınlaşma iki boyutlu B-Mod ultrasonografi ile değerlendirilir. Toplumda CIMT ortalama değerleri 0.4-1.0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0.01-0.03 mm artış göstermektedir.

Artmış CIMT ölçümleri birçok kardiovasküler risk faktörü ile ilişkili bulunmuştur (66-68).

2.6.3.2.2. Brakial Arter FMD (Flow Mediated Dilatation)

Endotel disfonksiyonunun doppler ultrasonografi ile indirekt olarak ölçüldüğü bir yöntemdir. Damar endotelinden NO salınımı provoke edilerek, vazomotor fonksiyonun göstergesi olan vazodilatasyonun ölçümüne dayalı bir yöntemdir. Üst ekstremitte kan akımının tansiyon aleti manşonu şişirilerek engellenmesi ve takiben manşonun gevşetilerek kan akımının tekrar sağlanması ile kan akımında ani bir artış oluşturulur. Bu durum reaktif hiperemiye neden olur. Reaktif hipereminin damar duvarında neden olduğu stres artışı vazoaktif mediatörlerin salınımına ve akım aracılı vazodilatasyona neden olur. Brakial arter çapları stres artışı öncesi ve sonrasında doppler ultrasonografi ile ölçülür. Vasküler yapılarıdaki anatomik bozukluklarda, vasküler düz kas fonksiyon bozukluğunda akım aracılı dilatasyon bozulur (69, 70). Azalmış FMD değerleri KVH'ları da içeren major vasküler komplikasyonlar için prediktiftir. FMD; bazal damar çapına (BDÇ) göre %(yüzde) artış olarak ifade edilir. BDÇ ve endotel bağımlı vazodilatatör cevap(EBVC) değerleri kaydedilir. $FMD = \frac{(EBVC - BDÇ)}{BDÇ} \times 100$ formülü ile hesaplanır. FMD oranının 8'in altında olmasının uzun dönem kardiovasküler olay gelişimi için bağımsız bir gösterge olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (71). FMD değerlerindeki düşmenin erken aterosklerotik değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (72)

2.6.3.3. Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesinde Doku Doppler EKO İncelemesi

Doppler EKO incelemesi ile kardiyak kan akım hızları ölçülerek diyastolik fonksiyonlar değerlendirmek mümkündür. Normal sinüs ritminde sol atriyumdan sol ventriküle mitral kapak üzerinden olan akım iki bileşenden oluşur. Doku doppler incelemesi hem genel hem bölgesel olarak, miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan faydalı bir yöntemdir. Yapılan çalışmalar KAH, sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği, valvüler kalp hastalıkları, kardiyomyopati gibi kardiyak hastalıkların hem tanısını hem prognozunu belirlemede önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. Pozitif sistolik dalga myokardiyal kontraksiyonu gösterirken, negatif dalga erken diyastoldeki myokardiyal

gevşemeyi (E) ve geç diastoldeki atriyal kontraksiyonu (A) gösterir. Mitral kapaktan geçen kan akım hızı transmitral basınç gradiyentine bağımlı olduğu için E dalgasının hızı hem diastolik gevşeme hızından hem de sol atriyal basınçtan etkilenir. Bu hızlardaki değişimler sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ve prognoz açısından ipucu verir. Mitral E/A oranının <1 olması diastolik disfonksiyonun olduğunu gösterir (73).



GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmaya Eylül 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Dahiliye polikliniklerine Tip 2 DM tanısıyla ardışık gelen 100 hasta alındı. Etik kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komisyonu tarafından verildi (Tarih: 02.10.2015, Karar No: 2015/0121). Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşında büyük olmak
- Araştırmaya dahil olmayı kabul etmiş olmak
- Tip 2 DM tanısı almış olmak

3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 18 yaşından küçükler
- Araştırmaya dahil olmayı kabul etmemek
- KAH olanlar
- Tek böbrekli ve renal transplant öyküsü olanlar
- İnflamatuvar hastalığı olanlar
- SVO geçirenler
- PAH olanlar
- KKY olanlar

-Devam etmekte olan idrar yolu infeksiyonu olanlar

-Nefrolitiazisi olanlar

-Malignite öyküsü

3.2. ÇALIŞMA PLANI

Çalışma; dahil edilme kriterlerine uyumlu 100 hasta ile gerçekleştirildi. Hastalarla polikliniğe rutin başvuruları sırasında görüşüldü. Kriterlere uyumlu hastaların cinsiyeti, yaşı, diyabet yılı, eşlik eden hastalıkları, sürekli kullandıkları ilaçları, sigara, alkol kullanım bilgileri kaydedildi. Boy, kilo, bel ve kalça çevreleri, tansiyon değerleri ölçüldü. BKİ'leri ve BKO'ları hesaplanarak kaydedildi.

Başlangıç ve 6. ay olmak üzere hastalar iki kez değerlendirildi. İlk vizitte hastaların EKG'leri çekildi. 8 saat açlık sonrası sabah serum Apelin ve Endokan düzeyleri için kan alındı. Kardiyoloji kliniği tarafından ayrıntılı EKO incelemeleri, CIMT ve brakial arter FMD ölçümleri yapıldı. Başlangıç vizitinde ve 6. ay vizitinde hastaların DM takibi kapsamında rutin olarak verdikleri glukoz, HbA1c, üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, TG, 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve protein değerleri kayıt altına alındı. Başlangıç ve 6. Ay GFR değerleri MDRD formülü kullanılarak hesaplandı. Bu değerlerin 6 aylık süreçteki değişimlerinin başlangıç kan Apelin ve Endokan düzeyleri ile ilişkilerine ve EKO incelemesi, CIMT ve brakial arter FMD ölçümleri ile ilişkilerine bakıldı.

3.3. TANIMLAR

Hastaların BKİ; $kilo (kg) / boy^2 (metre)$ formülü ile hesaplandı. WHO tarafından önerilen bel ve kalça çevresi ölçüm noktaları kullanılarak bel çevresi ve kalça ölçümleri yapıldı. Hastaların Bel/Kalça oranları(BKO) hesaplandı.

Tansiyon ölçümleri Türk Kardiyoloji Derneği'nin ölçüm önerilerine uygun olarak yapıldı.

Serum kolesterol >200 mg/dl, LDL >130mg/dl ve trigliserid düzeyleri >150 mg/dl olan veya daha önceden ispatlanmış hiperlipidemisi olup tedavi alan hastalar hiperlipidemi olarak kabul edildi.

Mikroalbuminüri ve proteinüri tayini için hastalara sabah ilk idrarını takiben çıkan tüm idrarı 24 saat boyunca kapalı bir kabta biriktirmeleri söylendi. Hastalara biriktirme işleminden önce en az 24 saat süreyle ağır

egzersizden sakınmaları söylendi. İdrar yolu infeksiyonunu dışlamak için sonuçlar eş zamanlı yollanan tam idrar tetkiki ile beraber değerlendirildi. Hastalar 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve proteinüri değerlerine göre 3 gruba ayrıldı; 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi <30 mg/gün olanlar 1. Grup, 30-300 mg/gün aralığında olan hastalar 2. Grup, >300 mg/gün olup, protein düzeyi >0.3 g/gün olan makroalbuminürik hastalar 3. Grup'a dahil edildi. GFR değerleri MDRD formülü kullanılarak hesaplandı;

$$eGFR = 186 \times (\text{Serum Kreatinin} / 88.4) - 1.154 \times (50) - 0.203 \times (\text{Kadın ise } 0.742) \text{ ml/dk/1.73 m}^2$$

Hastalar GFR değerlerine göre 3 gruba ayrıldı; GFR > 60 ml/dk/1.73 m² olanlar 1. Grup, GFR 60-90 ml/dk/1.73 m² arası olanlar 2. Grup, GFR > 90 ml/dk/1.73 m² olan hastalar ise 3. Grup olarak değerlendirildi. Biyokimyasal parametreler;

Serumda: Glukoz; heksokinaz metodu ile, kreatinin; Kinetik Jaffe metodu ile, üre; üreaz-UV metodu ile, ürik asit; ürikaz-kolorimetrik metod ile, AST; UV (piridoksal 5 fosfat ilavesiz) metodu ile, ALT; UV (piridoksal 5 fosfat ilavesiz) metodu ile, HDL; hızlandırıcı seçici deterjan ile, LDL; ölçülmüş sıvı seçici deterjan ile, kolesterol; enzimatik metod ile, trigliserit; gliserol fosfat oksidaz metodu ile Abbott Architect c16000 analizöründe (Abbott Laboratories, ABD) ölçüldü.

Tam kanda: HbA1c; boranat affinite HPLC (Primus Diagnostics, Kansas City, MO) ile ölçüldü.

24 saatlik idrarda: Protein; benzetonyum klorür- türbidimetrik metod ile, kreatinin; kinetik Jaffe metodu ile, mikroalbumin; immunotürbidimetrik metod ile Abbott Architect c8000 analizöründe (Abbott Laboratories, ABD) ölçüldü.

Hastalardan 8 saat açlık sonrası Apelin ve Endokan düzeyleri için alınan kan örnekleri toplanarak en geç 1 saat içinde olmak kaydıyla santrifüj edilerek, serum örnekleri -80 derecede muhafaza edildi. Endokan düzeyleri enzim bağlantılı immünoassay yöntemi ile ticari olarak temin edilebilen kit (Human ESM1 ELISA Kit, Elabscience, Inc. , WuHan, PRC) kullanılarak, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçüldü. Varyasyon katsayısı %10 olarak alındı. Apelin düzeyleri enzim bağlantılı immünoassay yöntemi ile ticari olarak temin edilebilen kit (Human Apelin ELISA Kit, Elabscience,

Inc., WuHan, PRC) kullanılarak, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçüldü. Varyasyon katsayısı %10 olarak alındı.

Hastaların EKO verileri GE vivid 3 ultrasound cihazla parastrenal uzun aks ve parasternal kısa aks görüntülerden elde edilmiştir. Mitral kapaktan diyastolde PW doppler kullanılarak, erken akım ile E (mitral E) ve geç akım ile A (mitral A) dalgası elde edildi. Sonrasında bu değerler diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için birbirine oranlandı (mitral E/A).

CIMT ölçümleri, Logiq 5 ultrasonografi tarayıcısının (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, ABD) linear probu ile çalışma konusunu ve hasta verilerini bilmeyen ultrasonografi konusunda yetkin hekim tarafından, hastalar karanlık ve sessiz bir odada sırtüstü pozisyonda yatarak yapıldı. Bütün hastalarda sağ ve sol ana karotis arterler, internal karotis arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. CIMT ölçümü her iki ana karotis arterde 3 ayrı noktadan yapıldı ve ölçülen CIMT değerlerinin milimetre cinsinden ortalamaları alındı.

FMD ölçümleri için on dakikalık istirahatten sonra hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılarak brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossada palpe edildi. Logiq 5 ultrason tarayıcısının (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, ABD) linear probu kullanıldı. Brakial arter, trase boyunca en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve brakial arter çapı EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda üç kez ölçülerek bu üç ölçümün ortalaması alındı ve bu değer bazal brakial arter çapı olarak kaydedildi. Ardından manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkarıldı ve manşon 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Manşon indirildikten 60 saniye sonra, brakial arterin görüntüleri aynı segment üzerinden alındı. Üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör cevap =EBVC) kaydedildi. FMD bazal damar çapına (BDÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi ve $FMD = [(EBVC - BDÇ) / BDÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

İstatistiksel analizler SPSS for Windows V.21.0 programı ile yapıldı. Analizler öncesinde değişkenlerin normal dağılımı uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. İki grup içeren karşılaştırmalarda, sürekli ve normal dağılım gösteren değişkenler “independent samples t-

test” ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise “Mann-Whitney U testi” ile karşılaştırıldı. Üç veya daha fazla grup içeren karşılaştırmalar için sürekli ve normal dağılım gösteren değişkenler one-way ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Üç veya daha fazla grupta yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki normal dağılım gösteren veriler için Pearson, dağılımı normal olmayan veriler içinse Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Bir değişkenin diğeri üzerindeki etkisinin bağımsız olarak değerlendirilmesi içinse multivariate lineer regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından %95 güven aralığında $p < 0.05$ bulunan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Diyabet ve Dahiliye Poliklinikleri'ne, Tip 2 DM tanısıyla başvuran ardışık 100 hasta dahil edildi. Hastaların %63'ü (63 kişi) kadın ve %39'u (39 kişi) erkekti. Bu hasta grubunun ortalama yaşı 59±9 yıl, ortalama diyabet süresi 11±8 yıldır. Hastaların ortalama ağırlıkları 81±13 kg, ortalama BKİ 31.5±6 kg/m², ortalama BKO 0.96±0.10'du.

Çalışmaya katılan hastaların diyabetine; %71'inde HT, %55'inde hiperlipidemi ve %70'ine KBY eşlik ediyordu. Hiperlipidemisi olan hastalarda antihiperlipidemik tedavi alma oranı %50'di. Hastaların %21'inde sigara kullanımı, %6'sında alkol kullanımı öyküsü mevcuttu. ACE inhibitörü/ARB tedavisi alma oranı %49, tiyazid diüretik kullanma oranı %27, ASA kullanıma oranı %9'du. Kan şekeri regülasyonu için hastaların %9'u ilaç kullanmazken, %77'si OAD, %38'i insülin tedavisi alıyordu.

Çalışmaya alınan hastaların glisemik kontrol parametrelerine bakıldığında 0.ay ortalama HbA1c değeri %8.5±2.1, 6.ay ortalama HbA1c değeri %8.0±1.8, 0.ay ortalama APG 179±71 mg/dl, 6. ay ortalama APG 180±85 mg/dl'di. Ortalama 0.ay üre düzeyi 39±25 mg/dl, 6.ay üre düzeyi 39±22 mg/dl, 0.ay ürik asit 5.5±1.6 mg/dl, 6.ay ürik asit 5.3±1.6 mg/dl, 0.ay GFR 81.5±27 ml/dk/1.73 m², 6.ay GFR 76.5±24.6 ml/dk/1.73 m², 0.ay 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ortalaması 217±276 mg/gün, 6.ay 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ortalaması 203±294 mg/gün, ortalama TG 214±171 mg/dl, total kolesterol 209±46 mg/dl'di. Ortalama Endokan düzeyleri 207.1±123.8 pg/ml, Apelin düzeyleri 1762.1±1452.2 pg/ml'di. Çalışma hastalarının klinik ve demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma hastalarının klinik ve demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	100
Cinsiyet, Erkek/Kadın, %	39/61 (39/61)
Yaş, ortalama, yıl	59± 9 (min 32-max 78)
BKİ*, kg/m ²	31.5± 5.7
Erkek BKİ/Kadın BKİ	29.1± 3.6/33.0± 6.3
Sistolik/Diastolik kan basıncı, mmHg	139± 30/78± 11
BKO**	0.96± 0.10
Erkek BKO/Kadın BKO	1.01± 0.11/0.93± 0.08

*BKİ: vücut kitle indeksi

**BKO: bel/kalça oranı

Tablo 4.2. Çalışma hastalarının Mitral E/A, CIMT ve Brakial arter FMD oranlarının ortalama değerleri

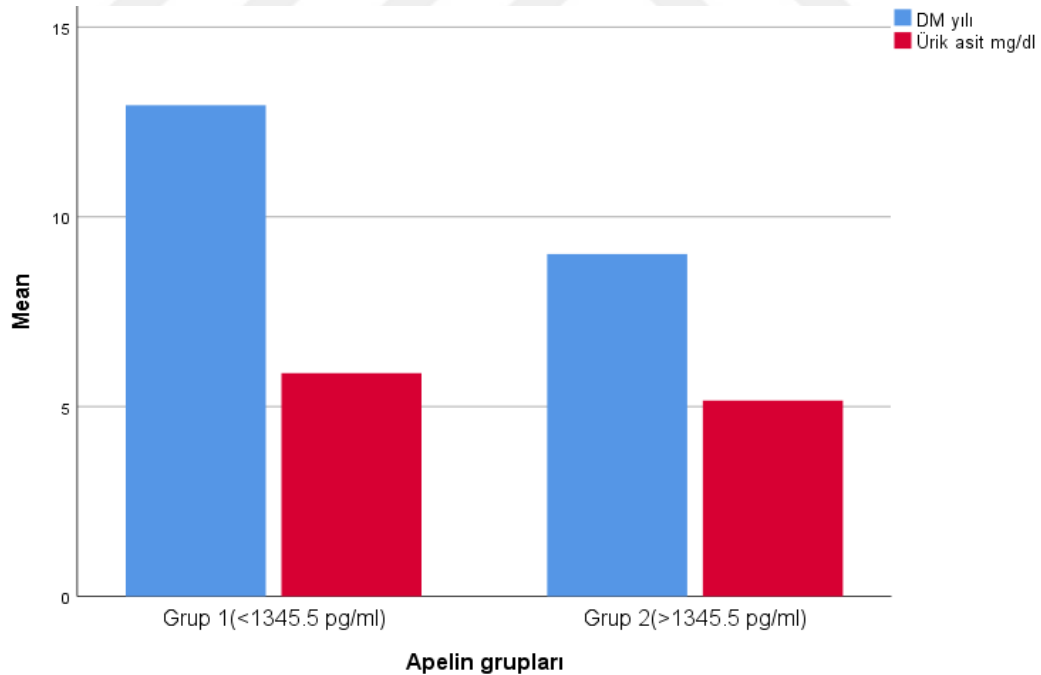
Değişken	Ortalama± Standart Sapma
CIMT, cm	0.6± 0.2
FMD oran	11.7±7.1
Mitral E/A	0.75± 0.4

Tablo 4.3. Çalışma hastalarının laboratuvar değerleri ortalaması

Değişken	Ortalama± Standart Sapma
Apelin, pg/ml	1762.1± 1457.2
Endokan, pg/ml	207.1± 123.8
HbA1C, %, 0. Ay	8.4± 2.1
HbA1C, %, 6. Ay	8.0± 1.8
APG, mg/dl 0. Ay	179± 71
APG, mg/dl 6. ay	180± 85
Üre, mg/dl 0. ay	39± 25
Üre, mg/dl 6. ay	40± 22
Kreatinin, mg/dl 0. Ay	0.9± 0.5
Kreatinin, mg/dl 6. ay	1.0± 0.6
Total-K, mg/dl	210± 46
TG, mg/dl	214± 171
LDL-K, mg/dl	129± 39
HDL-K, mg/dl	42± 11
Ürik asit 0. ay, mg/dl	5.5± 1.6
Ürik asit 6. ay, mg/dl	5.3± 1.4
GFR 0. ay, ml/dk/1.73 m ²	81.4± 27.1
GFR 6. ay, ml/dk/1.73 m ²	76.4± 24.6
24saİMA 0. ay, mg/gün*	217± 277
24saİMA 6. ay, mg/gün	203± 295
24 saİP 0. ay, g/gün**	0.9± 1.3
24 saİP 6. ay, g/gün	1.1± 2

(*24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, **24 saatlik idrarda proteinüri)

Serum Apelin düzeylerinin median değerlerine göre (1345,5 pg/ml) hastalar iki gruba ayrıldığında; Apelin düzeyleri düşük olan grubun diyabet yılı daha uzun (13 ± 9 vs 9 ± 6 , $p=0.036$), yine bu grubun başlangıç ürik asit değerleri daha yüksekti (5.8 ± 1.7 vs 5.1 ± 1.3 , $p=0.042$). Apelin ve Endokan düzeylerinin birbirleri ile ilişkisine bakıldığında ise Apelin düzeyleri düşük olan grupta Endokan düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü (253.5 ± 130.5 vs 161.7 ± 98.6 , $p=0.000$). Apelin düzeylerinin Mitral E/A oranı, CIMT ve brakial arter FMD oranı ile ilişkisi saptanmadı. Apelin düzeyleri yüksek olan hastaların 6. aydaki GFR'lerinin daha yüksek olduğu görüldü (82 ± 20 vs 70 ± 28 , $p=0.046$). Başlangıç ($p=0.005$, $r=-0.277$) ve 6.ay kreatinin ($p=0.001$, $r=-0.316$) değerleri yüksek olan hastaların Apelin düzeyleri daha düşüktü. Apelin median değerlerine göre iki gruba ayrılan hastaların ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4.'de, DM yılı ve ürik asit değerlerinin karşılaştırması Şekil 4.1 ve Şekil 4.2.'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Apelin gruplarının DM yılı ve ürik asit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.4. Apelin median değerlerine göre iki gruba ayrılan hastaların ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:50) < 1345.5 pg/ml	Grup 2 (n:50) > 1345.5 pg/ml	P değeri
Yaş	60± 9	59± 9	0.629
Cinsiyet K/E (sayı, %)	27,54/23,46	34,68/16,32	0.153
BKO	0.96± 0.10	0.9± 0.09	0.447
DM yılı	13± 9	9± 6	0.036
SKB, mmHg	140± 23	137± 19	0.446
DKB, mmHg	78± 12	78± 11	0.991
TG, mg/dl	234± 62	194± 107	0.647
LDL-K, mg/dl	132± 39	126± 39	0.623
Endokan, pg/ml	253.5± 130.5	161.7± 98.6	0.000
CIMT, cm	0.6± 0.2	0.6± 0.1	0.910
Mitral E/A	0.9± 0.3	0.8± 0.2	0.648
FMD oran	0.10± 0.05	0.12± 0.08	0.459
GFR 0. Ay, ml/dk/1.73 m ²	77± 30	86± 23	0.184
GFR 6. Ay, ml/dk/1.73 m ²	70± 28	82± 20	0.035
Kreatinin 0.ay, mg/dl	1.1± 0.6	0.8± 0.2	0.008
Kreatinin 6.ay, mg/dl	1.2± 0.8	0.9± 0.2	0.001
24saİMA 0.ay, mg/gün	227±276	206±281	0.854
24saİMA 6.ay, mg/gün	190±280	217±313	0.192
Ürik asit 0. Ay mg/dl	5.8±1.7	5.1±1.3	0.042
Ürik asit 6.ay mg/dl	5.6±1.6	5.1±1.3	0.054
HbA1C 0.ay, %	8.4±2.0	8.5±2.2	0.923
HbA1C 6.ay, %	8.3±1.9	7.8±1.7	0.446

Serum Endokan düzeylerinin median değerlerine göre (193.6 pg/ml) hastalar iki gruba ayrıldığında; Endokan düzeyi düşük ve yüksek gruplar arasında Apelin düzeyleri dışında fark saptanmadı. Endokan düzeyleri BKİ ile negatif yönde koreleydi ($p=0.017$, $r=-0.243$). Endokan düzeyleri yüksek olan hastalarda BKİ'nin düşük olduğu görüldü ancak BKO ile arasında korelasyon saptanmadı. Endokan düzeyleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti (erkeklerde 237.7 ± 124.8 pg/ml, kadınlarda 185.8 ± 119.6 pg/ml). Endokan median değerlerine göre iki gruba ayrılan hastaların ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.6.'da verilmiştir. Yapılan lineer regresyon analizinde Endokan düzeyleri, Mitral E/A oranı için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. Yapılan lineer regresyon analizi sonuçları Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

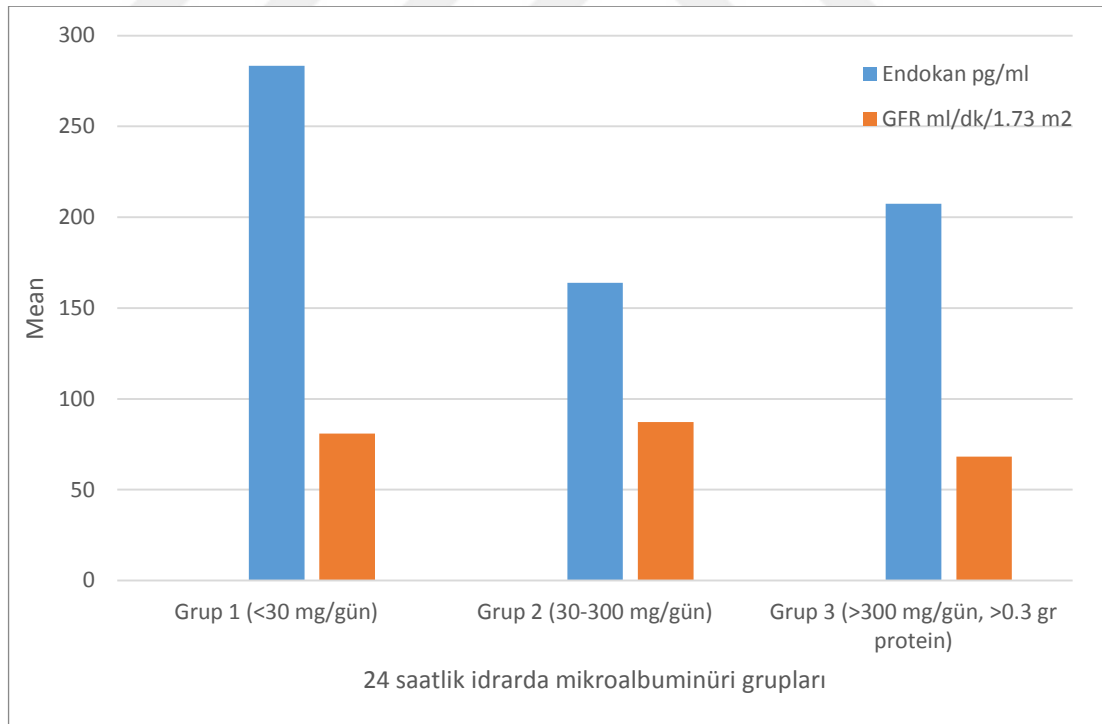
Tablo 4.5. Mitral E/A oranı lineer regresyon analizi sonucu

	B	Standart error	Beta	t	p
Constant	0.616	0.316		1.949	0.057
Apelin	-1.086	0.000	-0.007	-0.048	0.962
Endokan	0.001	0.000	0.310	2.168	0.035
GFR 0.ay	0.001	0.003	0.064	0.228	0.821
GFR 6. Ay	0.001	0.003	0.121	0.455	0.651
24saİMA 0.Ay	0.000	0.000	-0.104	-0.506	0.615
24saİMA 6.Ay	9.152	0.000	0.010	0.050	0.961
DMyıl	0.002	0.005	0.058	0.405	0.687

Tablo 4.6. Endokan median değerlerine göre iki gruba ayrılan hastaların ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 <193,6 (n:51)	Grup 2 >193,6 (n:49)	P değeri
Yaş	59± 9	60± 9	0.388
Cinsiyet K/E (sayı, %)	38,74/13,26	3,47/26,53	0.005
BKO	0.96± 0.08	0.97± 0.11	0.939
DM yılı	12± 7	10± 8	0.166
SKB, mmHg	137± 21	140± 21	0.491
DKB, mmHg	78± 10	79± 13	0.628
TG, mg/dl	213± 170	216± 174	0.923
LDL-Kolesterol, mg/dl	127± 40	132± 37	0.467
Apelin, pg/ml	2131.0± 1588.2	1378.1± 1207	0.001
CIMT, cm	0.59± 0.16	0.63± 0.22	0.363
Mitral E/A	0.9± 0.2	0.9± 0.3	0.871
FMD oran	0.11± 0.06	0.12± 0.07	0.808
GFR 0. Ay, ml/dk/1.73 m ²	81± 26	81± 29	0.767
GFR 6. Ay, ml/dk/1.73 m ²	76± 20	76± 29	0.629
Kreatinin 0.ay, mg/dl	0.9± 0.8	1.0± 0.6	0.202
Kreatinin 6.ay, mg/dl	0.9± 0.3	1.1± 0.9	0.302
24saİMA 0.ay, mg/gün	187± 232	250± 320	0.923
24saİMA 6.ay, mg/gün	229± 339	174± 236	0.113
Ürik asit 0. Ay mg/dl	5.4± 1.5	5.6± 1.6	0.730
Ürik asit 6.ay mg/dl	5.2± 1.5	5.5± 1.4	0.292
HbA1C 0.ay, %	8.7± 2.3	8.2± 1.9	0.298
HbA1C 6.ay, %	8.3± 2.0	7.8± 1.6	0.206

Hastalar 0. ay ve 6. ay 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve proteinüri değerlerine göre mikroalbuminürisi olmayan (Grup 1), mikroalbuminürisi olan (Grup 2) ve aşikar proteinürisi olanlar (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 0.ay değerlerine bakıldığında mikroalbuminürisi olmayan grubun HbA1C değerlerinin ve DKB'larının daha düşük olduğu görüldü. Mikroalbuminüri ve aşikar proteinürisi olan gruplar karşılaştırıldığında; aşikar proteinüri grubunda GFR değerlerinin daha düşük, ürik asit değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Gruplar arasında Endokan düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.010$). Mikroalbuminürisi olmayan grupta Endokan düzeyleri en yüksekken (283.4 ± 142.5 pg/ml), mikroalbuminürisi olan grupta Endokan düzeylerinin en düşük olduğu görüldü (163.8 ± 107.3 pg/ml). Makroalbuminürisi olan grupta ise Endokan düzeylerinde tekrar bir yükselme olduğu görüldü (207.4 ± 114.6 pg/ml). Gruplara göre Endokan ve GFR düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. 0. ayda ölçülen 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve proteinüri değerlerine göre ayrılan hastaların değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeylerine göre grupların Endokan ve GFR düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7. 0. ayda ölçülen 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve proteinüri değerlerine göre ayrılan hastaların ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1* (n:19)	Grup 2** (n:33)	Grup 3*** (n:48)	P değeri
Yaş	61± 10	58± 7	62± 9	0.153
Cinsiyet K/E (sayı, %)	10,53/9,47	21,63/12,37	30,62/18,38	0.708
BKO	0,92± 0.06	0,97± 0.14	0,97± 0.06	0.195
DM yılı	11± 9	10± 7	11± 8	0.646
SKB, mmHg	130± 19	141± 21	140± 21	0.264
DKB, mmHg	73± 10	82± 12	78± 11	0.037
TG, mg/dl	162± 95	190± 100	250± 221	0.053
LDL-K, mg/dl	134± 29	130± 41	125± 41	0.420
HDL-K, mg/dl	45± 11	43± 10	39± 11	0.029
Endokan, pg/ml	283.4± 142.5	163.8±107.3	207.4± 114.6	0.010
Apelin, pg/ml	1371.3±766.1	2272.5±756.6	1565.8±1291.5	0.103
CIMT, cm	0.6± 0.2	0.6± 0.1	0.5± 0.2	0.509
Mitral E/A	1.0± 0.3	0.8± 0.1	0.9± 0.3	0.237
FMD oran	0.11± 0.06	0.13± 0.07	0.10± 0.06	0.278
GFR 0. Ay,	81± 24	92± 19	73± 31	0.006
GFR 6. Ay,	79± 23	87± 14	67± 28	0.001
Delta GFR	-2± 8	-4± 13	-6± 14	0.277
Kreatinin 0.ay, mg/dl	0.94± 0.28	0.79± 0.16	1.14± 0.64	0.009
Kreatinin 6.ay, mg/dl	0.96± 0.30	0.81± 0.15	1.2± 0.9	0.003
Ürik asit 0. Ay mg/dl	5.0± 1.8	4.8± 1.4	6.1± 1.4	0.000
Ürik asit 6.ay mg/dl	5.2± 1.4	4.6± 1.4	5.9± 1.3	0.000
HbA1C 0.ay, %	7.8± 1.6	9.4± 1.9	8.0± 2.1	0.001
HbA1C 6.ay, %	7.7± 1.4	8.7± 2.0	7.7± 1.7	0.030

*Grup 1 <30 mg/gün mikroalbuminüri

**Grup 2 30-300 mg/gün mikroalbuminüri

***Grup 3 >300 mg/gün mikroalbuminüri/>0.3 gr/gün proteinüri

Hastalar MDRD formülü ile hesaplanan GFR değerlerine göre 3 gruba ayrıldı; GFR değeri <60 ml/dk/1.73 m² olanlar Grup 1, 60-90 ml/dk/1.73 m² arası olanlar Grup 2, >90 ml/dk/1.73 m² olanlar Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında Apelin ve Endokan düzeyleri arasında fark çıkmadı. GFR düzeyleri azaldıkça ürik asit düzeylerinin arttığı görüldü. GFR azalışı yaşla ve DM süresi ile doğru orantılıydı. GFR değerlerine göre üç gruba ayrılan hastaların grup değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Hastalar Delta GFR değerlerine göre 2 gruba ayrıldığında hızlı GFR kaybı olup 6 aylık GFR kaybı >5 ml/dk/1.73 m² olanlar 1. grup, <5 ml/dk/1.73 m² olanlar 2. gruba dahil edildi. Gruplar arasında Apelin (1878.9 ± 1455 vs 1645.2 ± 1464.5 , $p=0.414$) ve Endokan (200.2 ± 111.9 vs 214.2 ± 135.7 , $p=0.880$) düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Tablo 4.8. GFR değerlerine göre üç gruba ayrılan hastaların grup değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup 1* (n:26)	Grup 2** (n:33)	Grup 3*** (n:41)	P değeri
Yaş	67± 7	60±7	56±8	0,000
Cinsiyet K/E (sayı, %)	15,57/11,43	25,75/8,25	21,51/20,49	0.091
BKO	0.97± 0.06	0.9± 0.09	0.96± 0.12	0.314
DM yılı	16± 9	10± 6	8± 6.7	0.000
SKB, mmHg	141± 20	139± 19	137± 23	0.738
DKB, mmHg	74± 9	80± 12	80± 12	0.058
TG, mg/dl	204± 117	187± 81	243± 239	0.988
LDL-K, mg/dl	126± 44	133± 37	127± 37	0.781
HDL-K, mg/dl	40± 12	43± 9	42± 11	0.169
Apelin, pg/ml	1481.1±1724.2	2133.3±1631.6	1641.4±1042.9	0.076
Endokan, pg/ml	213.7±127.4	197.7±142.3	211.0±106.8	0.653
CIMT, cm	0.6± 0.2	0.6± 0.2	0.6± 0.1	0.289
Mitral E/A	0.8± 0.3	0.8± 0.2	0.9± 0.3	0.313
FMD oran	0.10± 0.05	0.10± 0.07	0.13± 0.07	0.365
24saİMA 0.ay, mg/gün	344± 302	124± 140	223± 324	0.064
24saİMA 6.ay, mg/gün	284± 426	121± 162	221± 280	0.517
Ürik asit 0. Ay mg/dl	6.4± 1.3	5.7± 1.4	4.7± 1.4	0.000
Ürik asit 6.ay mg/dl	6.2± 1.2	5.4± 1.5	4.8± 1.3	0.000
HbA1c 0.ay, %	7.9± 1.5	8.3± 2.3	8.9± 2.2	0.212
HbA1c 6.ay, %	7.7± 1.1	8.1± 2.1	8.2± 1.9	0.875

*Grup 1: GFR< 60ml/dk/1.73 m²**Grup 2: GFR >60-90 ml/dk/1.73 m²***Grup 3: GFR >90 ml/dk/1.73 m²

Tablo 4.9. CIMT, brakial arter FMD ve Mitral E/A oranının korelasyon analizleri

		CIMT	E/A	FMD
Endokan	r	0,120	-0,026	-0,025
	p	0,309	0,811	0,837
Apelin	r	-0,073	0,086	0,090
	p	0,534	0,417	0,446
Cinsiyet	r	0,190	0,023	-0,039
	p	0,103	0,830	0,739
BKO	r	0,209	-0,129	-0,053
	p	0,116	0,282	0,694
Yaş	r	0,113	-,252	-0,140
	p	0,335	0,016	0,233
DM yılı	r	-,228	-0,050	-0,102
	p	0,049	0,635	0,388
SKB	r	0,036	-0,037	-0,188
	p	0,762	0,729	0,108
DKB	r	0,130	0,140	-0,127
	p	0,266	0,187	0,282
TG	r	0,120	-0,188	0,124
	p	0,304	0,075	0,292
HDL- K	r	0,040	0,002	-0,179
	p	0,734	0,988	0,128
LDL- K	r	-0,097	0,063	0,206
	p	0,436	0,571	0,095
24saİMA 0.ay	r	0,183	-0,218	-,266
	p	0,142	0,057	0,032
24saİMA 6.ay	r	0,048	-,241	-0,091
	p	0,714	0,044	0,491
GFR 0.ay	r	0,129	0,150	0,177
	p	0,270	0,155	0,131
GFR 6.ay	r	0,149	0,186	0,231
	p	0,203	0,078	0,048
Kr 0.ay	r	-0,026	-0,146	-0,145
	p	0,822	0,168	0,217
Kr 6.ay	r	-0,057	-0,131	-0,191
	p	0,626	0,216	0,103
Ürik asit 0.ay	r	-0,127	-0,106	-0,118
	p	0,278	0,319	0,316
Ürik asit 6.ay	r	-0,067	-0,089	-0,110
	p	0,573	0,404	0,355
HbA1C 0.ay	r	-0,020	0,006	-0,017
	p	0,865	0,956	0,888
HbA1C 6.ay	r	0,006	0,028	-0,068
	p	0,958	0,793	0,562

Tablo 4.10. Renal parametrelerin korelasyon analizi tablosu

		Delta GFR	GFR 0.ay	GFR 6.ay	Kr 0.ay	Kr 6.ay	24saİP 0.ay	24saİP 6.ay	24sa İMA 0.ay	24sa İMA 6.ay
Endokan	r	-0,012	0,005	0,013	0,108	0,091	0,086	0,111	-0,096	-0,191
	p	0,910	0,965	0,899	0,291	0,374	0,502	0,372	0,386	0,101
Apelin	r	0,020	0,145	,200 [*]	-,277 ^{**}	-,316 ^{**}	-0,142	-0,068	-0,012	0,145
	p	0,843	0,150	0,046	0,005	0,001	0,260	0,578	0,911	0,210
Cinsiyet	r	-0,168	0,120	0,002	,400 ^{**}	,447 ^{**}	-0,094	0,008	0,056	0,026
	p	0,094	0,234	0,986	0,000	0,000	0,458	0,951	0,612	0,822
BKO	r	0,044	-0,118	-0,113	,302 ^{**}	,263 [*]	0,265	0,129	,315 [*]	0,198
	p	0,702	0,306	0,326	0,008	0,021	0,063	0,358	0,011	0,129
Yaş	r	0,178	-,558 ^{**}	-,527 ^{**}	,462 ^{**}	,444 ^{**}	0,149	0,026	0,060	0,040
	p	0,077	0,000	0,000	0,000	0,000	0,235	0,834	0,583	0,727
DM yılı	r	0,103	-,459 ^{**}	-,463 ^{**}	,335 ^{**}	,345 ^{**}	0,160	0,065	-0,057	-0,070
	p	0,308	0,000	0,000	0,001	0,000	0,202	0,597	0,606	0,543
SKB	r	0,053	-0,082	-0,066	0,079	0,048	-0,025	0,054	0,151	0,158
	p	0,598	0,417	0,515	0,436	0,636	0,841	0,660	0,169	0,171
DKB	r	-0,102	,253 [*]	,257 ^{**}	-,217 [*]	-,216 [*]	-0,128	-0,068	0,095	0,062
	p	0,313	0,011	0,010	0,030	0,031	0,309	0,580	0,388	0,590
TG	r	-0,179	0,044	-0,043	0,008	0,075	0,130	,328 ^{**}	0,177	0,186
	p	0,075	0,662	0,668	0,940	0,458	0,301	0,006	0,105	0,105
HDL-K	r	0,145	0,005	0,099	-,230 [*]	-,278 ^{**}	-,372 ^{**}	-,284 [*]	-0,193	-0,203
	p	0,149	0,963	0,329	0,021	0,005	0,002	0,018	0,077	0,077
LDL- K	r	-0,008	0,027	0,069	-0,125	-0,113	-,325 [*]	-,349 ^{**}	-0,072	-0,138
	p	0,937	0,796	0,514	0,236	0,287	0,014	0,006	0,530	0,244
Ürik asit 0.ay	r	0,028	-,474 ^{**}	-,512 ^{**}	,548 ^{**}	,539 ^{**}	,320 ^{**}	0,197	,251 [*]	,296 ^{**}
	p	0,784	0,000	0,000	0,000	0,000	0,009	0,105	0,020	0,009
Ürik asit 6.ay	r	0,040	-,429 ^{**}	-,474 ^{**}	,454 ^{**}	,470 ^{**}	,323 ^{**}	0,097	0,209	0,223
	p	0,698	0,000	0,000	0,000	0,000	0,009	0,427	0,056	0,053
HbA1c 0.ay	r	-0,017	0,176	0,120	-0,193	-0,124	-0,047	0,034	0,032	0,071
	p	0,866	0,080	0,236	0,055	0,220	0,712	0,781	0,771	0,541
HbA1c 6.ay	r	-0,037	0,057	0,012	-0,038	0,005	-0,110	0,004	0,007	0,044
	p	0,714	0,570	0,909	0,705	0,960	0,385	0,977	0,951	0,702

Kardiovasküler hastalıkları göstermede kullanılan risk parametrelerine bakıldığında; hastalar FMD değerlerine göre gruplandırıldı. FMD <0.10 mm olanlar 1. Grup, 0.10-0.14 mm arası olanlar 2. Grup, >0.14 mm olanlar 3. Grup olarak değerlendirildi. FMD <0.10 mm olup NO dilatasyon yanıtı bozulan grupta 6. ay GFR değerleri daha düşüktü. FMD oranları yüksek olan hastaların 6. aydaki 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değerleri daha düşük saptandı ($p=0.032$, $r=-0.266$).

Hastalar mitral E/A oranlarına göre 2 gruba ayrıldı; Mitral E/A oranları <1 olup sol ventrikül diastolik disfonksiyonu olanlar 1.Grup, ≥ 1 olup normal olanlar 2. Grup'a dahil edildi. Diastolik disfonksiyonu olan grupta CIMT ölçümlerinin (0.64 ± 0.19 vs 0.53 ± 0.19 , $p=0.023$) daha yüksek olduğu görüldü.

HDL kolesterol değerleri ile 0. ay ($p=0.077$, $r=-0.193$) ve 6. ay ($p=0.077$, $r=-0.203$) 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değerleri arasında negatif yönde korelasyon görüldü. 0. ay ($p=0.021$, $r=0.230$) ve 6. ay ($p=0.005$, $r=-0.278$) kreatinin değerleri HDL-K değerleri yüksek olan hastalarda daha düşüktü.

Ürik asit değerleri yüksek olan hastalarda başlangıç ($p=0.020$, $r=0.251$) ve 6. ay ($p=0.009$, $r=0.296$) 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değerleri daha yüksekti.

CIMT değerleri daha yüksek olan hastalar daha yüksek BKO değerlerine sahipti. Hastaların CIMT ölçüm değerleri ile böbrek fonksiyon kaybı arasında korelasyon saptanmadı. Lineer regresyon analizinde DKB, SKB, HbA1c, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG ile yapılan modellemede TG değerlerinin ($p=0.034$, $r= 0.282$) CIMT için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

DN'nin en erken tanısı idrarda mikroalbuminuri görülmesi ile konur (48). Mikroalbuminüri; DM'li hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin de önemli bir belirleyicisidir, bu nedenle mikroalbuminuri varlığı, vasküler hastalıkları tarama ve KVH risk faktörlerinin azaltılması için önemli bir bulgudur (77).

DN progresyonunu ön görmeye kullanılabilecek rutin pratiğimize girmiş çok az sayıda molekül vardır. Bu da günümüzde tanı, progresyonu belirleme ve tedavi süreci için kullanılacak yeni moleküllerin araştırılması ihtiyacını doğurmuştur. Biz çalışmamızda Apelin ve Endokan moleküllerinin hem DN progresyonunu gösterme, hem de bu hasta grubunda KVH riskini öngörmedeki yerini araştırmayı hedefledik.

Literatürde Endokan ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışmada, Endokan düzeylerinin DM, KBY, AKS ve hipertansif hasta grubunda arttığı gösterilmiştir (61, 62, 65). Diyabetik hasta grubunda nefropati ile ilişkisini gösteren ise yine sınırlı sayıda çalışma vardır (50, 78).

Çalışmamıza katılan hastaların Endokan değerlerinin ortalaması 207.1 ± 123.8 pg/ml'ydı. Serum Endokan düzeylerinin median değerlerine göre (193.6 pg/ml) hastalar iki gruba ayrıldığında Endokan düzeyi düşük olan grubun Apelin düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu durumun Endokan ve Apelin molekülünün kardiyovasküler ve renal sistem üzerinde gösterdikleri zıt etkilerden kaynaklandığı düşünüldü. Gruplar arasında 6 aylık GFR kaybı açısından fark saptanmadı. Çalışmamızdaki takip süresinin kısa olması, GFR kaybı ile arasındaki ilişkinin ortaya konamamasının nedeni olabilir. Literatürde DN hastalarında Endokan düzeyi ile GFR kaybı arasındaki ilişkinin incelendiği benzer bir çalışma bulamadık. Endokan özellikle inflame endotelden salgılanarak vasküler

bozukluklar, inflamasyon ve endotel disfonksiyonunda rol oynar. Dolaşımda saptanması anjiogenez ve endotel hücre aktivasyonu için bir göstergedir (60, 79). Serum Endokan yüksekliği tek başına veya diğer biomarkerlarla birlikte KVH, sistemik inflamasyon ve beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organ kanserlerinde biomarker olarak tanımlanmıştır (80, 81). Literatürde Endokan molekülünün Tip 2 DM hastalarındaki endotel disfonksiyonu ile ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda Endokan düzeyleri ile ateroskleroz belirteçleri olan CIMT ölçümü ve brakial arter FMD ölçümleri arasında korelasyon saptanmadı. Endokan molekülünün ateroskleroz risk faktörlerinden sigara, hiperlipidemi, DM yılı, HbA1c düzeyleri, SKB ve DKB ile ilişkisi saptanmadı. Literatürde Tip 2 DM hasta grubunda Endokan ve endotel disfonksiyonu ilişkisine bakılan iki çalışmadan Balamir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Endokan düzeyleri ile CIMT ölçümleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (78). Diğer çalışma Yaya ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve bu çalışmada da Endokan seviyeleri ile Tip 2 DM hastalarındaki subklinik ateroskleroz ilişkisi incelenmiştir. Çalışma 69 hasta ile yapılmış ve CIMT ile Endokan düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (82). Ancak hem bizim çalışmamız, hem de yapılan bu çalışmalar az sayıda hasta ile yapılmıştır. Bu durum çalışma sonuçlarının birbirinden farklı çıkmasına neden olmuş olabilir. Bu nedenle Endokan'ın Tip 2 DM hastalarında endotel disfonksiyonunu göstermedeki yerini anlamak için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda yapılan lineer regresyon analizlerinde Endokan düzeylerinin diastolik disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü. Mevcut bulgu Endokan'ın diyabetik hasta grubunda KVH riskini belirlemede diğer parametrelerle birlikte kullanıldığında faydalı olabileceği şeklinde yorumlandı. Çalışmamızda Endokan düzeyleri ile BKİ arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Endokan düzeyleri yüksek olan hastaların BKİ'nin düşük olduğu görüldü ancak BKO ile arasında korelasyon saptanmadı. BKİ iyi bir obezite göstergesi olmadığı için Endokan'ın visseral obezite ile ilişkisi gösterilemedi. Çalışmamızda hastalar 0. ay ve 6. ay 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve proteinüri değerlerine göre mikroalbuminürisi olmayan (Grup 1), mikroalbuminürisi olan (Grup 2) ve aşikar proteinürisi olanlar (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldığında gruplar arasında Endokan düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Mikroalbuminürisi olmayan grupta

Endokan düzeyleri en yüksekken, mikroalbuminürisi olan grupta Endokan düzeylerinin en düşük olduğu görüldü. Makroalbuminürisi olan grupta ise Endokan düzeylerinde tekrar bir yükselme olduğu görüldü. Mevcut durumda, makroalbuminürisi olan grubun GFR'lerinde görülen anlamlı düşme ve Endokan'ın renal klirensindeki azalmanın etkisi olabileceği düşünüldü. Benzer şekilde literatürde Çıkrıkçioğlu ve arkadaşlarının 138 Tip 2 DM tanılı, normal serum kreatinin değerlerine sahip hastada Endokan düzeyi ile albuminüri ilişkisine baktığı çalışmada makroalbuminürisi olan hastaların Endokan düzeylerinin daha düşük olduğu, mikroalbuminüri miktarı arttıkça Endokan düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Mevcut durum renal hasarın artışı ile birlikte Endokan salınımının major uyararı olan VEGF-A'nın salınımının azalması ile açıklanmıştır. Diyabetik nefropatinin erken evresinde hiperglisemi VEGF-A aracılı olarak veya direk olarak glomerüler hipertrofiye ve anormal anjiogeneze yol açar. VEGF-A hem anjiogeneze hem vasküler geçirgenlikte rol oynar. Artmış renal hasar ile VEGF-A ekspresyonu azalır, anjiogeneze durur, VEGF-A'nın azalması ile Endokan düzeylerinde de azalma görülür (50). Diğer yandan Balamir ve arkadaşlarının Tip 2 DM hastalarında yaptığı bir çalışmada 24 saatlik idrarda protein atılımı ile Endokan seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (78). Literatürde diyabetik hastalarda Endokan düzeyleri ile mikroalbuminüri ilişkisini inceleyen çalışma sonuçları birbirinden farklı yöndedir bu nedenle Endokan'ın diyabetik hastalarda mikroalbuminüri ile neden sonuç ilişkisini ortaya koymak için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlk kez Day ve arkadaşlarının 2013 yılında diyabetik farelerde yaptıkları bir çalışmada Apelin'in renoprotektif etkisi olduğu; kısa süreli Apelin uygulamasının antioksidan enzim katalazın aktivasyonu yoluyla böbrek ve glomerül hipertrofini ve renal inflamasyonu azalttığı, uzun dönem tedavi sonrasında ise albuminüriyi de geriletği saptanmıştır (8). Wang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise ilk kez Apelin'in Smad bağımlı mekanizma ile tübüler EMT supresyonu yaparak renal interstisyel fibrozisi geriletği saptanmıştır. Apelinin sistemin renal fibrozis sürecinde kompanzatuvar tamir edici mekanizmaları aktive ederek böbrek yetmezliği gelişimini durdurduğu, bu mekanizmayla ilerde KBY hastalarında progresyonu azaltmada kullanılabilecek antifibrotik bir ajan olabileceği düşünülmektedir (33). Serum Apelin düzeylerinin median değerlerine göre

(1345,5 pg/ml) hastalar iki gruba ayrıldığında; Apelin düzeyleri yüksek olan hastaların 6. aydaki GFR'lerinin daha yüksek olduğu görüldü. Literatürde benzer şekilde Silva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 DM tanılı nefropatisi olan hastalarda Apelin düzeyleri ile kardiovasküler risk ve renal hastalık progresyonu arasındaki ilişkiye bakılmış ve Apelin düzeyleri ile GFR değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (83). Çalışmamızda Apelin'i yüksek ve düşük gruplar arasında 6 aylık GFR kaybı açısından fark olup olmadığına bakıldı ancak iki grup arasında GFR kaybı açısından fark saptanmadı. Apelin düzeyleri ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımı arasında ilişki saptanmadı. Benzer şekilde literatürde Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KBY hastalarındaki renal progresyon ile Apelin'in ilişkisine bakılmış, 1 yıllık GFR kaybı ve Apelin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Yine bu çalışmada hastaların proteinüri miktarları ile Apelin seviyeleri arasında ilişki saptanamamıştır (84). Çalışmaların takip süresinin kısa olması Apelin'in GFR kaybı ile ilişkisinin saptanamamasının nedeni olabilir. Mevcut bulgularla Apelin yüksekliğinin renoprotektif etkilere sahip olabileceği ancak renal progresyon ve GFR kaybı ile ilişkisinin saptanması için daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü. Çalışmamızda Apelin düzeyleri düşük olan grubun diyabet yılının daha uzun olduğu yine bu grubun başlangıç ürik asit değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Ürik asitin yapılan çalışmalarda hem antioksidan hem de proinflamatuvar etkileri olduğu saptanmıştır. Ürik asitin; kan seviyeleri normal sınırlar içindeyken toksik radikalleri temzilediği, oksidatif strese karşı dokuları koruduğu görülürken, kan seviyesi arttığında kristalize olarak dokulara çöker, NO yapımını baskılayarak renal vazokonstriksiyon, sistemik hipertansiyon, tübülointertisyel hasara yol açar, NO sentaz yapımını azaltır. İnflamatuvar sitokinlerin yapımını arttırıp ksantin oksidaz upregülasyonuna yol açarak reaktif oksijen radikalleri ve makrofajlarda MCP-1 yapımını arttırarak doku hasarına neden olur (85). Çalışmamızda ürik asit düzeylerinin Apelin seviyeleri ve DM yılı arasındaki negatif korelasyon mevcut mekanizmalarla açıklanabilmektedir. Apelin yüksekliğinin inflamasyonu azaltarak ve ürik asit düşüklüğü ile birlikte, birbiriyle ilişkili mekanizmalarla renoprotektif etki gösteriyor olması muhtemeldir. Kardiyomiyositlerden, vasküler ve endokardiyal endotelden salgılanan Apelin (86); özellikle atriumlar olmak üzere kalp ve adipoz dokudan kaynaklanır (87). Apelin'in endotel hücreleri,

vasküler düz kas hücreleri ve kardiyak myositlerdeki APJ reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyon ve kardiyak inotropiye yol açtığı kardiyak fibroblast aktivasyonunu ve kollajen üretimini inhibe ederek kardiyak fibrozisi engellediği bilinmektedir (88). Çalışmamızda Apelin düzeyleri ile Mitral E/A oranı, CIMT ve brakial arter FMD oranı arasında korelasyon saptanmadı. Apelin düzeyleri düşük ve yüksek gruplar arasında bu ölçüm değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Silva ve arkadaşlarının diyabetik nefropatili hastalarda Apelin düzeylerinin kardivasküler risk ile ilişkisine baktıkları bir çalışmada; Apelin düzeyleri ile CIMT ölçümleri arasında negatif korelasyon saptanmış, yüksek Apelin düzeyleri azalmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışma daha fazla hasta sayısı ile yapılmış ve 6 yıllık takip sürecindeki kardiovasküler mortalite değerlendirilmiştir. Yine bu çalışmaya dahil edilen hastaların GFR düzeylerinin daha düşük olması Apelin düzeylerinden bağımsız olarak artmış CIMT değerlerine ve kardiovasküler mortaliteye katkıda bulunmuş olabilir.

DN, diyabete bağlı gelişen vasküler hasar ve direk olarak nefropatinin tetiklediği KB regülasyonunda bozulma, üremik toksinlerin birikimi, anemi ve bozulmuş mineral metabolizması gibi çeşitli mekanizmalarla KVH'larla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda DN hastalarında artan KVH riskinde renal yetmezliğe bağlı gelişen aterosklerotik dislipideminin de etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda lineer regresyon analizinde TG değerleri CIMT için tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. HDL kolesterol değerleri ile 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değerleri arasında negatif yönde korelasyon görüldü. 0. ay ve 6. ay kreatinin değerleri HDL-K değerleri yüksek olan hastalarda daha düşüktü. Mevcut bulgular dislipideminin kardiovasküler sistem üzerine olan etkilerinin yanında nefropati ile olan ilişkisini de göstermektedir.

Kardiovasküler hastalık risk parametrelerine bakıldığında; CIMT değerleri daha yüksek olan hastaların daha yüksek BKO değerlerine sahip olduğu görüldü. Bu bulgu obezite ve ateroskleroz ilişkisi ile açıklanabilmektedir. Biz çalışmamızda mikroalbuminüri gruplarını değerlendirdiğimizde CIMT değerleri açısından anlamlı fark bulamadık. CIMT değerleri ile GFR değerleri arasında da korelasyon saptanmadı. Literatürde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızın aksine düşük GFR değerleri ve artmış mikroalbuminüri seviyeleri ateroskleroz ile direk olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada

hem diyabetik hem nondiyabetik hastalarda mikroalbuminüri ile brakial arter FMD değerlerindeki bozulma ve CIMT artışı arasında lineer bir ilişki saptanmıştır (89). Yine Zhang ve arkadaşlarının 250 diyabetik hastada yaptıkları bir çalışmada CIMT ve mikroalbuminüri değerleri arasında belirgin korelasyon saptanmıştır (90, 91). Çalışmamızdaki hasta sayısının bu çalışmalara göre daha az olması mevcut sonuç farklılığının nedeni olabilir.

GFR değerlerine göre guruplandırılan hastaların, GFR düzeyleri azaldıkça ürik asit düzeylerinin arttığı görüldü. GFR azalışı yaşla ve DM süresi ile doğru orantılıydı. Hastalar arasında FMD değeri <0.10 mm olup, NO dilatasyon yanıtı bozulan grubun, 6. Ay GFR değerleri daha düşük, 24 saatlik idrarda mikroalbumin değerleri ise daha yüksekti. Mevcut veriler DN ile KVH ilişkisini göstermektedir. Mikroalbuminüri ve KVH ilişkisini inceleyen pek çok çalışma vardır. HOPE ve IDNT çalışmalarında diyabetik ve yüksek riskli olgularda mikroalbuminüri varlığının kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (92, 93). RENAAL çalışmasında bazal albuminüri değerleri kardiyovasküler olay gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada albuminürideki azalma ile kardiyovasküler olay ve kalp yetmezliği riskinin sırası ile 18% ve 27% azaldığı görülmüştür (94).

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda hasta sayısının ve hasta takip süresinin az olması kısıtlılık oluşturabilir.

5.3. SONUÇ

Endokan düzeyleri ile Apelin düzeyleri arasında çıkan negatif korelasyonun; Endokan ve Apelin moleküllerinin kardiyovasküler ve renal sistem üzerindeki zıt etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Endokan düzeyleri diastolik disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörüdür bu nedenle Endokan diyabetik hasta grubunda KVH riskini belirlemede diğer parametrelerle birlikte kullanıldığında faydalı olabilir. Mikroalbuminürisi olmayan grupta

Endokan düzeyleri en yüksekken, mikroalbuminürisi olan grupta Endokan düzeylerinin düşmesi, Endokan salınımının major uyararı olan VEGF-A'nın salınımındaki azalmadan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda Endokan düzeyleri ile mikroalbuminüri düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır; ancak literatürde diyabetik hastalarda Endokan düzeyleri ile mikroalbuminüri ilişkisini inceleyen çalışma sonuçları birbirlerinden farklı yöndedir, bu nedenle Endokan'ın diyabetik hastalarda mikroalbuminüri ile neden sonuç ilişkisini ortaya koymak için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Apelin düzeyleri yüksek olan hastaların 6. aydaki GFR'lerinin daha yüksek olması, Apelin yüksekliğinin renoprotektif etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir ancak; renal progresyon ve GFR kaybı ile ilişkisinin saptanması için daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Diyabet yılının artışı ile Apelin seviyelerinin düşmesi ve bu hasta grubunda ürik asit değerlerinin ve kreatinin değerlerinin daha yüksek olması; Apelin ve ürik asitin inflamasyon aracılı ve muhtemelen birbiriyle ilişkili mekanizmalarla renal sistem üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Organization WH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999.
2. David G.Gardner DS. LANGE Temel ve Klinik Endokrinoloji. Tütüncü PDNB, editor: McGraw Hill; 2013.
3. Grubu TDMÇvE. TEMD DM ve Komplikasyonlarının Tanı,Tedavi ve İzlem Klavuzu. Ankara2018. 252 p.
4. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
5. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. Circulation. 2007;115(12):1544-50.
6. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2008;19(3):433-42.
7. Galanth C, Hus-Citharel A, Li B, Llorens-Cortes C. Apelin in the control of body fluid homeostasis and cardiovascular functions. Current pharmaceutical design. 2012;18(6):789-98.
8. Day RT, Cavaglieri RC, Feliars D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;304(6):F788-800.
9. Zhang S, Zuo L, Zhou Q, Gui S, Shi R, Wu Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. Biotechnic & Histochemistry. 2012;87(3):172-8.

10. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1428-36.
11. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(5):1654-9.
12. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2000;49(12):2201-7.
13. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S112-9.
14. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology.* 2017;14(2):88-98.
15. Leon Litwak S-YG, Zanariah Hussein, Rachid Malek, Vinay Prusty and Mohammad E Khamseh. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational Alchieve study. *METABOLIC SYNDROME and DIABETOLOGY.* 2013:5-57.
16. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology.* 2010;17 Suppl 1:S3-8.
17. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice.* 2018;138:271-81.

18. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *European heart journal*. 2013;34(31):2444-52.
19. Hanas R, John G. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1903-4.
20. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2310-3.
21. David K McCulloch M, R Paul Robertson, MD. Risk Factors for Type 2 diabetes mellitus 2018 [updated April 17. Available from: <http://www.uptodate.com>.
22. Kasper DL, Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L. 1., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. *Harrison's principles of internal medicine*. 19 ed. New York: McGraw Hill Education; 2015. 2280-93 p.
23. TÜRKDİAB İnsulin Direnci Çalıştayı Sonuç raporu. İstanbul2017. 52 p.
24. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):360-7.
25. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(1):7-12.
26. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9467):1333-46.

27. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-.
28. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.
29. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends in cardiovascular medicine*. 2016;26(4):364-73.
30. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6:772.
31. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420(6913):333-6.
32. Süleyman SANDAL ST. Adipoz Dokudan Salgılanan bir Hormon: Apelin. *İnönü Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013;1:55-62.
33. Wang LY, Diao ZL, Zhang DL, Zheng JF, Zhang QD, Ding JX, et al. The regulatory peptide apelin: a novel inhibitor of renal interstitial fibrosis. *Amino Acids*. 2014;46(12):2693-704.
34. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;251(2):471-6.
35. Azizi Y, Faghihi M, Imani A, Roghani M, Zekri A, Mobasheri MB, et al. Post-infarct treatment with [Pyr(1)]apelin-13 improves myocardial function by increasing neovascularization and overexpression of angiogenic growth factors in rats. *European journal of pharmacology*. 2015;761:101-8.

36. Ashley E, Chun HJ, Quertermous T. Opposing cardiovascular roles for the angiotensin and apelin signaling pathways. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;41(5):778-81.
37. Niswender KD, Magnuson MA. Obesity and the beta cell: lessons from leptin. *The Journal of clinical investigation.* 2007;117(10):2753-6.
38. EMRAL DR. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:409-20.
39. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 2010;17(4):332-41.
40. Berg AH, Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2005;96(9):939-49.
41. Katsılabros N. Diyabetik Aciller. Prof. Dr. Nevin Dinçdağ UDGY, editor: İstanbul Tıp Kitapevi; 2013.
42. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2006;12(7):Ra130-47.
43. İliçin G BK, Süleymanlar G, Ünal S. . İç Hastalıkları: Güneş Kitabevi 2003.
44. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia.* 1999;42(3):263-85.
45. Mevlüt Kurt AA, Alper Gürlek. Diyabetik Nefropati Derleme. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2004;35:12-7.
46. Ritz E, Zeng XX, Rychlik I. Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy. *Contributions to nephrology.* 2011;170:19-27.

47. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Supplement 2):64-78.
48. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(6):930-7.
49. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):713-35.
50. Cikrikcioglu MA, Erturk Z, Kilic E, Celik K, Ekinci I, Yasin Cetin AI, et al. Endocan and albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail*. 2016;38(10):1647-53.
51. Özcan Keskin BB. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Complications Review. *Kafkas J Med Sci* 2011;1:81-5
52. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. 2002;51(4):1157-65.
53. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia*. 2008;51(5):714-25.
54. Cagliero E, Maiello M, Boeri D, Roy S, Lorenzi M. Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. *The Journal of clinical investigation*. 1988;82(2):735-8.

55. Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clinical science* (London, England : 1979). 2005;108(3):205-13.
56. Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: the case for tgf-Beta as the major mediator. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 Suppl 1:S55-7.
57. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(21 Suppl 1):Ii2-10.
58. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *Jama*. 2002;288(20):2579-88.
59. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
60. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochimica et biophysica acta*. 2006;1765(1):25-37.
61. Afsar B, Takir M, Kostek O, Covic A, Kanbay M. Endocan: a new molecule playing a role in the development of hypertension and chronic kidney disease? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(12):914-6.
62. Lee W, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *Journal of cellular physiology*. 2014;229(5):620-30.
63. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, Kurt YG, Unal HU, Eyileten T, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(6):1213-20.

64. Arman Y, Akpinar TS, Kose M, Emet S, Yuruyen G, Akarsu M, et al. Effect of Glycemic Regulation on Endocan Levels in Patients With Diabetes: A Preliminary Study. *Angiology*. 2016;67(3):239-44.
65. Lee HG, Choi HY, Bae JS. Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(6):1079-81.
66. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *The American journal of medicine*. 1989;86(4a):33-6.
67. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990;81(1):33-40.
68. D. FC, P. BR, E. CT. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *Journal of Internal Medicine*. 1994;236(5):575-80.
69. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *British heart journal*. 1995;74(3):247-53.
70. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91(5):1314-9.
71. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1769-75.
72. Jin SM, Noh CI, Yang SW, Bae EJ, Shin CH, Chung HR, et al. Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Korean medical science*. 2008;23(1):77-82.

73. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(3):224-33.
74. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *The American journal of cardiology*. 1997;79(7):921-8.
75. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(1):51-6.
76. Lee H, Kong YH, Kim KH, Huh J, Kang IS, Song J. Left ventricular hypertrophy and diastolic function in children and adolescents with essential hypertension. *Clinical Hypertension*. 2015;21.
77. Abdullah Sökmen GS. Diyabetes Mellitus ve Kardiovasküler Hastalıklar. *KSU Tıp Fak Der*. 2015;10:58-63.
78. Balamir I, Ates I, Topcuoglu C, Turhan T. Association of Endocan, Ischemia-Modified Albumin, and hsCRP Levels With Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Angiology*. 2017:3319717740781.
79. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis*. 2015;243(1):339-43.
80. Huang X, Chen C, Wang X, Zhang J, Ren B, Ma D, et al. Prognostic value of endocan expression in cancers: evidence from meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:6297-304.
81. Kali A, Shetty KS. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian journal of pharmacology*. 2014;46(6):579-83.

82. Lv Y, Zhang Y, Shi W, Liu J, Li Y, Zhou Z, et al. The Association Between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The American journal of the medical sciences*. 2017;353(5):433-8.
83. Silva AP, Fragoso A, Silva C, Viegas C, Tavares N, Guilherme P, et al. What is the role of apelin regarding cardiovascular risk and progression of renal disease in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy? *Biomed Res Int*. 2013;2013:247649.
84. Coskun Yavuz Y, Sevinc C, Deniz MS, Yavuz S, Altunoren O, Sayarlioglu H, et al. The Role of Apelin 13 in Progression of Chronic Kidney Disease. *Iranian journal of kidney diseases*. 2015;9(5):369-73.
85. Ayyıldız SN. Ürik Asit Yüksekliğinin Analizi *JAREM*. 2016:74-7.
86. Chapman NA. The apelin receptor: Physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. 2014;92(6):431-40.
87. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA, et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;308(3):480-5.
88. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, Lairez O, Calise D, Guilbeau-Frugier C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *European heart journal*. 2012;33(18):2360-9.
89. Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction--the Hoorn Study. *Kidney international Supplement*. 2004(92):S42-4.

90. Zhang YH, Gao Y, Mao X, Shang J, Su BL. Assessment of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with microalbuminuria by high-frequency ultrasonography. *International journal of endocrinology*. 2013;2013:819584.
91. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1848-55.
92. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2000;1(1):18-20.
93. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Annals of internal medicine*. 2003;138(7):542-9.
94. Fisman EZ, Tenenbaum A, Motro M. Losartan and diabetic nephropathy: commentaries on the RENAAL study. *Cardiovasc Diabetol*. 2002;1:2.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.10.2015

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Nefropatili Hastalarda Apelin ve Endokan Düzeylerinin Nefropati Progresyonu ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ali Rıza Odabaş
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	Araştırmacılar tarafından karşılanacaktır.
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/> FAZ 2 <input type="checkbox"/> FAZ 3 <input type="checkbox"/> FAZ 4 <input type="checkbox"/> Gözlemsel ilaç çalışması <input type="checkbox"/> Tıbbi cihaz klinik araştırması <input type="checkbox"/> In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/> İlaç dışı klinik araştırma <input type="checkbox"/> Retrospektif <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2015/0121	Tarih: 02.10.2015					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fatih Yağmur

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

Tarih: 02.10.2015

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Nefropatili Hastalarda Apelin ve Endokan Düzeylerinin Nefropati Progresyonu ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Fatih Yağmur	Adli Tıp Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zafer ÇETİNKAYA	Tıbbi Mikrobiyoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda ARTIŞ	Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fatih Yağmur
İmza: