

**T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS OLGULARINDA SERUM SOLUBLE
SYNDECAN-1 VE NÖTROFİL SYNDECAN -1 DÜZEYLERİ İLE SERUM
YKL-40 DÜZEYİNİN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR İLE
İLİŞKİSİ**

**(UZMANLIK TEZİ)
DR.SEMA BİLGE**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.FATMA TANELİ**

MANİSA-2013

ÖNSÖZ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince verdikleri destek ve katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı, tez danışmanım ve bu çalışmamdaki en büyük destekçim Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye, değerli hocalarımdan Prof. Dr. Ahmet VAR'a, Prof. Dr. Ece ONUR'a, Prof. Dr. Cevval ULMAN'a, Prof. Dr. Zeki ARI'ya, Yrd. Doç. Dr. Yeşim GÜVENÇ'e,

Yardımlarından dolayı Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Esin Başer' e, Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gönül Dinç Horosan'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY'a, Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN'e, Uz. Dr. Derya ÖZ'e ve Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu çalışanlarına,

İhtisasım süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarı biyolog, teknisyen ve yardımcı personeline,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, birlikteliğimiz boyunca desteğini, anlayışını ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşime ve yaşam sevincim oğluma, en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Sema BİLGE
Manisa 2013

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ VE AMAÇ	7
II.	GENEL BİLGİLER	9
II.1.	DM TARİHÇESİ	9
II.2.	DM EPİDEMİYOLOJİSİ	10
II.3.	DM TANIMI, SINIFLAMASI VE TANI KRİTERLERİ	11
II.4.	TİP 2 DM	15
II.5.	TİP 2 DM FİZYOPATOGENEZİ	16
II.6.	İNFLAMASYON VE TİP 2 DM	20
II.7.	DM KOMPLİKASYONLARI	22
II.7.1.	Diyabetik Nefropati	25
II.7.1.1.	Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler ve Sistatin C	28
II.7.2.	Diyabetik Retinopati	29
II.8.	NÖTROFİL VE SOLUBLE SYNDECAN 1	30
II.9.	YKL-40	33
II.10.	VİTAMİN D	36
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	38
III.1.	ARAÇ VE GEREÇ	38
III.2.	YÖNTEM	39
III.2.1.	Çalışma gruplarının Oluşturulması	39
III.2.2.	Çalışma Düzeni	39
III.2.3.	Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması	39
III.2.4.	Biyokimyasal Analizler	40
III.2.4.1.	Nötrofil Syndecan 1 (CD 138) Analizi	40
III.2.4.2.	Soluble Syndecan 1 Analizi	40
III.2.4.3.	YKL-40 Analizi	41
III.2.4.4.	HsCRP Analizi	41
III.2.4.5.	Sistatin C Analizi	41
III.2.4.6.	Diğer Biyokimyasal Analizler	42
III.2.4.7.	eGFR Hesaplanması	42
III.2.5.	İstatistiksel Analizi	42
IV.	BULGULAR	44

V.	TARTIŞMA	69
VI.	SONUÇ VE ÖNERİLER	83
VII.	ÖZET	84
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	86
IX.	KAYNAKLAR	87

KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

YKL-40: 40 kDA Heparin Binding Protein

HsCRP: High Sensitive C Reaktif Protein

HbA1C: Hemogloblin A1C (Glikolize olmuş hemogloblin)

APG: Açlık plazma Glukozu

Cyc: Sistatin C

eGFR: Hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TÜDEP: Türkiye diyabetik epidemiyoloji çalışması

IGT: (BGT) Bozulmuş glukoz toleransı

IFG: (BAG) : Bozulmuş açlık glukozu

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

PG: Plazma glukozu

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

KVH: Kardiovasküler Hastalık

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

VKI: Vücut kütle indeksi

MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease Formülü

ROC: Receiver-Operating-Characteristic

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

KB: Kan basıncı

PKOS: Polikistik over sendromu

UAE: Üriner albümin ekskresyonu

GLUT: Glukoz taşıyıcı molekül

SYA: Serbest yağ asiti

IRS: İnsülin reseptör substrat
PKC: Protein kinaz C
AGE: İleri glikozilasyon ürünleri
NO: Nitrik oksit
EDRF: Endotel kaynaklı relaksasyon faktörü
PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
NF-kB: Nükleer faktör kappa beta
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
HSPGs: Heparan sülfat büyüme faktörü
TNF α : Tümör nekrozis faktör
MMP: Matriks metalloproteinaz
MI: Miyokard infarktüsü
CD: Cluster of differentiation
CV: Varyasyon katsayısı
NA: Normoalbuminüri
MA: Mikroalbuminüri
DN: Diyabetik nefropati / Makroalbuminüri
DRP: Diyabetik retinopati

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik metabolizma hastalığıdır(1). Özellikle tip 2 diyabette daha belirgin olmak üzere, diyabet genetik özellikleri ile ailenin geçmişi ve geleceğini ilgilendirir. Diyabet sadece bireyin kendini değil oluşturduğu akut ve kronik komplikasyonlarla toplumu da olumsuz yönde etkiler. Diabetes Mellitus tıbbi komplikasyonlarının yanı sıra sosyal ve ekonomik açılarından da önem taşımaktadır.

Tip 2 diyabet tüm diyabet vakalarının %80-90'ını oluşturmaktadır. Ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı bölgesel farklılıklar göstermekte olup %4.3 ile %9.6 arasında değişmektedir. Yirmi yaşın üzerindeki erişkin popülasyon için ortalama prevalans %7.2'dir. Toplumumuzun ortalama %2'sinin diyabetli olması dolayısıyla yurdumuzda 750 bin, dünyada 60 milyon diyabetli bulunması olayın sadece bir hastalık değil, sosyal ve ekonomik bir afet olarak da tanımlanmasına neden olmaktadır(2).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları: koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı olarak sınıflandırılırken; mikrovasküler komplikasyonları: retinopati, nefropati ve nöropatidir(1,2).

Diabetes Mellitus olgularında nötrofillerin anormal aktivasyonu ile oluşan endotelial disfonksiyon makro ve mikro komplikasyonların patogenezinden sorumludur. Tip 1 transmembran heparin sülfat proteoglikan ailesinden bir nötrofil yüzey belirteci olan syndecan 1; kemokinleri, lökositleri ve endotel hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyerek hücre büyümesinde, adhezyonunda, lipoprotein fizyolojisinde, yara iyileşmesinde ve inflamasyonda görev alır. Yapılan çalışmalarda nötrofil yüzey syndecan 1 ve serum soluble syndecan 1 DM olgularında yüksek saptanmıştır(3).

Heparin binding glikoprotein 40 kDA (YKL-40) inflamatuvar bir glikoproteindir. Endotelial disfonksiyonda kemotaksisi indükler, inflamatuvar hücre adhezyon ve

migrasyonunda, endotelial hasara cevap olarak reorganizasyon ve remodelingde görevlidir(3).

Bu çalışmada Tip 2 DM hastalarında mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati ya da nefropati gelişmiş olgular ile mikrovasküler komplikasyon gelişmemiş olgular arasında serum YKL-40, high sensitive C reaktif protein (HsCRP), 25 (OH) Vitamin D, soluble syndecan 1 ve nötrofil syndecan 1 düzeyleri karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca serum YKL-40, HsCRP, 25 (OH) Vitamin D, soluble syndecan 1 ve nötrofil syndecan 1 parametrelerinin mikrovasküler komplikasyonların saptanmasında belirteç olarak kullanılma olasılığı incelenecektir.

Retinopati olguları ayrıca nonproliferatif, preproliferatif ve proliferatif retinopati olmak üzere sınıflandırılacak ve retinopati sınıfları arasında serum YKL-40, HsCRP, 25(OH)Vitamin D, soluble syndecan 1 ve nötrofil Syndecan 1 düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı incelenerek bu parametrelerin retinopati sınıflandırılmasında belirteç olarak kullanılma olasılığı incelenecektir.

Soluble syndecan 1, nötrofil syndecan 1, 25(OH)Vitamin D ve YKL-40 değerleri ile biyokimyasal parametrelerden, Hemogloblin A1C (HbA1c), açlık kan glukozu (AKG) arasındaki ilişkiler değerlendirilecektir.

Tip 2 DM olgularında nefropatisi olan ve olmayan gruplar arasında serum syndecan 1, nötrofil syndecan 1, 25(OH)Vitamin D ve YKL-40 değerleri kıyaslanacaktır.

Tip 2 DM olgularında nefropatisi olan ve olmayan gruplarda olgular arasında serum syndecan 1, nötrofil syndecan 1, 25(OH)Vitamin D ve YKL-40 değerlerinin sistatin C(Cyc) ve hesaplanan Glomerüler Filtrasyon hızı (eGFR) ile korelasyonu incelenecektir.

Çalışma grupları arasında lipit profili ile soluble syndecan 1, nötrofil syndecan 1, 25(OH)Vitamin D ve YKL-40 değerleri arasında korelasyon incelenecektir.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. DİABETES MELLİTUS'UN TARİHÇESİ

Diyabetes Mellitus'un ilk tarifine milattan 1500 yıl öncelerine ait Ebers papiruslerinde rastlanmaktadır. Burada bol su içme ve bol idrardan bahsedilmektedir. Ebers papiruslerinin, Mısır'ın daha önceki tıp eserlerinin bir derlemesi olduğu, bu bakımdan verdiği bilgilerin daha eski yılların bilgilerini yansıttığı sanılmaktadır. Hint uygarlığının Vedalar çağında da poliüriden bahsedilir. Hippokrates, Galen adlı ünlü hekimlerin öğretileri 'Charak Samhita' isimli tıp kitabında milattan önce 600 yıllarında toplanmıştır. Burada "Madhumeh" adı verilen bir hastalık tarif edilmekte, tarif bugünkü diyabet tanımına çok uymaktadır. Bu hastalıkla ilgili olarak hastaların genelde şişman insanlar oldukları, çok su içip çok idrara çıktıkları, hızla zayıfladıkları ve idrarlarına karıncaların toplandığı yazılmaktadır. Ayrıca hastaların kuruyarak ve ağızlarının kokarak öldükleri belirtilmektedir. Büyük Türk İslam âlimi İbni Sina da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiş, tanı ve tedavi hakkındaki İbn el- İse hezzar adlı kitap 900 yıllarından 1500 yıllarına kadar dünya tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur(2).

II.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada, 177 milyondan fazla DM hastası olduğu tahmin edilmektedir. Dünya sağlık örgütünün (WHO) verilerine göre bu sayı 2025'te 300 milyona yükselecektir. Gelişmiş ülkelerin çoğunda ölüm nedenleri arasında dördüncüdür. Son 20 yılda çoğunluğu Tip 2 diyabet olmak üzere DM prevalansında belirgin bir artış izlenmiştir. Günümüzde Tip 2 DM epidemisinden bahsedilmeye başlanmıştır. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan 'Türkiye Diyabetik Epidemiyoloji Çalışması (TÜDEP)'e göre, 20-80 yaş grubu diyabet sıklığı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (İGT) %6.7, bilinmeyen(yeni) diyabet oranının ise yaklaşık %30 olduğu bulunmuştur(4). Artan obezite ve fizik aktivite azlığı nedeniyle Tip 2 DM prevalansının daha hızlı artması beklenmektedir.

Erkek ve kadında görülme sıklığı benzerdir fakat 60 yaşın üzerindeki erkeklerde sıklık bir miktar artmıştır. DM prevalansı 20 yaş altında % 0,19 iken 20 yaş üzeri % 8,6 ya yükselir. DM insidansında belirgin coğrafik farklılıklar vardır. İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahiptirler. Bunlardan Finlandiya'nın insidansı yıllık 35/100.000 ile yüksek, Japonya ve Çin'in Tip 1 DM insidansı 3/100 000 ile düşük, Kuzey Avrupa ve ABD'nin 8- 17/100.000 ile orta derecedir. Tip 2 DM prevalansı ve İGT Pasifik adalarında yüksek, Hindistan ve ABD'de orta, Rusya ve Çin'de düşüktür. Bu değişkenlik genetik, davranışsal ve çevresel faktörlere bağlanmıştır. DM prevalansı ayrıca ele alınan ülkenin farklı etnik gruplarında da değişkenlik gösterir(4-6).

II.3. DİABETES MELLİTUS' UN TANIMI, TANISI VE SINIFLAMASI

DM insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. DM klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, pruritus, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir veya tanınabilir. Özellikle insüline bağımlı olmayan diyabet bu belirtileri göstermeyebilir, böyle durumlarda tanı kan ve idrar testine göre konur. İnsüline bağımlı olan diyabet ise klasik belirtiler ile hemen tanınır(2).

DİABETES MELLİTUS SINIFLAMASI

Aşağıda özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir(1).

Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 DM: Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır

- A. İmmun aracılıklı
- B. İdiyopatik

II. Tip 2 DM: İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

Gebelik sırasında ortaya çıkar ve genellikle doğumla birlikte düzelir.

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

- A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) (MODY1,2,3...vs)**
- B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler(Leprechaunism, Lipoatrofik diyabet ...vs)**
- C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları (Fibrokalkülöz pankreatopati, Hemokromatoz...vs)**
- D. Endokrinopatiler (Akromegali, Aldosteronoma, Cushing sendr...vs)**

E. İlaç veya kimyasal ajanlar (Atipik anti-psikotikler, Anti-viral ilaçlar (HIV tedavisi)..vs)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları (Anti--insülin reseptör antikorları, Stiff-man sendr...vs)

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Alström sendr., Down sendr...vs)

TANI KRİTERLERİ:

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo-1,1'de görülmektedir(1).

TABLO 1,1: DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*)

	Aşikâr DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)	≥126	100-125	<100	100-125	-
OGTT 2.sat Plazma Glukozu	≥200	<140	140-199	140-199	-
Rastgele Plazma Glukozu	≥200+Diyabet semptomları	-	-	-	-
Hemoglobin A1C (%) (***)	≥6.5	-	-	-	5.7-6.4
Hemoglobin(**) A1C(mmol/mol)	≥48				39-46

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

(**) Hemoglobin A1C standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, **APG:** Açlık plazma glukozu, **2.st PG:** 2. saat plazma glukozu, **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi, **A1C:** Glikozillenmiş hemoglobin A1c, **IFG:** Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), **IGT:** Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü, **IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemle konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, diğer bir yöntemle de doğrulanması gerekir(1).

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nun daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikâr klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 DM tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez(1).

Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2.st glukoz normal (ya da IFG/IGT aralıklarında) bulunmasına rağmen 1.st PG düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu vakaların tıpkı aşikâr diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır(1).

Amerikan Diyabet Birliğine (ADA) göre DM'un en basit tanısı açlık glisemisinin, venöz plazmada en az 2 ardışık ölçümde 126 mg/dL veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/ dL'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların oluşu ile de tanı konulabilir(2).

Prediyabet

Daha önce 'sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan IGT ve IFG, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir.

Tablo 1.1'den görüleceği üzere, 'İzole IFG' için APG 100-125 mg/dL ve 2.st PG<140 mg/dL, buna karşılık 'İzole IGT' için 2.st PG 140-199 mg/dL ve APG<100 mg/dL olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre 'Kombine IFG+IGT' olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dL hem de 2.st PG 140-199 mg/dL arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C %5,7-6,4 (39-46 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Ancak A1C'nin teknik ve standardizasyonundaki eksikler ve yüksek maliyeti dikkate alındığında, testin yüksek

riskli bireylerin tanımlanmasında kullanımının ülkemiz için henüz uygun olmadığı düşünülmektedir(1).

TİP 2 DM TARAMASI

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

- Obez veya kilolu ($VKİ \geq 25$ kg/m²) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında >88 cm, erkekte >102 cm) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren, 3 yılda bir, tercihen APG ile DM taraması yapılmalıdır.
- Ayrıca $VKİ \geq 25$ kg/m² olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırmaları gerekir.

1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı: $KB \geq 140/90$ mmHg)
5. Dislipidemikler (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL)
6. Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
7. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans)

bulunan kişiler

9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
11. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır(1).

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

- A1C: 3-6 ayda bir
- Açlık lipid profili (Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserid):
Her yıl

- Mikroalbuminüri (üriner albumin ekskresyonu: UAE): Tip 2 DM' da tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda albumin/kreatinin oranı tercih edilmelidir. UAE, Tablo-2.1'deki esaslara göre yorumlanır.
- Erişkinde kreatinin (çocukta proteinüri varsa): Her yıl bakılmalıdır.
- TSH (Tip 2 DM'da gerekirse): TSH normal değilse, serbest-T4 bakılmalıdır.
- Erişkinde EKG: Her yıl
- İdrar incelemesi (keton, protein, sediment): Her vizite istenmelidir(1).

II.4. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Toplumda en sık görülen diyabet tipidir. Daha önceleri insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus olarak isimlendirilen (NIDM) tip 2 DM ilerleyici bir hastalıktır ve hem insülin sekresyonu hem de insülin etkisinde bozuklukla birlikte.

Tip 2 DM herhangi bir yaşta olabilir, fakat genellikle 30 yaşından sonra tanı konur. Özellikle 45 yaş üstü sıklığı artar. Ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır ve bazı etnik gruplarda klinik olarak ortaya çıkış yaşı küçüktür(1,7).

Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar(1).

Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Vücut kitle indeksi (VKİ)>25 kg/m²]. Her ne kadar tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde obezite hikâyesi olsa da özellikle yaşlılarda tip 2 diyabet obez olmayanlarda da görülebilir(7).

Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur(1). Tip 2 diyabeti olan hastalar diyabetin klasik semptomları olan polidipsi, polifaji, kilo kaybı ile veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir. Çoğu kez de uzun süren bir asemptomatik dönemi vardır ve tesadüfen tanı konur(7). Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir(1).

Tip 2 diyabet hastaları ketoasidoza meyilli değillerdir, fakat uzun süreli glisemi nedeni olabilecek ciddi stres durumlarında (enfeksiyonlar, travma, ilaçlar veya cerrahi) veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde ketoasidoz gelişebilir(1).

Tip 2 diyabet hastalarında genellikle diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur. Hatta bazı durumlarda tanı anında mevcut olabilirler.

Tip 2 DM tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, egzersiz) oral antidiyabetikler (insülin direncini azaltan ilaçlar: fenforminler, glitazonlar; sekretagoglar: sulfonilureler, glinidler; glukoz emilimini azaltan ilaçlar ve insülin (konvansiyonel insülin tedavi rejimleri, yoğun insülin tedavi rejimleri, rekombinant insan insülinleri, rekombinant insülin analogları, kısa-orta etkili insülin karışımları) hasta tarafından kan glukozu izlemi, eğitim ve eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi gibi hastalıklar ile diyabet komplikasyonlarına yönelik ilaçlar kullanılmaktadır(1,7).

II.5. TİP 2 DM FİZYOPATOGENEZİ

Heterojen bir hastalık olan tip 2 DM patogenezinden β hücre disfonksiyonu ile rölatif, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur(8-11).

İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci asıl nedeni oluşturmakla birlikte hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. Fakat tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden β hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. Bunun yanında β hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogenezde birlikte rol aldığı ileri sürülmektedir(10).

Tip 2 diyabetteki primer patolojinin β hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaşın, etnik farklılıkların, şişmanlığın ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir(10).

Yukarıda belirtilen tartışmalardan ayrı olarak son yıllarda tip 2 diyabetin oluşmasında dördüncü bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre merkezi sinir sisteminde ventromedial hipotalamus, median eminence ve henüz tanımlanmayan bazı alanlardaki değişiklikler gıda alımı, termogenez ve

sempatik sinir sistem aktivitesinin düzenlenmesinde rol alan neuropeptid Y ve/veya diğer nöroregulator peptidlerin üretimini artırarak vagus sinirini uyarmakta ve bu da insülin salgısını uyarmaktadır(10).

Ayrıca normal sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda kronik fizyolojik öglisemik hiperinsülineminin insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak tıpkı tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir.

Fakat tüm bunlara karşın tip 2 diyabetin oluşmasında en önemli iki patogenetik faktör insülin eksikliği ve insülin direncidir(10).

İnsülinin salınımında en önemli faktör; ATP- bağımlı K⁺ kanallarıdır. İnsülin salınması için ATP' nin varlığı önemlidir. GLUT-II (glukoz transporter II aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyon) aracılığıyla beta-hücreleri içine giren glukoz glukokinaz enzimi ile yıkılır ve hücre içinde ATP düzeyi yükselir. Bu durum ATP bağımlı K⁺ kanallarını kapatarak depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon membrandaki voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarını açarak, dışarıdan içeriye giren Ca⁺⁺ aracılığıyla insülin salgılanmasını artırır.

İnsülin bifazik bir salınım paterni gösterir. Önce hızlı ve kısa süren bir salınım (depo insülin) gerçekleşir, sonra ise salınım hızı azalır. Bu azalmayı takiben uzun süreli yeniden bir salınım gerçekleşir (yeni sentezlenen insülin). Diyabetik kişilerde birinci ve bazen de ikinci faz insülin salınımı azalmıştır. İlk bozulan faz 1. fazdır. Bu kişilerde bozulmuş olan insülin sekresyonu plazma glukoz konsantrasyonlarında aşırı ve uzun süren artışlara neden olur. Postprandial hiperglisemi, β -hücreleri için persistan bir uyarı olduğundan salınan total insülin miktarı artar. Başlangıçta postprandial hiperinsülinemi açlık plazma glukoz konsantrasyonunu normale getirmek için yeterli olabilir. Ancak β -hücrelerindeki defektin progresif olması nedeniyle diyabet tablosunun ağırlaşmasıyla plazma insülin seviyesi glukoz konsantrasyonunu normale getirmede yetersiz kalır ve açlık hiperglisemisi gelişir. Açlık hiperglisemisinin varlığı pankreasın gün boyu insülin sekresyonu için devamlı bir uyarıdır ve sonuçta açlık hiperinsülinemisi gelişir(9). Sonuç olarak İnsülin salınımının ilk fazı belirsiz veya yokken ikinci fazı hiperinsülinemisiyle sonuçlanacak şekilde artmış ve uzamıştır. Ayrıca β hücrelerinin pulsatil tarzda sekresyon yeteneği bozulmuş, proinsülin ile insülin arasındaki oran bozularak daha az etkili olan proinsülin tarafına kaymıştır(11). Açlık insülin konsantrasyonundaki artış, hedef dokulardaki insülin reseptör sayısının azalmasına ve intrasellüler olaylarda insülinin etkilerinin bozulmasına neden olur(9).

Adacık hücrelerinde SYA'nin insülinin normal salınımında önemli rolü bulunmaktadır. Ancak artan SYA'leri düzeyi glikozun uyardığı insülin salınımında azalmaya neden olur(lipotoksisite). Ayrıca artmış uzun zincirli açıl CoA moleküllerinin birikimi intrasellüler sinyalin bozulmasına, oksidatif strese, seramidlerin oluşmasına ve amiloid protein birikimine neden olur ve sonuç olarak β hücre fonksiyon bozukluğu gelişir.

Özetle normal glukoz toleransından IGT'na ve hafif tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılanması daha fazla artamaz ve açlık hiperglisemisi artıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısının azalmaya başladığı bu sırada hepatik glukoz üretimi artmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine büyük katkıda bulunur. 250-300 mg/dL arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgılanması ciddi olarak azalır. İnsülin salgısındaki bu değişime Starling eğrisi adı verilmektedir.

İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın, eğer mutlak bir insülin eksikliği varsa tip 2 diyabet kaçınılmazdır. Özetle insülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler:

- İnsülin salgısında kantitatif/kalitatif bozukluklar
- Birinci faz insülin salgısının bozulması
- Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
- Proinsülin salgılanmasında anomaliler
- Düşük doğum ağırlığı (Thrifty fenotip hipotezi)
- Glukoz toksisitesi
- Amilin (Adacık amiloid polipeptid)
- Calcitonin-Gen-Related-Peptid (CGRP)
- İnkretinler (Glucagon like peptid-1, GİP, Galanin)
- Lipotoksisite
- İnsülin salgılanma bozukluğunda genetik nedenler(12).

İnsülin direnci, insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Normal insülin aktivitesi bozulur ve metabolizmada değişiklikler olur. Karaciğer, kas ve yağ dokusundaki direnç ön plandadır. Hepatik glukoz üretimi bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılı glukoz tutulumu azalır. Bu durumda

insüline karşı gelişen direnci karşılayacak ve normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgı artışı ile metabolik durum kompanze edilir(11,13). β hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan insülin direncine kompensatuar yanıt yetersiz hale gelir ve aşikâr hiperglisemi ve tip 2 diyabet ortaya çıkar. Bu nedenle insülin direncine yol açan mekanizmalar ve insülin etkisini arttıran farmakolojik tedavi stratejilerine yönelik araştırmalar hızla sürmektedir(14).

Teorik olarak insülin direncine yol açan hücre sel anormallikler insülin üretimi, insülinin reseptöre bağlanması ve intrasellüler sinyal iletimini kapsayan insülin sinyal kaskadı basamaklarından herhangi birisinde olabilir(15).

İnsülin direncinin hücre düzeyinde sınıflaması;

-Preresseptör düzeyde İnsülin direnci;

1. Anormal β hücre salgı ürünleri
2. Dolaşan insülin antagonistleri
3. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar olarak gruplandırılabilir(11).

-Reseptör düzeyinde İnsülin direnci;

1. Reseptör sayısında azalma
2. Reseptör mutasyonları

Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde değişiklik olmadan insülin reseptör sayısında azalma vardır. İnsülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde defektler tanımlanmıştır.

-Postreseptör düzeyinde insülin direnci; insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı oluşturmaktadır. Bunlar;

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
3. Glukoz transportunda ve fosforilasyonunda azalma
4. Glikojen sentaz aktivitesinde bozulma
5. Glikolizis/Glukoz oksidasyonunda defektler(11).

İnsülin direncine, insülin etkisine antagonist hormonların aşırı miktarda üretildiği durumlarda da sıkça karşılaşılr. Akromegali, Cushing sendromu ve feokromasitoma insülin etkisinde azalma ve glukoz metabolizması bozukluğu ile birlikte dir(15).

İnsülin direnci kas dokusu, karaciğer, yağ dokusu, beta hücresi ve beyinde olabilmektedir. IRS-1 yetersizliği olan sıçanlarda glukoz intoleransı ile birlikte insülin direnci, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol düzeyi ve kan basıncı yüksekliği

görülür. IRS-2 yetersizliği olan sıçanlarda kaslarda ve karaciğerde ağır insülin direnci olduğundan bunlarda daha erken diyabet görülmüş, ancak bugüne kadar insanlarda IRS-2 gen mutasyonu gösterilememiştir(11).

Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM olgularında insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir. İskelet kasında insülin direnci postreseptör düzeydedir(11).

Yağ dokusunda hormon sensitif lipaz, trigliseritleri SYA ve gliserole parçalar. İnsülin tarafından baskılanan bu işleme Tip 2 DM ve obezitede direnç gelişmiştir. İnsülin direnci veya insülin eksikliğinde hormon sensitif lipazın aktivitesi ve SYA leri artar. Artan SYA düzeyleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına yol açar. Bu duruma lipotoksisite denir. Artmış SYA düzeyleri insülinle uyarılmış glukoz tutulumunu azaltır, hepatik SYA oksidasyonunu ve hepatik glukoz üretimini uyarır. Ayrıca kronik olarak yükselmiş SYA leri β hücrelerinin insülin salgılamasını olumsuz etkiler. Yağ dokusundaki insülin direnci de postreseptör düzeydedir.

Genel olarak, Tip 2 DM da karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis veya glukoneogenez yoluylaadır. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle birlikte hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Karaciğer seviyesinde insülin direnci, postreseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir(11,16-18).

II.6. İNFLAMASYON VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Son yıllarda inflamasyonun insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmıştır. Sağlıklı bireylerde düşük düzeyli inflamasyonun göstergesi olan CRP düzeylerinin koroner arter hastalığı riskini öngördüğü ve endotel disfonksiyonu ve insülin direnci şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. West of Scotland Coronary Prevention (WOSCOPS) çalışmasında yüksek CRP düzeylerinin VKİ, trigliserid, glukoz düzeyleri ve statin kullanımından bağımsız olarak tip 2 diyabet gelişimi riskini arttırdığı görülmüştür(19). Buna ek olarak lökosit sayısında artmanın insülin etkisini kötüleştirdiği ve tip 2 diyabet gelişmesinde bir prediktör olduğu ortaya konmuştur(20).

Diğer yandan Crook ve ark.(21) ile Pickup ve ark.(22) diyabetin kanda akut faz inflamatuvar reaktanlarının artışı ile karakterize olan inflamatuvar bir hastalık olduğunu

ortaya koymuşlardır. Diyabetli hastalarda sık görülen abdominal obezitedeki karın içi yağ dokusu düşük seviyeli kronik inflamatuvar durumun önemli bir belirleyicisidir(12).

Diyabetin fizyopatogenezindeki en önemli role sahip olan insülin direncinin oluşmasında yağ dokusu adeta bir endokrin organ gibi davranarak leptin, adiponektin, TNF- α , kompleman komponentleri, PAI-1, renin anjiotensin sistem proteinleri ve rezistin gibi maddelerin salınımına neden olur. TNF- α 'nın biyolojik etkileri; IRS-1'in serin fosforilasyonunu arttırmak, tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmek, IRS-1 ve PI3-kinaz arasındaki ilişkiyi bozmak, IRS-1, GLUT-4 üretimini azaltmak, GLUT-1 ve serum serbest yağ asitlerinin düzeyini arttırmak şeklinde özetlenebilir. İnflamasyon, apoptozis, IL-1, IL-6 sentezi, lipoprotein lipaz inhibisyonu, adiponektin inhibisyonu yapar. Adiponektin antiinflamatuvar ve antiaterojeniktir, hepatik glukoneogenez enzim inhibitörüdür, insülin duyarlılığını artırır, glukozun hücre içine transportunu hızlandırır, SYA oksidasyonunu hızlandırır(11,23).

İnsanlarda TNF- α infüzyonunun insülin direnci gelişimini indüklediği bulunmuştur. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada diyet ile oluşturulan adipozitesi olan farelerde TNF- α geninin selektif delesyonunun insülin direnci gelişimini engellediği gösterilmiştir(24,25).

Tip 2 Diabetes Mellitus üç evreye ayrılır

Prelinik evre: Beta hücre fonksiyonları nispeten normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glukoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glukozu normal düzeydedir. OGTT normaldir(26,27).

Bozulmuş glukoz toleransı dönemi: Aşırı çalışan beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT'de ikinci saat değeri 140 mg/dL'nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşamamaktadır. Özellikle bol karbonhidratlı yemeklerden sonra poliüri ve polidipsi gelişebilir. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Prelinik ve bozulmuş glukoz toleransı evrelerinin ikisine birden "kompanse periferik insülin direnci" dönemi denir. Kompense dönemde insülin

direncine sebep olan non-genetik faktörler azaltılabilirse aşikâr diyabet ortaya çıkışı da geciktirilebilir. Kompanse dönemden aşikâr diyabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir(26,27).

Aşikâr diyabet: Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlki ve en önemlisi beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma karaciğer glukoz üretiminin artmasıdır ki bu bozulmuş glukoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır.

Aşikâr diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral anti diyabetik ajanlar yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla beraber uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyulur(26,27).

II.7. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Diyabet tanısını izleyen ilk yıllarda bile komplikasyonlar başlayabilir. Hatta tanı konulduğunda hastalar komplikasyonlardan etkilenmiş olabilirler. Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde hiperglisemi, obezite, dislipidemi, endotel ve intima değişiklikleri, hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi faktörler rol oynamaktadır. Ayrıca kronik komplikasyonların gelişmesinde genetik faktörlerin de rol oynadığı ileri sürülmektedir(2).

PATOGENEZ;

Polyol şeker alkolü demektir. Glikozdan sorbitol, galaktozdan galaktitol polyolleri oluşur. Yüksek kan glukoz düzeyleri ilk önce akut ve reversibl değişiklikler yapar. Polyol yolunun aktivasyonu, miyoinositolün azalması, diaçilgliserol düzeyinde değişiklik veya proteinlerin glikozillenmesi görülür.

Hiperglisemi ile insülinden bağımsız glukoz kullanan retina, glomerüler endotelyal hücre ve nöronlarda hücre içi glukoz yükselir. Böylece artan hücre içindeki fazla glukoz polyol yolunda hız kısıtlayıcı basamak olan aldoz redüktaz enzimi ile reaksiyonda NADPH kullanılarak sorbitole indirgenir. Ardından sorbitol NADH üreterek früktoza dönüşür. Ancak sorbitol dehidrogenazın yok olduğu veya az olduğu retina, lens, böbrek ve sinir hücrelerinde früktoza dönüşemediği için sorbitol

birikmeye başlar. Sorbitol hücre membranından kolay geçemez ve hücre içinde birikir. Ozmotik etkisi ile hücrede hasar yapar(2,28).

Ayrıca NADH/NAD oranı artar, böylece diaçilgliserol artar ve protein kinaz C aktive olur. Protein Kinaz C, hormonlara, büyüme faktörlerine, nörotransmitterlere, prostaglandinler ve bazı ilaçlara hücre yanıtında ve sinyal üretiminde gereklidir. Büyüme hızını, DNA sentezini, hormon ve büyüme faktörlerinin reseptörlerinin döngüsünü, Na-H antiport aktivitesinin artmasını, düz kas kontraksiyonunu, hormonlara cAMP yanıtına aracılık eder. PKC aktivitesi Diaçilgliserol ve inositol fosfat ile düzenlenir. Diyabetiklerde diaçilgliserol yeni sentezi arttığı için PKC aktivitesi de artar.

Hiperglisemi ile früktoz 1,6 difosfat → gliserol-3-fosfat → diaçilgliserol → protein kinaz C yolu aktiflenir. Bunun sonucu olarak;

- Na/H antiport aktivasyonu: Ekstrasellüler Na⁺ ile intrasellüler H⁺ iyon değişimini sağlayan sistemdir. PKC de bu sistemi uyarır. Hücre içi Na⁺ artışına yol açar, hipertansiyona yol açar. Ayrıca sistem aktive olduğunda intrasellüler Ca²⁺ artar ve hipertansiyona yol açar. Na/H antiport aktivasyonu, intrasellüler pH artışına ve neovaskülarizasyon ve hücre büyümesine yol açar.
- Vasküler permeabilite artışı
- Kollajen sentez artışı
- Hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyon
- Sitokin üretiminde artma
- Ekstrasellüler matriks değişiklikleri
- Hücre siklus ve proliferasyon hızının değişmesi
- Hücre membranında anyon depo azalması
- Anormal lipit metabolizması
- Anormal katyon transportu
- İnsülin direnci gerçekleşir.

Myoinositolün çoğu diyetle alınır ve aktif trasport ile hücre içine alınır. Glukoz-6-fosfattan da üretilebilir. Glukoz myoinositol ile yarışır ve hücreye alınmasını engeller. Sorbitol de myoinositolün hücreye alınmasını engeller. Myoinositol Na⁺-K⁺ ATPazı aktive eden fosfotidilinositol prekürsörüdür. Azalmasıyla hücre içi diaçilgliserol

seviyesi ve Ca⁺⁺ mobilizasyonu azalır ve sinir ileti fonksiyonundaki bozulmaya neden olur.

Proteinlerin aminoterminal gruplarının yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kalması durumunda glukozun proteine nonenzimetik olarak bağlanması ile Schiffbase ürünleri oluşur. Başlangıçta oluşan bileşimler, yeniden düzenlenerek Amadori cisimleri adı verilen daha kararlı yapıdaki ketoamin formuna dönüştürülür. Bu işlem devamında AGE (İleri glikozilasyon son ürünleri) olarak adlandırılan kararlı bileşikler ortaya çıkar. AGE oluşumuna kadar geçen süreç geri dönüşümlüdür. Normal yaşlanma sürecinde de AGE' ler fizyolojik olarak meydana gelir ve yaşa bağlı damarsal değişikliklerin oluşumunu etkilemektedir. Ancak diyabette AGE oluşumu ileri derecede artmakta ve mikrovasküler komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Kronik hiperglisemi ile irreversibl birinci değişiklikler kollajen dokuda, intrasellüler proteinlerde ve nükleik asitler gibi uzun ömürlü yapılarda uzun zaman içinde olabilir. AGE'ler yüksek reaktif intrasellüler şekerler olan früktoz, gliseraldehid-3-fosfat ile de oluşur (Maillard ve Browning reaksiyonu)

Örneğin HbA1C hemoglobinden oluşmuş bir amadori cisimidir. Geri dönüşümlüdür. Daha sonra Hb-AGE oluşur. Normoglisemi sağlansa da AGE formasyonu düzelmez(hiperglisemik hafıza). Makrofajlarda, endotel hücrelerinde ve glomerül mezangial hücrelerinde özel AGE reseptörleri bulunur.

Artmış AGE oluşumunun diyabetik komplikasyonlara yol açan patolojik mekanizmaları şunlardır;

-Damar duvarında AGE çapraz bağlanması çeşitli yollarla hasar oluşturur.

-LDL Kolesterol, früktoz, IgG ile kovalan bağlanma ile ateroskleroza zemin hazırlar.

-Matriks komponentleri ile bağlanır ve bazal membran kalınlaşır.

-Nitrik oksit (NO, endotel kaynaklı relaksasyon faktörü=EDRF) oluşumunu engeller. Damarda relaksasyon defekti olur. AGE, NO'in mezangial hücre veya damar düz kas hücresi üzerine olan sitostatik etkisini önler.

-Endotel yüzeyinden, makrofajlardan TNF α ve IL-1, IGF-1, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi lokal büyüme faktörleri salınır. Koagülasyonu ve trombozisi destekler.

-Endotelyal hücrelerden endotelin-1 ve doku faktörü oluşumunu uyarır.

-Hücre dışı matriks bağlantılarını etkileyerek sinyal iletilerini bozar.

-Kollajen gibi yapısal proteinlere, geri dönüşümsüz şekilde bağlanarak bazal membran ve matriks bileşenlerini bozar.

-Adezyon yapan matriks proteinlerini etkileyerek kapiller geçirgenliği artırır; makrofaj ve mezangial hücrelere de bağlanarak bölgeye monositlerin göçüne, matriks artışına ve NO yapımının engellenmesine neden olur.

-Kendine özgü reseptörlere (RAGE- reseptors for AGE) bağlanır ve nükleer faktör –kappa beta (NF-kB)'yı aktive eder. Böylelikle çok sayıda sitokin, kimokin ve vazoaktif hormon üretimini uyarır.

-Ayrıca glukoz, früktoz ve ara ürünler doğrudan hedef dokudaki protein fonksiyonlarını etkileyebilir.

DM komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır;

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati(2,28)

II.7.1. DİABETİK NEFROPATİ

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir(1). Tip 1 ve Tip 2 DM olan %20-40 hastada diyabetik nefropati gelişir.

Tarama

Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir.

Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Ayrıca serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD veya Cockcroft formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır(Tablo 2.1)(1).

Mikroalbuminüri değerlendirilmesi:

Üriner albumin ekskresyonu son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2' si normalden yüksek ise mikroalbuminüri kabul edilir.

Tablo 2,1: Üriner albumin ekskresyonu (UAE) değerlendirilmesi

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
	Albumin/kreatinin (mg/g)	UAE(mg/gün)	UAE hızı (mg/dk)
Normoalbuminüri	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri(*)	30-300	30-300	20-200
Makroalbuminüri (Klinik albuminüri)	>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 yapılmışsa veya enfeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetersizliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varsa UAE yüksek çıkabilir.

UAE: Üriner albumin ekskresyonu

eGFR Hesaplanması

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kreatinin klirensi ile ölçülür. Klinik böbrek yetersizliği yoksa yaygın olarak kullanılan aşağıdaki iki formülden birisi ile tahmini GFR (eGFR) hesaplanabilir(1).

Cockcroft-Gault formülü(*)

$$\mathbf{eGFR = [(140\text{-yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)} / \text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 88,6]}$$

(*)Kadınlarda 0.85 ile çarpılır.

Cockcroft formülünde bazı kaynaklarda faktör 88.6 yerine 72 olarak kullanılmasını önerilmektedir:

$$eGFR = [(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)}] / [\text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 72]$$

MDRD formülü

Alternatif olarak Diyetin Değiştirilmesi ve Böbrek Hastalığı (Modification of Diet and Renal Disease: MDRD) Çalışmasından çıkarılan MDRD formülü yardımı ile eGFR hesaplanabilir. Özellikle yaşlı diyabetlilerde Cockcroft formülüne göre daha doğru sonuç verdiği ileri sürülmüştür.

$$GFR_{MDRD} = 186 \times ([\text{Scre}]^{-1.154}) \times ([\text{yaş}]^{-0.203}) \times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1.212 \text{ siyah ırktan ise})$$

Diyabetik nefropati taraması:

- Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez,
- Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır.

Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontrolsüz HT, üriner enfeksiyon, hipovolemi vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır.

Diyabetik bir hastada gelişmiş nefropatinin diyabet nedenli olduğuna dair bazı kriterler aranmalıdır.

- Nefropatinin retinopati ile birlikteliğinin olması
- proteinüri varlığı
- Böbrek boyutlarının büyümesi ya da küçülmemesi

Evreleme

Nefropatinin en önemli sonucu son-dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen GFR evrelerine göre değerlendirilir:

1.Evre: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

2.Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

3.Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

4.Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

5.Evre: eGFR <15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Kronik böbrek yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte eGFR'nin hesaplanabilmesi için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir(1,11).

II.7.1.1. Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler ve Sistatin C

Günümüzde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (β 2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, Alfa-1 mikroglobulin ve sistatin C) glomerüler filtrasyon hızının tam ve doğru belirlenmesinde filtrasyon belirteci olarak, kreatinine üstünlüğü ve rutin kullanımı araştırma konusudur. Bunlardan β 2 mikroglobulin ve sistatin C üzerine çalışmalar yoğunudur. Düşük molekül ağırlıklı proteinler glomerülden serbestçe filtre olur, nerdeyse tamamen reabsorbe olur ve proksimal tübülüste katabolize edilir(29-42).

γ -trace ya da post- γ globulin olarak adlandırılan sistatin C; nonglikolize, 122 aa içeren, 13kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir (29-34, 36-38, 41-53).

İnsan sistein proteinazları peptid ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik proçesinde, kollojen katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda önemli rol oynar. Sistatin C, ölü hücrelerden sızan intraselüler enzimlerin bağ dokuyu hasarlanmasını engeller. İnflamatuvar olayda kuvvetli bir düzenleyici ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir(32,50).

Sistatin C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik PH'da pozitif yüklü, isoelektrik noktası 9,3 olan temel bir mikroproteindir. Sistatin C'nin tüm nükleotid sekansının 20. kromozomda yerleştiği belirlenmiştir. Tüm vücut sıvılarında yer almasına rağmen serebrospinal sıvı, seminal plazmada yüksek konsantrasyonda, kolostrum, asit mayi, tükürük ve plevral sıvıda düşük konsantrasyonda bulunur. Plasental bariyeri geçmez ve 1-50 yaşları arasında serum düzeyi sabittir. Normal plazma konsantrasyonu 1.0mg/l, aralığı ise 0.6- 2.5 mg/l dir(41).

Sistatin C tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmekte olup, inflamatuvar olaylarda üretim hızı değişmemektedir. Sistatin C küçük molekül ağırlığı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübüler epitel hücrelerde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. Üriner konsantrasyonu ise çok düşüktür (0.03- 0.3 mg/L). Serum sistatin seviyesinin GFR ile iyi korele olduğunu belirten birçok çalışma yayınlanmıştır(32,41,45).

GFR_{cyc} :Düşük molekül ağırlıklı serum sistatin C'nin ideal bir GFR belirteci olarak çalışılmasıyla GFR tahmini için formül geliştirilmiştir.

$$GFR_{cyc}= 74.835/Sistatin C^{1/0.75}(56).$$

II.7.2. DİABETİK RETİNOPATİ

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir.

Tarama

1. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır.

2. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır(1).

Klinik değerlendirme

Dilate edilmiş pupillalarda indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir.

1.Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar

2.Pre-proliferatif: Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)

3.Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.

4. Maküla ödemi: proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir.

Korunma ve tedavi

Optimum glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır. Lipid düzeyleri yüksek hastalar, retinopati açısından yüksek risklidir. Gereğinde laser fotokoagülasyon, vitrektomi ve

anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ile farmakolojik tedavi uygulanır(1).

II.8. NÖTROFİL VE SOLUBLE SYNDECAN 1

Hücre yüzeyindeki heparan sülfat proteoglikanların; çeşitli büyüme faktörlerine, proteazlara, hücre matriksine ve hücre-hücre adhezyon moleküllerine bağlanması o hücrenin davranışını belirler. Bu bağlantılar ile hücre büyümesini, yaşam süresini, farklılaşmasını adhezyonunu ve migrasyonunu kontrol eder(58).

Heparan sülfatlar dallanmamış disakkarit tekrarlarından ve değişken hexuronic asit ve N-Substituted glucosamin kalıntılarından oluşur. Genellikle diğer glikozaminoglikanlara göre oldukça fazla sülfatlanmıştır. Bu yüksek sülfat hali proteinlerdeki aminoasitlerle elektrostatik bağlantıları sağlar ve biyolojik aktivitelerinin çoğundan sorumludur. Heparan sülfatın en önemli özelliği sülfatasyonun kapsam ve şekline göre heterojenitesidir, bu da önemli farklı biyolojik aktivitelere yol açar(58).

Syndecanlar Heparan Sülfat Proteoglikanların (HSPGs) en büyük ailesidir, adhezyon yapabilen ve yapamayan birçok hücrenin yüzeyinde eksprese edilir, plasma membranında heparan sülfatın distalinde bulunan bir ekstrasellüler, transmembran ve sitoplazmik domainlerden oluşur(58, 59).

Syndecan ailesinin 4 üyesi vardır ve her bir syndecan farklı genlerde kodlanmıştır.

Syndecan 1 hastalık patogenezinde birçok mediatör ile ilişki kurar. Bu moleküler bağlantılar aracılığı ile lökositleri modüle eder, kanser hücresi proliferasyonu ve invazyonu, angiogenesis, mikrobik patojenin hücrelere bağlanması ve hücreye girişi, host defans mekanizması ve matriks remodelingi modüle eder(59).

Syndecan 1 predominant olarak epitelyal hücrelerin bazolateral yüzeyinde eksprese olur ve ekstrasellüler matriksteki Kollajen 1, Kollajen 3, Kollajen 5, fibronektin ve aktin filamentleri ile bağlanır, böylece epitelyal hücreleri stabilize eder ve intrasellüler iskeleti ekstrasellüler matrikse bağlar.

Syndecanlar farklı hücrelerde ve lokalizasyonlarda farklı zaman ve seviyelerde eksprese olurlar. Basit ve tabakalı epitelyal hücreler ve plazma hücreleri gibi gelişmiş dokularda syndecan 1 predominant olarak eksprese edilirken diğer hücre tiplerinde daha az seviyede eksprese olur. Ayrıca bu ekspresyon plazma ve epitelyal hücrelerle indüklenebilir(59).

Syndecanlar ligandlara onların core proteininden bağlanabilir. Syndecanların core proteinine ekstrasellüler, intramembran ve intrasellüler bağlar ile bağlanması onun biyolojik fonksiyonları açısından önemlidir.

Hücre yüzeyinde syndecanların görevi ligandlar ve onların bağlandığı sinyal reseptörleri ile karşılaştığında coreseptör gibi kataliz yapmaktır. Syndecanların ektodomainleri soluble HSPGs kadar fonksiyon gösterebilir. Syndecanların bol miktarda HS içeren bu ektodomainleri hücre yüzeyinden proteolitik olarak uzaklaştırılabilir ve böylece dolaşıma salınabilir (shedding). Proteolitik ayrılmanın syndecanların fonksiyonlarının regülasyonunda çok önemli posttranslasyonel bir mekanizma olduğu düşünülmektedir(58, 59).

Proteolitik ayrılma bazı metalloproteinazlar ile ve yine proteolitik ayrılmanın aktive ettiği sinyal yollarının aktivasyonu ile indüklenir(59).

İnflamasyon doku hasarı ile sonuçlanan endojen ve ekzojen ajanlara karşı gelişen önemli bir immün yanıttır. İnflamatuar yanıt yararlı ajanları uzaklaştırır ve ayırır, hasarlı dokunun fonksiyon ve yapısının normale dönmesi için restorasyon yapar. Birçok regülatuar mekanizma inflammatuar yanıtı değiştirebilir ve zamanla doku hasarını önler. Ancak bir veya daha fazla mekanizma başarısız olursa inflammatuar yanıt büyüyebilir veya sürekliliği devam edebilir(59).

Syndecan 1 inflammatuar yanıtı regüle eden birçok faktöre bağlanır. Akut inflammatuar yanıtta hasarlı veya enfekte alana dakikalar veya saatler içinde koordineli şekilde plazma proteinleri ve lökosit göçü gerçekleşir. Eğer lökosit yanıtı aşırı büyür ve uzun sürerse istenmeyen doku hasarına yol açabilir. Lökositlerin doku tamiri için uygun bir şekilde ve zamanında bir araya gelmesi elzemdir(59).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda Syndecan-1 -/- farelerde; lökosit göçü, adhezyonu ve transendotelial migrasyonunun arttığı, ödem oluşumunun uzadığı, proinflammatuar sitokinlerin (TNF α , IL-6), faktörlerin (MCP-1), kemokinlerin (CCL5, CCL3) ve adhezyon molekülü ICAM-1'in ekspresyonunun arttığı; dolayısıyla inflammatuar yanıtının arttığı gözlenmiştir.

Bu veriler göstermiştir ki syndecan 1 in inflamasyondaki rolü; lökosit integrinleri ile endotelial ICAM-1, VCAM-1 arasındaki bağlantıyı inhibe ederek lökosit adhezyonu ve migrasyonunu negatif regüle etmektir(59).

Syndecan 1 inflammatuar hastalıklarda kemokinlerin ortaya çıkışı ve aktivitesini regüle eder. Kemokinler HSPGs 'a pozitif yüklü aminoasitlerin yaygın bulunduğu domainden bağlanır. Genellikle bu kemokin ve HSPGs' lar arasındaki bağlantı

enfeksiyon ve injury alanındaki endotel hücre yüzeyine kemokin bağlanması için önemli, lökosit migrasyonu için yol göstericidir. Böylece kemokinler zayıf sınır lökositlerini aktive eder ve endotele adhezyonunu sabitleştirir. Ancak HSPGs' ların kemokinleri regüle etmesi karmaşıktır, ya direkt olarak kemokin aktivitesini artırır ya da inhibe eder(59).

Syndecan 1 ortamda inflamatuvar mediatörler ve injury yokken aktive endotel hücrelerine lökosit adhezyonunu $\beta 2$ integrin-ICAM-1 bağlantısını inhibe ederek azaltır. İnflamatuvar mediatörler ve kemokinlerin varlığında syndecan 1 kemokinlere bağlanır ve lökositlerin transendotelial migrasyonu için gerekli olan kemokin gradiyentini sağlar. Normal endotel hücresinde syndecan 1 bazal ve apikal yüzeyde eksprese olurken injury ile bazolateral yüzeydeki syndecan 1 proteolitik ayrılmaya uğrar. MMP-7 alveolar epitelyal hücrelerde syndecan 1 ektodomaininin proteolitik ayrılmasını sağlayarak nötrofillerin transepitelyal migrasyonu için gerekli olan kemokin gradiyenti sağlar. Daha fazla lökosit göçünü engellemek üzere Syndecan 1 ektodomainin proteolitik ayrılması ile kemokin gradienti azalır; bunu hücre yüzeyinde kemokinlerle bağlı syndecan 1' i uzaklaştırarak ve diğer HSPGs' a bağlı kemokinleri serbest halde bulunan proteolitik olarak uzaklaştırılmış syndecan 1 ektodomaini ile bağlayarak yapar(59).

Birçok hastalığın sebebi inflamasyon sürecinin sonuçlanamamasıdır. Akut inflamatuvar cevapta lökositler tarafından doku yıkımı olur, bundan dolayı hızlıca bu inflamatuvar cevabın durdurulması ve zararlı ajanların uzaklaştırılması mecburidir(59).

Endotoksik şoku olan farelerde syndecan 1'in proteolitik ayrılmasının nötrofil inflamasyon rezolüsyonunu kolaylaştırdığı bunu sekestre CXC kemokinlerini HS bağımlı yol ile uzaklaştırarak yaptığı gözlenmiştir(60). Endotoksemik syndecan 1 -/- farelerde; multiorgan hasarı ve yetmezliğinin ve ölüm oranının yabani farelere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. İlginç olarak syndecan 1 -/- endotoksemik farelerde morbidite ve mortalitenin artışı aşırı inflamatuvar yanıt ve gelişmemiş sistemik inflamatuvar yanıtın dolayısıdır(59).

Tamamıyla bu bulgular gösteriyor ki syndecan 1 ektodomainin proteolitik ayrılması en önemli posttranslasyonel mekanizmadır. İnflamasyonu azaltmayı ve uzaklaştırmayı HS-binding proinflamatuvar faktörleri yöneterek yapar(59).

Hasarlanmış dokunun normal yapı ve fonksiyonuna dönebilmesi için ekstrasellüler matriksin remodelingi kritik öneme sahiptir(61).

Fibrojenik faktörler matriks komponentlerinin sentezlenmesini indükler. Epitelyal, mezenkimal ve inflamatuvar hücreleri ekstrasellüler membran, matrix reseptörleri ve matriks yıkım enzimlerini kullanarak bir araya getirir(61).

Syndecan1 birçok hastalık modelinde matriks modülasyonu gösterir. Syndecan 1 -/- MI olan farelerde anormal infarkt iyileşmesi gösterilmiş; bu da fragmente ve küçük kollajen fibrillerinden baskın matrixin disorganize bir şekilde bir araya gelmesinden kaynaklandığı gösterilmiştir. İlerleyen dönemde syndecan 1'in overekspresyonu inflamasyonu azaltır ve syndecan 1 -/- fareleri kardiyak dilatasyon ve hasardan korur. Yani syndecan 1 kardiyak doku hasarında normal remodelingde kilit rol oynar(61).

Soluble syndecan 1'in fonksiyonları hücre yüzeyindeki syndecan 1 den farklı olabilir(61).

İdiyopatik pulmoner fibroziste (IPF) syndecan 1 ekspresyonu fibrotik akciğerde artmıştır ve syndecan 1 ektodomaini bronko alveolar lavajda ve AC homejenatında artmıştır. İlginç olarak hücre yüzeyindeki syndecan 1' in alveolar reepitelizasyonu ilerlettiği, hâlbuki syndecan 1 ektodomaininin oksidatif stresle proteolitik ayrılmasının nötrofil kemotaksisini indüklediği ve reepitelizasyonu inhibe ettiği gözlenmiştir. Syndecan 1 ektodomaininin etkisini fibroblast proliferasyonu ve TGFβ/1 salınımını artırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir(61).

Bundan dolayı hücre yüzeyindeki syndecan 1 görünüşe göre reepitelizasyonu ilerleterek fibrozisi azaltır, ancak syndecan 1 ektodomaini reepitelizasyonu inhibe ederek ve fibrotik faktör ve süreci upregüle ederek fibrozisi artırır(61).

Yapılan çalışmalar syndecan 1'in birçok inflamatuvar hastalıkta rol aldığını göstermiştir. Syndecan 1'in arteriyal hasarda beyaz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği farelerde dermaabrazyonda keratinosit proliferasyonunu azalttığı, karaciğerde trigliseridden zengin lipoproteinlerin (TRLs) temizlenmesinde yönetici primer HSPG reseptör görevi yaparak aterosklerozda risk faktörü olan yüksek serum trigliserid seviyesini azalttığı, intestinal epitelden protein sızıntısını düzenlediği saptanmıştır(61).

II.9. YKL-40

YKL-40; diğer isimleri; Human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39), Glikozil hidrolaz 18, chondrex, 38 kDa heparin binding glycoprotein, Chitinase -3-like protein

1 (CHI3L1) olan 40 kDa heparin and chitin –binding glikoproteindir. YKL-40 kısaltması ilk 3 N terminal amino asitin kodlanması ile konmuş; tyrosine (Y), Lysine (K), Leucine (L) ve sonuna da moleküler ağırlığı eklenmiştir;40 kDa. YKL-40; CHI3L1 geni; 1q31-q32 lokusunda kodlanmıştır. Burada YKL-40 ın kristal yapısı tanımlanmıştır(62-64).

YKL-40 2 globüler domainden oluşur. Chitin ve heparine güçlü bir şekilde bağlanır. YKL-40 kitinaz içeren glikozil hidrolaz ailesindedir(62). Deneysel olarak YKL-40'ın endo veya ekzoglikozidaz aktivitesi gösterilmesine rağmen *in vivo* enzimatik aktivitesi yoktur(64).

Cinsiyetler arasında YKL-40'ın serum ve plazma seviye farklılığı bulunmamıştır. Serumda diüurnal ritmi yoktur. YKL-40 seviyeleri fizik egzersizle değişmemektedir.

YKL-40 *in vitro*; nötrofiller, makrofajlar, makrofajların ve vasküler düz kas hücrelerinin diferansiyasyon sürecinde, artritlik kondrositte, fibroblast like synovial hücreler gibi birçok hücreden sekrete edilir ve sekresyonu için doğal bağışıklık sistemi aktivasyonu gerekir(62,64). Hücrelerdeki işlevi ekstrasellüler matrix remodelingidir(64).

YKL-40 monositin makrofaja matürasyonunu indükler. Aktive makrofajlar ve diferansiyasyon evresi sürecindeki makrofajlardan sekrete edilir. Böylece CD14+ monositlerin CD14- ve CD16+ makrofajlara diferansiyasyonu gerçekleşir(62).

In vivo YKL-40 vasküler hücreler için adhezyon ve migrasyon faktörü gibi görünmektedir. Damar adventisyasındaki diferansiye düz kas hücrelerinde, makrofajların alt gruplarında, farklı dokularda inflamasyon varlığında makrofaj subpopülasyonlarında, inflame synovial membranda (Romatoit artrit, osteoartrit) CD68+ hücrelerde (makrofaj), atherosklerotik damar mediasındaki giant cell'de (giant cell arteritli hastalar) ekspresyonu olduğu gösterilmiştir(62,64).

İmmünohistokimyasal çalışmalar yüksek metabolik aktivite gösteren, hücresel aktivitesi ve proliferasyonu fazla olan hücrelerde YKL-40 ekspresyonunun fazla olduğunu göstermiştir(62).

YKL-40'ın fizyolojik görevleri ve mekanizmaları hakkındaki bilgi hala eksiktir. YKL-40 mRNA ve proteinin ekspresyonu germ tabakasından köken alan doku hücrelerinde bulunmuş ve hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve doku morfogenezisi ile ilişkili olduğu ve muskuloskeletal sistemin erken gelişimi süresince mevcut olduğu gösterilmiştir(62).

Birçok çalışmada; YKL-40'ın antijen bağımlı T helper 2 hücrelerini stimüle ettiği, doku inflamasyonunu ve IL10 aracılığıyla da fibrozisi indüklediği gösterilmiştir(62).

Önceden tip 2 DM ve atherogenez patogeneğinde kronik subklinik inflamasyon ve immün sistemin aktivasyonunun insülin rezistansının ve endotelial disfonksiyonun patogeneğinden sorumlu olduğuna odaklanılmıştı. Subklinik inflamasyon insülin rezistansı ile ilişkilidir ve tip 2 DM'un öncül bulgusudur. Dolayısıyla bu da endotelial disfonksiyonu indükler, sonrasında yağ plak oluşumu, plak rüptürü ve sonuçta akut koroner sendrom gerçekleşir(64).

Kronik subklinik inflamasyonda bazı proinflamatuvar sitokinler, akut faz reaktanları, hücre adhezyon molekülleri temel rol oynar ve bugün CRP, IL-6, TNF α , VCAM-1, ICAM-1 ve E selectinin rolünü destekleyen kanıtlar mevcuttur. Dolayısıyla; hem tip 2 DM hem de atherogenez için subklinik inflamasyon benzer ortak faktördür. Proinflamatuvar sitokinler, akut faz reaktanları, hücre adhezyon moleküllerinin hala araştırılmaya ihtiyacı vardır(64).

İnsülin rezistansı ve endotelial disfonksiyonun patogeneğinin aydınlatılabilmesi için yeni inflamatuvar belirteçler bulunmalıdır(64).

YKL-40 akut ve kronik inflamasyonla ilişkili inflamatuvar bir belirteçtir. Ekstrasellüler remodeling ve anjiogenezde rol oynar. İnsülin rezistansı ile ilişkilidir ve tip 2 DM hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir(64).

YKL-40 inflamatuvar olaylarda rol aldığı için endotelial disfonksiyon ve aterosklerozde ve kardiyovasküler hastalıkta rol oynuyor olabilir. Endotelial disfonksiyonda; hücre migrasyonu, reorganizasyon ve doku remodelingi yüksek serum YKL-40 seviyelerine bağlanmaktadır. İn vitro çalışmalar YKL-40'ın kemotaksisi, hücre bağlanmasını, ayrışmayı ve vasküler endotel hücrelerinin göçünü indüklediğini göstermiştir. YKL-40 hücre migrasyonu, reorganizasyonu ve doku remodelingde atherogenez süresinde önemli rol oynar ve infiltre dokuda monositlerin aktif makrofaja diferansiasyonunda kilit rol oynamaktadır(62).

Sonuç olarak diyabetik hastalarda düşük derece inflamasyon ve endotelial disfonksiyonun mikro ve makrovasküler komplikasyonlara ilerlemesinden YKL-40 yükselmesi sorumlu gibi görünmektedir(61). YKL-40'ın inflamasyona iştirak etmesi Tip 2 DM, endotelial disfonksiyon, aterosklerozis ve insülin rezistansına katkısı olan diğer inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırılmasını gerektirir(62,64).

II.10. VİTAMİN D

Vitamin D; Ultra viyole ışık etkisiyle, ciltte 7-dehidrokolesterolden sentezlenen bir sekosteroiddir. Vitamin D biyolojik olarak aktif formuna iki defa hidroksillenerek çevrilir. UV ışık etkisi ile 7-dehidrokolesterolden elde edilen Vitamin D3 (kolekalsiferol) karaciğerde bir veya daha fazla sitokrom P450 enzimleri tarafından hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye çevrilir. Plazma 25(OH)D'nin yarı ömrü 1-2 haftadır ve düzeyi D vitamini deposunun miktarını yansıtır. 25(OH)D dolaşımdaki majör formdur ve D Vitamini Bağlayıcı Protein (DBP) tarafından böbreğe taşınır. Böbrek proksimal renal tübül hücrelerinde 1- α -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi tarafından ikinci kez karboksillenir ve hedef dokularda birçok biyolojik yanıtta sorumlu aktif form olan 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol) elde edilir. Kalsitriol yine böbrekte bulunan ve P450 enzimi olan 25,24 hidroksilaz enzimi (CYP24) ile inaktif metabolitine çevrilir(65).

Son yıllarda Vitamin D reseptörünün ve Vitamin D'yi aktive eden enzimlerin kemik ve mineral metabolizması ile ilgili hücrelerin haricinde başka hücrelerde de varlığının keşfi ile Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri gündeme gelmiştir. Vitamin D'nin klasik olmayan bu etkilerinin insan sağlığı için önemi ve Vitamin D eksikliğinin tüm dünyada yaygın olarak saptanması konuya olan ilgiyi arttırmıştır(65).

İnsülin duyarlılığında azalma, beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve sistemik inflamasyon glukoz intoleransı ve Tip 2 DM gelişmesine neden olmaktadır. Vitamin D'nin bu mekanizmaları etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur. Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda da düşük Vitamin D düzeyi ile Tip 2 DM gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır(65).

Vitaminin D'nin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu üzerine reseptörü üzerinden direkt ve kalsiyum homeostazını etkileyerek indirekt etkileri olabileceği belirtilmektedir(65). Yapılan çalışmalarda adacık hücrelerinin 1,25(OH) Vitamin D₃ ile stimülasyonu ile sitozolik kalsiyum düzeyinin arttığı ve intrasellüler kalsiyum düzeyinin artışı ile insülin sekresyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir(66,67). İnsülinin beta hücresinden ekzositozu kalsiyum bağımlıdır. Vitaminin D'nin diyetle alımındaki eksiklik sonucu ekstrasellüler ve intrasellüler kalsiyum dengesindeki bozukluğun insülin sekresyonunda değişikliğe yol açabileceği düşünülmektedir(68).

İnflamasyon beta hücre hasarı ve insülin direnci ile ilişkilidir. TNF- α , interlökin-6, C reaktif protein ve plazminojen aktivatör inhibitör gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin tip 2 diyabette arttığı gösterilmiştir. Bu belirteçler insülin

sinyalizasyonunu etkileyerek insülin direncine neden olabilir(69). Vitamin D'nin interlökin-6 ve TNF- α düzeylerini, monosit-makrofajın T hücrelerine antijen sunumunu azalttığı, dendritik hücrelerin matürasyonunu engellediği ve lenfositler üzerinde antiproliferatif etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(70). Sonuçta Vitamin D'nin sistemik inflamasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını ve etkilerini değiştirerek insülin duyarlılığını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Tip 2 DM gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri obezitedir. Obezite hipovitaminozis D ile ilişkili bulunmuştur(71,72). Yağ kitlesi ile serum 25(OH) Vitamin D arasında ters ilişki mevcuttur. Bu durum D vitamininin yağ dokusunda depolanması nedeniyle aktif haline dönüşmemesiyle açıklanabilir. Ayrıca yağ dokusunda depolanan D Vitamini adipositlerde de intrasellüler kalsiyumu arttırarak lipogenezi indükleyebilir(73).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

III.1. ARAÇ VE GEREÇ

Santrifüj	Hettich ZENTRIFUGEN, D-78532 Tuttligen(Almanya)
Otomatik pipetler	Biohit (Finlandiya) – İsolab (Almanya)
Derin dondurucu	Nuaire Ultralow Freezer (-80°C) (ABD)
Elisa okuyucu	BioRead, Spectra 2 (Avusturya)
Otoanalizörler	Beckman Coulter AU 2700 otoanalizörü(ABD) Roche Diagnostic Cobas e411 otoanalizörü (Mannheim Germany) Roche Diagnostics Cobas c501 otoanalizörü (Mannheim, Germany) Siemens Healthcare BN-2 (Marburg, Germany) Beckman Coulter FC500 otoanalizörü(ABD)

III.2. YÖNTEM

III.2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Olgular Endokrin polikliniğince takip edilen tanısı konmuş ve tedavi altındaki Tip 2 Diabetes Mellitus olgularından seçilmiştir.

Grup 1: Nonproliferatif retinopati gelişen Tip 2 DM olguları (n= 20)

Grup 2: Proliferatif retinopati gelişen Tip 2 DM olguları (n=20)

Grup 3: Preproliferatif retinopati gelişen Tip 2 DM olguları (n=20)

Grup 4: Komplikasyonu olmayan Tip 2 DM olguları (n=20)

Grup 5: Nefropatisi olan Tip 2 DM olguları (n=20)

Grup 6: Sağlıklı gönüllüler (n=20)

III.2.2. Çalışma Düzeni

Bu çalışma, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ile birlikte yürütülmüştür. Hasta gruplarımız Endokrin polikliniğince takip edilen tanısı konmuş ve tedavi altındaki Tip 2 Diyabetes Mellitus olgularından oluşmaktadır. 20 kişilik kontrol grubumuz ise kontrol amacı ile gelen, herhangi bir semptomu olmayan sağlıklı ve hiçbir tedavi almayan, Celal Bayar Üniversite Hastanesi sağlık personelinden gönüllü olgulardan seçilmiştir.

III.2.3. Kan ve İdrar örneklerinin alınması

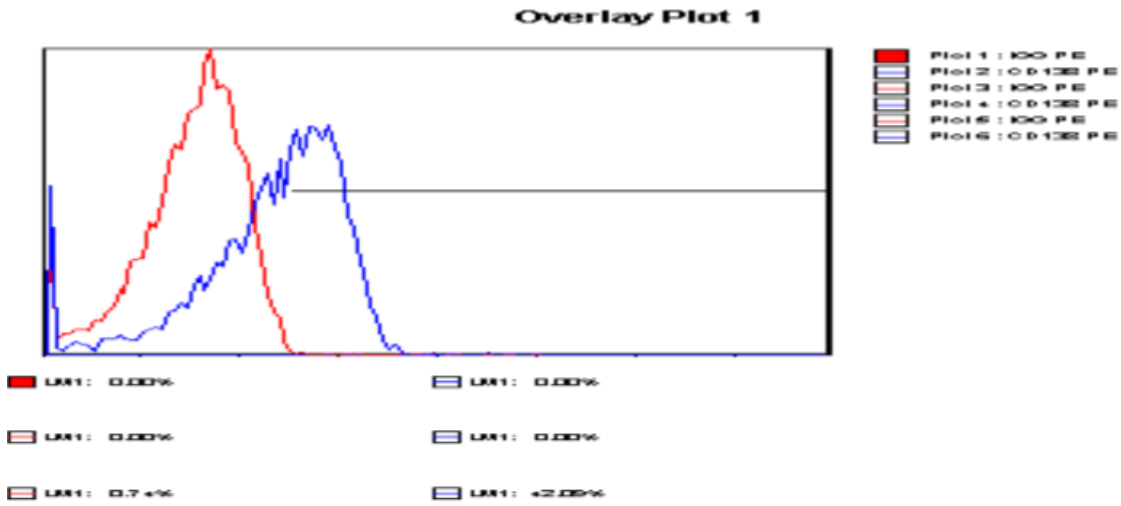
Tüm hasta grupları ve kontrol grubundan çalışma başlangıcında bir kez olmak üzere bir adet antikoagülan içermeyen tüpe 5cc venöz kan, 2 adet antikoagülanlı tüpe toplam 4 cc venöz kan, bir kez en az 10 ml olmak üzere spot idrar örneği alındı. Düz kan tüpleri 5 dakika 3500 rpm' de santrifüj edildi ve hemen Açlık kan glikozu, Total Kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, çalışılıp kalan serum toplu analiz yapılmak üzere porsiyonlara ayrılarak ependorf tüplerine ayrıldı, -80°C de, karanlıkta saklandı. Antikoagülan içeren tüplerden birinde Hemogram ve HbA1C

analizi yapıldı, diğer antikoagülanlı tüp flowsitometrik analiz yapılmak üzere hemen çalışıldı. Elde edilen idrar numunelerinden Mikroalbumin düzeyi analiz edildi.

III.2.4. Biyokimyasal Analizler

III.2.4.1. Nötrofil Syndecan 1 (CD 138) Analizi

Nötrofillerde syndecan 1 ekspresyon analizleri CD 138 (PE) antikoru (Immunotech SAS Beckman Coulter Inc, Maseille, Fransa) kullanılarak analiz edildi. Olgulardan EDTA'lı kan örneği alındı. EDTA2' li tam kan örneklerine CD 138 antikoru eklendi. Eritrositler lizis ile hemoliz edildikten sonra nötrofillerde CD 138 analizi flowsitometri cihazında (Beckman Coulter FC500) yapıldı.



III.2.4.2. Soluble Syndecan 1 Analizi

Syndecan-1 düzeyleri serumda ELISA yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü (Biovendor Research and Diagnostics Products, Heidelberg, Germany). Standartlar, kontroller ve örnekler kuyucuklara pipetlendi. Daha sonra kitin içinde bulunan antikoru (Biotinylated anti-CD138) tüm kuyucuklara pipetlendi. 1 saat oda ısısında inkübe edildi. Bağlı olmayan antikor-enzim reaktifini uzaklaştırmak için 3 kez yıkama işlemi yapıldı. Streptavidin HRP solüsyonu ile yarım saat daha inkübe edildi. Substrat solüsyonu ile 15 dakikalık inkübasyon sonrası Biotek ELISA okuyucuda 450nm'de referanssız ve 630 nm ile referanslı standart ve örneklerin absorbansları okutuldu. Çalışmamızda 0, 8, 16, 64, 128, 256 ng/ml'lik standart solüsyonları ile

örneklerin konsantrasyonları hesaplandı. İntra-assay %CV değerleri 194,01 ng/mL için %8.9, 86.13 ng/mL için %8.2, 294 ng/mL için %10.9 olarak hesaplandı. İnter-assay %CV değerleri 197 ng/mL için % 10.5, 88 ng/mL için 274 ng/mL için % 9.9 olarak hesaplandı.

III.2.4.3. YKL-40 Analizi

YKL-40 düzeyleri serumda ELISA yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü (Quidel, MicroVue YKL-40 EIA Kit.San Diego,USA). Standartlar, kontroller ve örnekler kuyucuklara pipetlendi. Daha sonra kitin içinde bulunan capture solution tüm kuyucuklara pipetlendi. 1 saat oda ısısında inkübe edildi. Bağlı olmayan antikor-enzim reaktifini uzaklaştırmak için 4 kez yıkama işlemi yapıldı. Kuyucuklara enzim konjugatı pipetlendi 1 saat oda ısısında inkübe edildi. 4 kez yıkama sonrası substrat solution kuyucuklara pipetlendi ve tekrar oda ısısında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası stop solüsyonu eklendikten sonra Bioread ELISA okuyucuda 405 nm'de standart ve örneklerin absorbansları okutuldu. Çalışmamızda 0, 20, 50, 100, 200, 300 ng/ml'lik standart solüsyonları ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı. Gün içi varyasyon katsayısı (CV) değeri 51.8 ng/mL için %.6.6, 177.8 ng/mL için 5.6, 262 ng/mL için 5.8 idi. Günler arası varyasyon katsayısı (CV) değeri sırasıyla 6.8, 7.0, 6.0 olarak hesaplandı.

III.2.4.4. HsCRP Analizi

Serum HsCRP düzeyleri otoanalizörde (Roche Diagnostics Cobas c501, Mannheim, Germany) immünotürbidimetrik yöntemle analiz edilmiştir.(NOT; mg/L*9,52=nmol/L, mg/L*0.1=mg/dL). Kite ait intra-assay CV değerleri 15,9mg/L konsantrasyonda %0,4, 0,54 mg/L konsantrasyonda %1,6 olarak hesaplanmıştır. Kite ait inter-assay CV değerleri 13,3 mg/L konsantrasyonda %2,1, 0,53 mg/L konsantrasyonda %8,4 olarak hesaplandı.

III.2.4.5. Serum Sistatin C Analizi

Sistatin C düzeyleri Siemens Healthcare BN-2 (Marburg, Germany) otoanalizöründe serum örneklerinden immünonefelometrik yöntem ile analiz edildi. Referans aralığı 0,53-0,95 mg/L olarak belirlenen kitin intra-assay CV değerleri 0.8 mg/L için %2.5, 2.3 mg/L için %2.6, 7.1 mg/L için %1.7 olarak hesaplandı. İnter-assay CV değerleri ise 0.8 mg/L için %1.5, 2.3 mg/L için %3.5, 7.1 mg/L için %2.4 olarak hesaplandı.

III.2.4.6. Diğer Biyokimyasal Analizler

25 OH Vitamin D Cobas e411(Roche Diagnostic) (Mannheim Germany) otoanalizörde serum örneklerinden elektrokemilüminesan yöntemle çalışıldı.

Hemogram Optic laser scatter (ışık saçılması) yöntemi ile Mindray BC-6800 (ABD) cihazında, HbA1C düzeyleri türbidimetrik immünoinhibisyon yöntemi ile Beckman Coulter AU2700 plus cihazında tam kandan çalışıldı.

Açlık kan glikozu düzeyleri Hekzokinaz end-point metodu ile trigliserid, total kolesterol GPO-POD endpoint metodu ile HDL enzimatik immünoinhibisyon yöntemi ile serum örneklerinde, mikroalbumin düzeyleri immünotürbidimetrik endpoint metodu ile idrar örneklerinde Beckman Coulter AU2700 plus (ABD) otoanalizöründe çalışılmıştır. Serum LDL kolesterol Friedewald formülü ile hesaplandı.

$$\text{LDL-C} = \text{Total kolesterol} - (\text{Ölçülen HDL-C} + \text{TG} / 5)$$

III.2.4.7. eGFR Hesaplanması

MDRD formülü

eGFR= 186 X ([Scre]^{-1.154}) X ([yaş]^{-0.203})X(0.742 kadın ise) X (1.212 siyah ırktan ise)

GFR: ml/dakika/1.73 m² , **[Scr]:** serum kreatinin düzeyi, mg/dl

III.2.5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15. 0 istatistik paket programında değerlendirildi. Kategorik veriler yüzdelerle, normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama ve standart sapma ile tanımlandı. Normal dağılım göstermeyen dağılımlar için ek olarak ortanca da sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Kategorik değişkenler arası ilişkiler ki kare testi ile, normal dağılım gösteren dağılımlar için 2 bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırmasında Student's t testi; normal dağılım göstermeyen dağılımlarda 2 bağımsız grup ortalamasının karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup ortalamasının

karşılaştırmasında Kruskal Wallis varyans analizi, sayısal değişkenler arası ilişkileri değerlendirmesinde Spearman korelasyon katsayısı ve testi kullanıldı. YKL 40, Soluble syndecan 1, Nötrofil syndecan 1, HsCRP gibi biyokimyasal parametrelerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubuna tanı koymadaki değeri, Diyabet komplikasyonu olmayan grup ile karşılaştırıldığında retinopati olgularına tanı koymadaki değeri ve DM komplikasyonu olmayan grup ile karşılaştırıldığında nefropati olgularına tanı koymadaki değeri ROC analizi ile değerlendirildi, eğri altında kalan alan ve istatistiksel anlamlılığı hesaplandı. Optimum kesme noktaları için duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplandı.

IV. BULGULAR

Bu çalışmaya Tip 2 DM tanısı almış 32-83 yaş grubundaki 18 proliferatif DRP, 5 preproliferatif DRP, 9 nonproliferatif DRP ve 20 nefropati komplikasyonları gelişmiş hasta grubu ile komplikasyon gelişmemiş 43 hasta grubu ve 21 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Grup 1, grup 2, grup 3, grup 4 ve grup 5 de yer alan tüm olgular hasta grubu olarak tek bir grupta incelendiğinde ve sağlıklı kontrol grubu olan grup 6 ile kıyaslandığındaki demografik veriler Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışma gruplarındaki cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları içeren demografik veriler Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 1.Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	Hasta Grubu (Grup 1-5) (n=95)	Kontrol Grubu (Grup 6) (n=21)	p Gruplar arası farklılık
Yaş (yıl) (min-maks)	57,93±10,09 (32-83)	44,61±8,32 (28-57)	0,001*
Kadın (%)	% 48	% 76,2	0,019**
Erkek (%)	% 52	% 23,8	

*Student’s t test, **ki kare testi

Hasta grupları (Grup1-5) ve kontrol grubu (Grup 6) yaş ortalamaları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001) fark saptandı. (Tablo 1) Hasta grubunun (Grup1-5) ve kontrol grubunun (Grup 6)

cinsiyetleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,018$) fark saptandı. (Tablo 1) Hem nefropatisi hem de retinopatisi saptanan 5 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=18)	Grup 3 (n=5)	Grup 4 (n=43)	Grup 5 (n=20)	Grup 6 (n=21)	p
Yaş (yıl) (min-maks)	61±7,59 (50-74)	55,61±10,6 (35-79)	60,8±13,25 (44-79)	56,39±8,84 (32-77)	61,5±11,74 (38-83)	44,61±8,32 (28-57)	0,001*
Kadın (%)	22,2	27,8	60	60,5	55	76,2	0,018**
Erkek (%)	77,8	72,2	40	39,5	45	23,8	

*Student's t test, **ki kare testi

BIYOKİMYASAL TESTLERİN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarındaki biyokimyasal test verileri

	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=18)	Grup 3 (n=5)	Grup 4 (n=43)	Grup 5 (n=20)	Grup 6 (n=21)
APG (mg/dL)	149,22±36,33 (81-206)	180,36±75,46 (67-312)	163±66,21 (89-238)	162,34±73,36 (91-376)	163,7±66,05 (91-354)	94,24±22,10 (74-181)
HbA1C (%)	9,03±1,89 (6,8-12,3)	8,73±2,46 (5,4-15,3)	7,96±1,08 (6,1-8,8)	7,9±2,85 (5,5-18,1)	7,78±2,18 (6-12,7)	5,55±1,03 (4,6-9,84)
Trigliserid (mg/dL)	164,55±99,27 (86-399)	213,88±139,96 (67-70)	169,60±132,32 (75-377)	181,39±92,66 (55-482)	199,2±64,91 (96-304)	161,14±66,90 (41-263)
Total-K (mg/dL)	194,77±54,69 (126-281)	206±39,94 (144-335)	205,8±49,43 (154-260)	196,48±43,23 (132-295)	219,25±52,36 (150-341)	183,38±26,32 (127-230)
HDL-K (mg/dL)	49,88±23,2 (28-106)	54,33±17,4 (30-111)	57±12,7 (37-68)	53,3±14,16 (35-99)	54,35±9,53 (36-77)	53,14±11,72 (36-82)
LDL-K (mg/dL)	112±32,7 (68-158)	108,83±25,83 (72-171)	115±42,71 (75-180)	107,62±34,59 (57-193)	124,9±43,43 (84-239)	104,58±21,66 (56-140)
Kreatinin (mg/dL)	1,09±0,31 (0,86-1,87)	1,28±0,82 (0,78-4,44)	1,43±0,66 (0,86-2,30)	0,93±0,20 (0,62-1,62)	1,79±0,99 (0,79-4,74)	0,88±0,17 (0,6-1,19)
Mikroalbumin (µg/creatinin)	9,72±7,02 (2,46-20,78)	567,09±2009,94 (6-8574)	17,72±12,29 (4,3-34,68)	13,37±8,88 (2,16-34,84)	252,61±250,25 (5,58-877,68)	2,67±2,95 (0,1-11,58)
Sistatin C (mg/L)	0,68±0,24 (0,26-1,16)	0,87±0,21 (0,6-1,33)	1,09±0,64 (0,52-1,95)	0,68±0,17 (0,23-1,08)	1,5±0,71 (0,51-3,34)	0,6±0,11 (0,39-0,8)
HsCRP (mg/L)	5,77±5,85 (0,23-20)	6,36±5,92 (0,74-20)	5,23±5,62 (0,61-14,03)	5,76±5,37 (0,14-20)	5,6±5,97 (0,15-20)	1,78±2,07 (0,2-8,17)
Nötrofil (%)	61,75±8,09 (49,6-75,2)	62,65±8,49 (47,2-76)	65,7±8,47 (55,6-75,2)	64,31±7,38 (46,8-82,2)	64,29±8,65 (49,4-78,5)	58,61±8,16 (41,4-73,8)
25 OH VitD (ng/mL)	9,97±5,51 (3-16,42)	7,66±4,37 (3-17,3)	11,95±6,76 (3-18,69)	11,04±10,32 (3-70)	15,07±10,8 (3-46,26)	13,02±9,38 (3-33,37)
Soluble syndecan1 (ng/mL)	19,76±14,66 (5,5-54,8)	54,37±55,02 (8-230,5)	33,3± 24,01 (2,9-56,5)	35,06±65,11 (2,1-432,2)	52±43,35 (4,91-157,6)	33,29±25,08 (1,6-107,6)
Nötrofil syndecan 1 (%)	30,85±5,39 (22,4-37,9)	35,72±7,96 (22,96-56,98)	108,94±6,68 (19,14-37,11)	34,36±8,9 (18,1-53,19)	34,64±6,37 (26,1-50,12)	31,6±4,62 (22,64-40,57)
YKL-40 (ng/mL)	104,2±35,13 (52-170)	113,06±48,87 (32,2-170)	108,94±55,62 (45,9-170)	95,48±45,4 (15,9-170)	124,7±45,85 (35,3-170)	48,83±25,27 (8,2-104,4)
eGFR (ml/dk/1.73 m²)	7,84±18,37 (37,7-92,36)	67,77±18,85 (15,52-85,88)	56,97±30,07 (21,74-86,28)	77,09±14,58 (46,12-105,53)	48,02±26,33 (9,64-98,13)	81,91±15,38 (55,88-115,43)

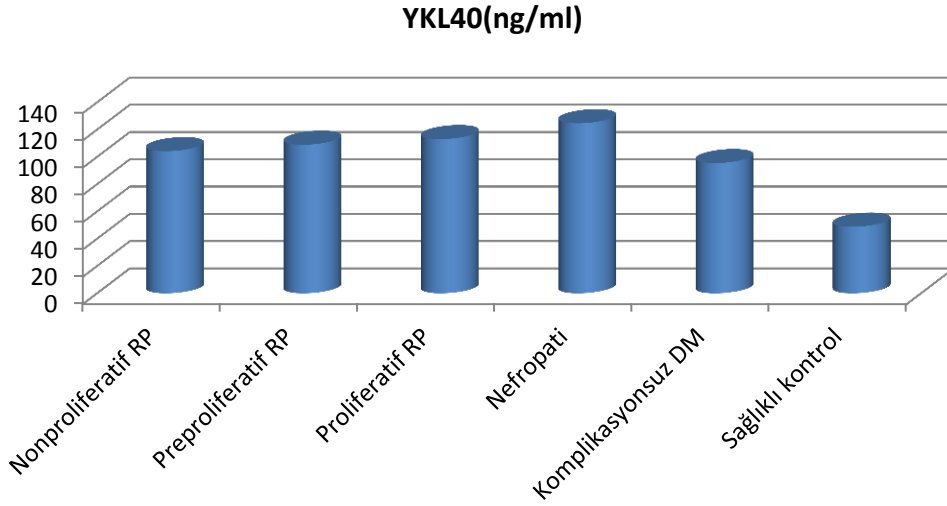
*Ki kare testi **Veriler ortalama ± standard sapma olarak verilmiş ve minimum ve maksimum değerler alt satırlarda sunulmuştur.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal testler yönünden karşılaştırılması

	Hasta grubu (Grup 1,2,3,4,5)	Kontrol grubu (Grup 6)	p =
APG (mg/dL)	165,45±68,41 (67-376)	92,24±22,10 (74-181,1)	0,000*
HbA1C (%)	8,13±2,47 (5,1-18,1)	5,55±1,03 (4,6-9,84)	0,000*
Trigliserid (mg/dL)	205,74±189,59 (44-1770)	131,14±66,9 (41-263)	0,013*
Total kolesterol (mg/dL)	203,71±46,97 (126-341)	183,38±26,92 (127-230)	0,098
HDL-K (mg/dL)	53,31±14,47 (28-111)	53,14±11,72 (36-82)	0,932
LDL-K (mg/dL)	110,83±36,18 (37-239)	104,58±21,66 (56-140)	0,782
Kreatinin (mg/dL)	1,22±0,68 (0,62-4,74)	0,88±0,17 (0,6-1,19)	0,008*
Mikroalbumin (µg/creatinin)	168,46±867,06 (2,16-8574,86)	2,67±2,95 (0,1-11,58)	0,000*
Sistatin C (mg/L)	0,91±0,5 (0,23-3,34)	0,6±0,11 (0,39-0,8)	0,002*
HsCRP (mg/L)	5,74±5,44 (0,14-20)	1,78±2,07 (0,2-8,17)	0,000*
Nötrofil (%)	63,76±7,79 (46,8-82,2)	58,61±8,16 (41,4-73,8)	0,013*
25 OH VitD (ng/mL)	10,97±9,06 (3-70)	13,02±9,38 (3-33,37)	0,425
Soluble Syndecan1 (ng/mL)	39,56±53,53 (2,1-432,2)	33,29±25,08 (1,6-107,6)	0,771
Nötrofil Syndecan1 (%)	34,1±7,82 (18,1-56,98)	31,6±4,62 (22,64-40,57)	0,181
YKL-40 (ng/mL)	106,07±45,61 (15,90-170)	48,83±25,27 (8,2-104,4)	0,000
eGFR (ml/dk/1.73 m²)	67,8±22,39 (9,64-105,53)	81,91±15,38 (55,88-115,43)	0,025

Mann Whitney U testi,

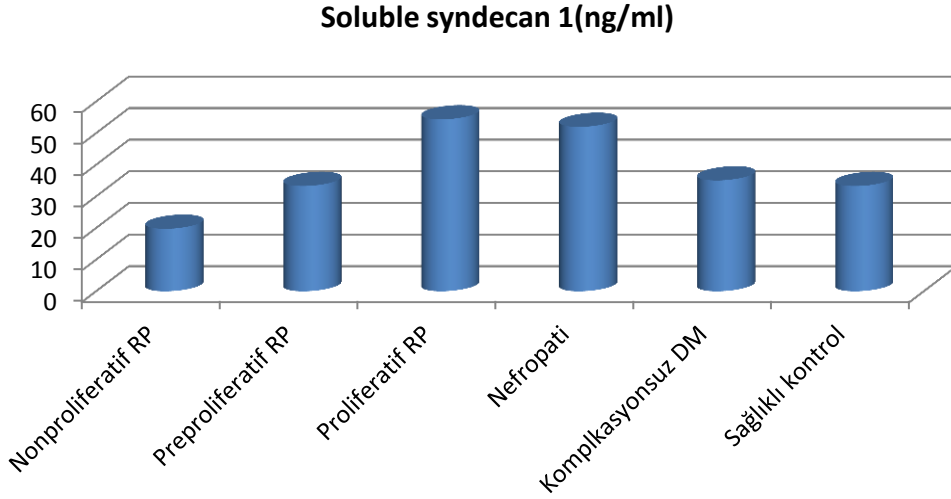
Çalışma grularındaki YKL40 düzeyleri Şekil 1’de gösterilmiştir. YKL-40 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,000$) yüksek saptandı.



Şekil 1. Çalışma gruplarında YKL-40 düzeyleri

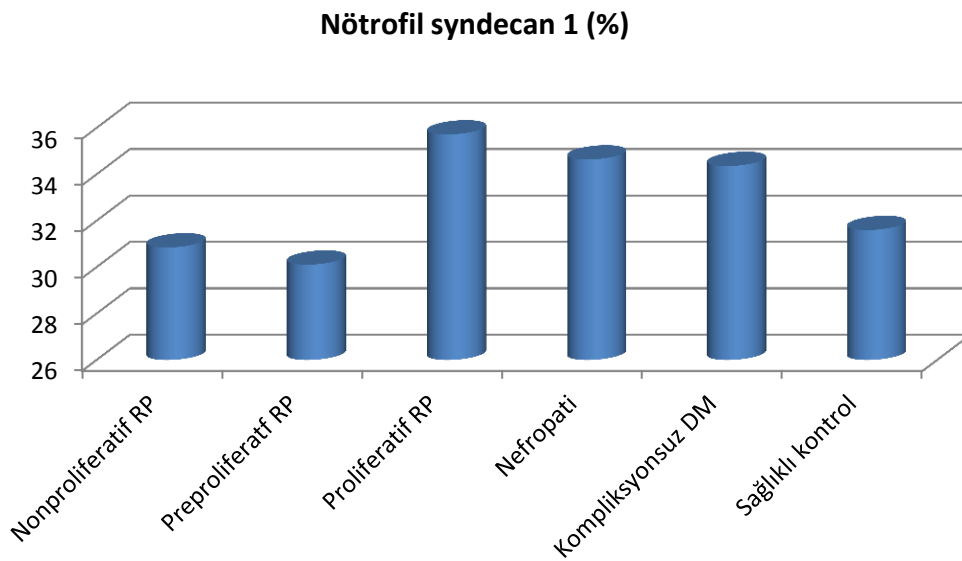
YKL40 düzeyleri nefropati grubunda komplikasyonsuz DM grubuna ($p=0,024$) ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ($0,000$) derecede yüksek, saptandı. Komplikasyonsuz DM grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,000$) yüksek saptandı. Nonproliferatif RP, preproliferatif retinopati ve proliferatif retinopati grupları arasında YKL 40 düzeyleri açısından anlamlı bir fark ($p=0,915$) saptanmadı. Tüm retinopati grupları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında YKL-40 düzeyleri retinopati olgularında kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,000$) yüksek saptanmıştır.

Çalışma gruplarındaki soluble syndecan 1 düzeyleri Şekil 2’de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında soluble syndecan 1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,771$) farklılık saptanmamıştır.



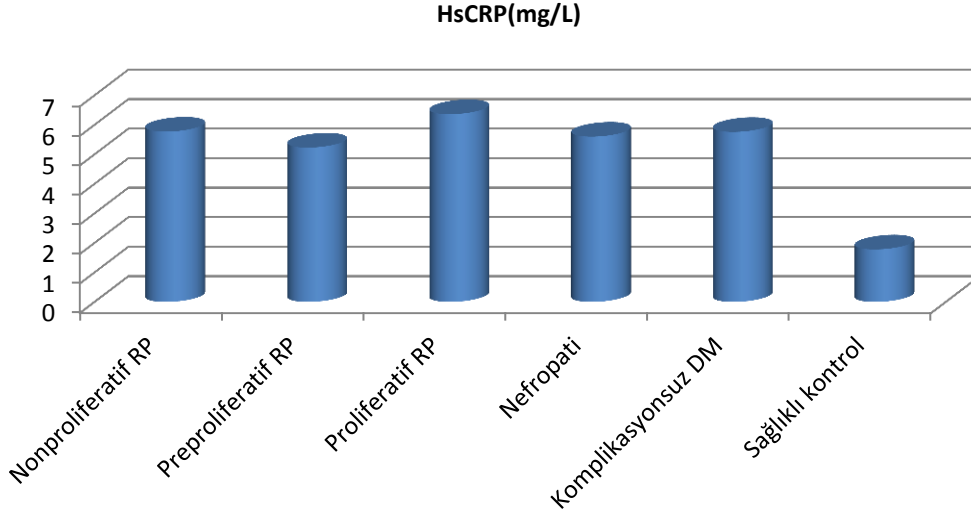
Şekil 2. Çalışma gruplarında soluble syndecan 1 düzeyleri

Çalışma gruplarındaki nötrofil syndecan 1 düzeyleri Şekil 3’te gösterilmiştir. Tüm deneklerde nötrofil syndecan 1 analizi yapıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 3. Çalışma gruplarında nötrofil syndecan 1 düzeyleri

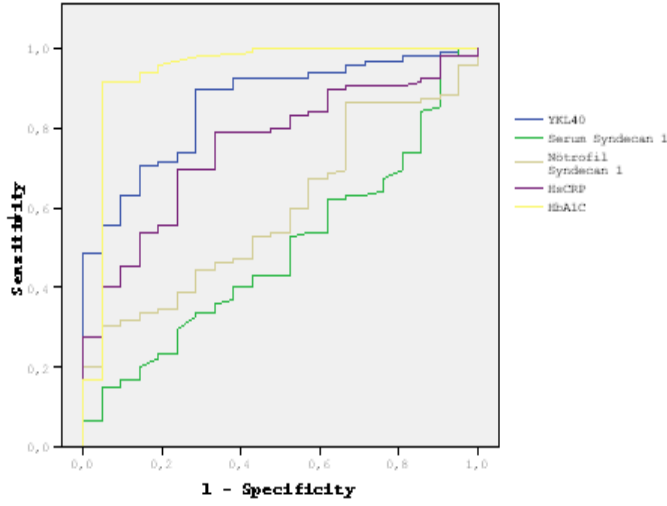
Çalışma gruplarındaki HsCRP düzeyleri Şekil 4'te gösterilmiştir. HsCRP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,000$) derecede yüksek saptandı. Hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.



Şekil 4. Çalışma gruplarında HsCRP düzeyleri

Tüm hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla APG ($p=0,000$), kreatinin ($p=0,008$), trigliserid ($p=0,013$), HbA1C ($p=0,000$), %nötrofil ($p=0,013$), mikroalbumin ($p=0,000$) ve sistatin C ($p=0,002$) düzeyleri anlamlı derecede yüksek, eGFR ($p=0,025$) düzeyleri anlamlı düşük saptandı.

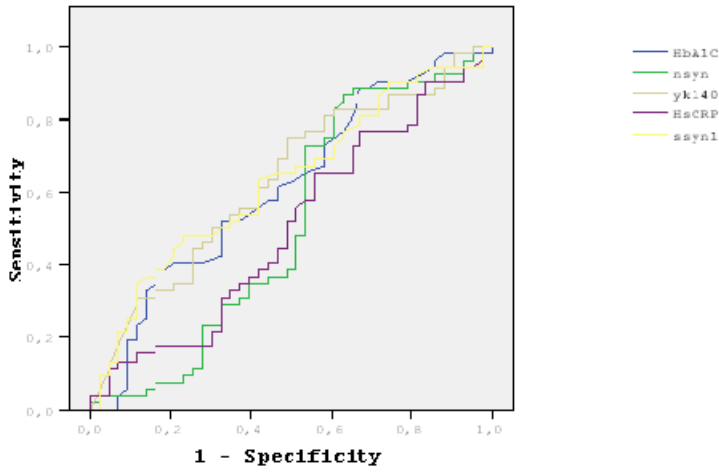
Tüm hasta olgular ile sağlıklı bireyler arasında analiz yapılmıştır.



	Eğri altında kalan alan (%95CI)	P değeri	Asymptotic %95 Confidence Interval (lower/upper)	Kesme değeri	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
YKL-40	0,862	0,001	0,785-0,938	47,15	90,0	66,7
Soluble syndecan 1	0,480	0,771	0,351-0,609	22,4	52	43
Nötrofil syndecan 1	0,593	0,181	0,474-0,712	30,9	59	43
HsCRP	0,758	0,000	0,657-0,860	1,085	80	58

Şekil 5. YKL-40, soluble syndecan 1, nötrofil syndecan 1, HsCRP belirteçlerinin hasta ve sağlıklı bireylerdeki ROC eğrileri (HbA1C AUC.0,944)

Tüm komplikasyonlu Tip 2 DM olguları ile komplikasyonsuz Tip 2 DM olguları arasında analiz yapılmıştır.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ssyn1	,630	,057	,030	,518	,742
HbA1C	,614	,059	,058	,499	,728
nsyn	,512	,063	,843	,388	,636
ykl40	,630	,057	,029	,518	,743
HsCRP	,503	,060	,964	,384	,621

The test result variable(s): ssyn1, HbA1C, nsyn, ykl40, HsCRP has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Şekil 6. YKL-40, soluble syndecan 1, nötrofil syndecan 1, HsCRP belirteçlerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz tip 2 DM olgularındaki ROC eğrileri

Tablo 5. Tüm deneklerde yaş ile biyokimyasal belirteçlerin ilişkisi

	p	r
Yaş-APG	0,001*	0,290
Yaş-Kreatinin	0,006*	0,248
Yaş-TG	0,218	0,113
Yaş-LDL	0,097	0,152
Yaş–Total kolesterol	0,115	0,144
Yaş-HDL	0,301	0,095
Yaş-HbA1C	0,000*	0,324
Yaş-25(OH) Vit D	0,607	0,047
Yaş-eGFR	0,000*	- 0,357
Yaş-% Nötrofil	0,587	0,05
Yaş-Soluble syndecan 1	0,394	0,078
Yaş-Nötrofil syndecan 1	0,655	0,040
Yaş-Mikroalbumin	0,000	0,322
Yaş-YKL-40	0,000	0,381
Yaş-Sistatin C	0,001	0,287

* Spearman korelasyon analizi p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Tüm denekler incelendiğinde yaş arttıkça APG (r=0,290, p=0,001), kreatinin (r=0,248, p=0,006), HbA1C (r=0,324, p=0,000), mikroalbumin (r=0,322, p=0,000), YKL-40 (r=0,381, p=0,000) ve sistatin C (r=0,287, p=0,001) düzeyleri anlamlı olarak artmakta, eGFR düzeyi anlamlı olarak (r= -0,357, p=0,000) azalmaktadır.

Tablo 6. Biyokimyasal veriler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	p	r
APG-HbA1C	0,000*	0,624
APG-Vit D	0,919	0,009
APG-Nötrofil Syn.	0,043*	0,184
APG-Soluble Syn.	0,912	-0,10
APG-YKL-40	0,014*	0,223
APG-HsCRP	0,000*	0,343
HbA1C-Vit D	0,949	-,006
HbA1C-Nötrofil Syn.	0,280	0,099
HbA1C-Soluble Syn.	0,622	-0,045
HbA1C-YKL40	0,002*	0,274
HbA1C-HsCRP	0,000*	0,415
HbA1C-TG	0,01*	0,233
TG-Vit D	0,317	-0,092
TG-Nötrofil Syn.	0,07	0,165
TG-Soluble Syn.	0,196	0,118
TG-YKL40	0,000*	0,317
TG-HsCRP	0,001*	0,286
T.Kolesterol-Vit D	0,193	-0,119
T.Kolesterol-Nötrofil Syn.	0,017*	0,217
T.Kolesterol-Soluble Syn.	0,745	0,030
T.Kolesterol-YKL40	0,014*	0,223
T.Kolesterol-HsCRP	0,057	0,173
T.Kolesterol-LDL K	0,000*	0,785
T.Kolesterol-HDL K	0,000*	0,377
HDL-Vit D	0,984	0,002
HDL-Nötrofil Syn.	0,170	0,126
HDL-Soluble Syn.	0,469	-0,066
HDL-YKL-40	0,970	-0,003
HDL-HsCRP	0,349	-0,086
LDL-Vit D	0,903	0,011
LDL-Nötrofil Syn.	0,624	0,045
LDL-Soluble Syn.	0,798	0,024

LDL-YKL40	0,608	0,047
LDL-HsCRP	0,563	0,053
LDL-HDL	0,023*	0,207
Kreatinin-M.Alb	0,000*	0,329
Kreatinin-eGFR	0,000*	-0,790
M.Alb-eGFR	0,000*	-0,341
M.Alb-Vit D	0,233	-0,109
M.Alb-YKL40	0,000	0,494
Sistatin C-Kreatinin	0,000*	0,639
Sistatin C-M.Alb	0,000*	0,439
Sistatin C-eGFR	0,000*	-0,666
Sistatin C-Vit D	0,514	0,060
Sistatin C-HsCRP	0,025*	0,204
Soluble Syn.-Nötrofil Syn.	0,712	0,034
Soluble Syn.-YKL40	0,001*	0,295
Soluble Syn.-Vit D	0,861	0,016
Soluble Syn.-HsCRP	0,780	-0,026
Soluble Syn.-Sistatin C	0,000*	0,450
Nötrofil Syn.-YKL-40	0,109	0,147
Nötrofil Syn.-HsCRP	0,591	0,049
Nötrofil Syn.-Vit D	0,696	-0,036
Nötrofil Syn.-Sistatin C	0,776	-0,026
YKL40-HsCRP	0,000*	0,414
YKL40-Vit D	0,112	-0,145
YKL40-Sistatin C	0,000*	0,429
YKL40-eGFR	0,000	-0,380
HsCRP-Vit D	0,208	-0,115
Vit D-eGFR	0,059	0,172

*p<0.05 Spearman korelasyon katsayısı

Nötrofil Syn.: Nötrofil Syndecan 1, **Soluble Syn.:** Soluble Syndecan 1, **Vit D:** 25(OH) Vit D,
M.Alb: Mikroalbumin, **T.Kolesterol:** TotalKolesterol

NÖTROFİL SYNDECAN 1, SOLUBLE SYNDECAN 1, YKL-40, HsCRP, 25(OH) VİT D, SİSTATİN C DÜZEYLERİNİN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 7. Tip 2 DM olgularında nefropatisi olan ve olmayan gruplar arasında serum syndecan-1, nötrofil syndecan-1, 25 (OH) Vitamin D ve YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup 5 (Nefropati olan DM) (n=20)	Grup 4 (Komplikasyonsuz DM) (n=43)	p=
Nötrofil Syndecan 1(%)	34,64±6,37	34,36±8,9	0,570*
Soluble Syndecan 1(ng/mL)	52±43,35	35,06±65,11	0,295**
YKL-40 (ng/mL)	124,7±45,85	95,48±45,40	0,024**
HsCRP(mg/L)	5,6±5,97	5,76±5,37	0,916**
25 (OH) Vit D(ng/mL)	15,07±10,8	11,04±10,32	0,112*
Mikroalbumin (µg/creatinin)	252,61±250,25	13,37±8,88	0,000*
Sistatin C(mg/L)	1,5±0,71	0,68±0,17	0,001**
eGFR(ml/dk/1.73 m²)	48,02±26,33	77,09±14,58	0,001**
HbA1C(%)	7,78±2,18	7,9±2,85	0,994*
APG(mg/dL)	163,7±66,05	162,34±73,36	0,842
Kreatinin(mg/dL)	1,79±0,99	0,93±0,20	0,000*
TG(mg/dL)	199,2±64,91	181,39±92,66	0,130
Kolesterol(mg/dL)	219,25±52,36	196,48±43,23	0,101
LDL(mg/dL)	124,9±43,43	107,62±34,59	0,112
HDL(mg/dL)	54,35±9,53	53,3±14,16	0,367
Nötrofil(%)	64,29±8,65	64,31±7,38	0,848

Veriler mean ± standard deviasyon olarak verilmiştir. *Mann whitney u testi, **Student's t testi uygulanmıştır

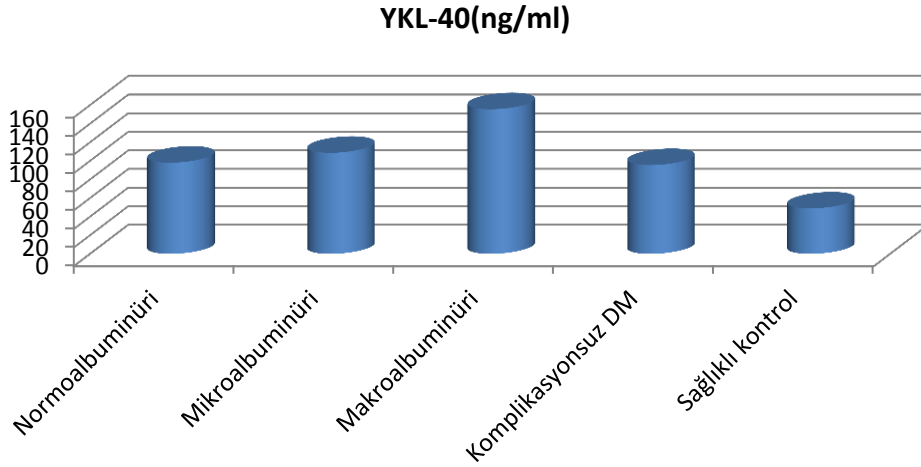
Nefropti grubunda (Grup 5) kreatinin (p=0,000), mikroalbumin (p=0,000), YKL-40 (p=0,024) ve sistatin C (p=0,001) düzeyleri komplikasyonsuz DM grubuna (Grup 4) kıyasla anlamlı derecede yüksek, eGFR düzeyi anlamlı (p=0,001) derecede düşük saptandı.

Tablo 8. Normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik tip 2 DM olgularında biyokimyasal parametrelerin incelenmesi

	Normoalbuminüri (n=69)	Mikroalbuminüri (n=21)	Makroalbuminüri (n=10)	p=
APG (mg/dl)	160,21± 67,28 (67-376)	59,8±12,49 (38-83)	161,6± 58,51 (94-267)	0,532
HbA1C (%)	8,24±2,64 (5,5-18,1)	7,89±2,22 (5,1-12,7)	7,93± 1,79 (5,4-10,8)	0,836
Trigliserid (mg/dl)	177,31± 92 (44-482)	226,28± 120,37 (88-525)	358,7± 515,84 (90-1770)	0,198
Total-Kol (mg/dl)	195,95±42,08 ^l (126-295)	223±51,29 ^l (139-341)	216,7± 59,39 (150-335)	0,092
HDL-K (mg/dl)	53,11±16,41 (28-111)	52,8±7,08 (41-66)	55,7±12,32 (36-77)	0,569
LDL -K (mg/dl)	107,82±33,39 (57-193)	124,76± 43,83 (72-239)	102,3±33,27 (37-171)	0,234
Kreatinin (mg/dl)	1,02±0,29 ^{c, h} (0,62-2)	1,38±0,58 ^h (0,79-2,75)	2,32±1,41 ^c (0,78-4,74)	0,001*
Mikroalbumin (µg/creatinin)	12,54±8,18 ^{d, j} (2,16-33)	101,29±76,39 ^j (30,88-274,13)	1385,34±2532,6 ^d (304,32-8574,86)	0,000*
Sistatin C (mg/L)	0,73±0,25 ^{e, l} (0,23-1,95)	1,14±0,51 ^l (0,51-2,19)	1,65±0,83 ^e (0,55-3,34)	0,000*
HsCRP (mg/L)	8,51±23,79 (0,14-196)	4,89±5,66 ^b (0,15-21)	9,5±7,15 ^b (2,22-24)	0,07
Nötrofil (%)	63,05±7,65 (46,8-82,2)	64,07±8,38 (49,4-78,5)	67,96±6,8 (55,3-76)	0,185
25 OH VitD (ng/ml)	11,18±9,65 (3-70)	10,84± 7,91 (3-27,79)	9,84±7,59 (3-23,15)	0,780
Soluble syndecan1 (ng/mL)	34,91±54,07 ^m (2,1-432,2)	48,5± 40,69 ^m (10,2-157,6)	52,89±42,61 (4,9-141,2)	0,016*
Nötrofil syndecan1 (%)	33,53±7,9 (18,1-56,98)	35,21± 8,29 (49,4-78,5)	35,72±6,25 (29,22-46,66)	0,433
YKL-40 (ng/mL)	98,12± 44,72 ^g (15,9-170)	108,66± 42,91 ^a (32,20-170)	155,53± 20,88 ^{a,g} (120,8-170)	0,001*
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	74,33± 16,39 ^{f, k} (26,64-105,53)	59,58± 25,64 ^k (18,2-104,56)	39,94± 26,02 ^f (9,64-80,91)	0,000*

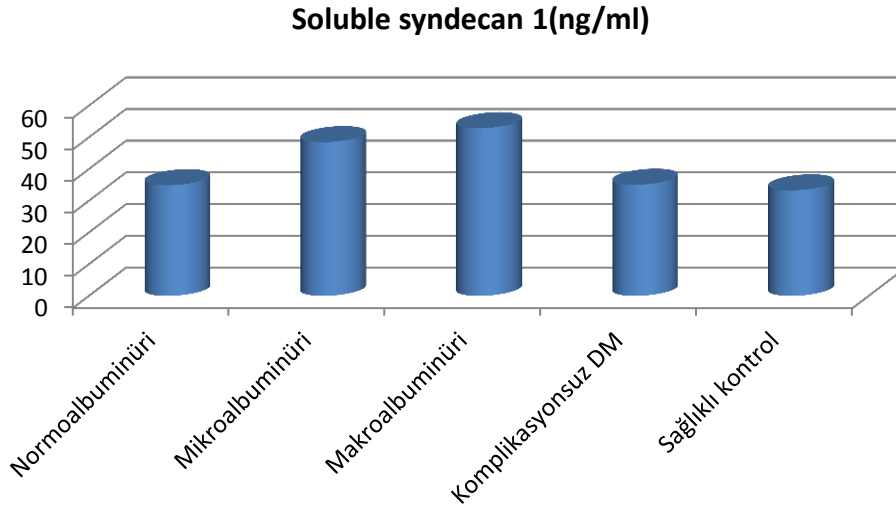
^ap=0.004, ^bp=0.019, ^cp=0.003, ^dp=0.000, ^ep=0.000, ^fp=0.000, ^gp=0.000, ^hp=0.004, ^lp=0.006, ^jp=0.000, ^kp=0.013, ^lp=0.002, ^mp=0.012

Normoalbuminürik, mikroalbuminürik, ve makroalbuminürik nefropatisi olan DM grupları arasında kreatinin ($p=0,001$), mikroalbumin ($p=0,000$), eGFR ($p=0,000$), Sistatin C ($p=0,000$), soluble syndecan 1 ($p= 0,016$), YKL-40 ($p=0,001$) konsantrasyonlarında anlamlı farklılık saptandı.



Şekil 7. Normoalbuminüri (n=69), mikroalbuminüri (n=21) makroalbuminüri (n=10) grupları , komplikasyonsuz DM ve sağlıklı kontrol arasında YKL-40 düzeyleri

Makroalbuminüri grubunda YKL-40 düzeyleri mikroalbuminüri grubu ($p=0,004$), normoalbuminüri grubu ($p=0,000$) ve komplikasyonsuz DM grubuna ($p=0,013$) kıyasla anlamlı yüksek saptandı. Ayrıca normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri gruplarının her birinde YKL-40 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,000$) yüksek saptandı.



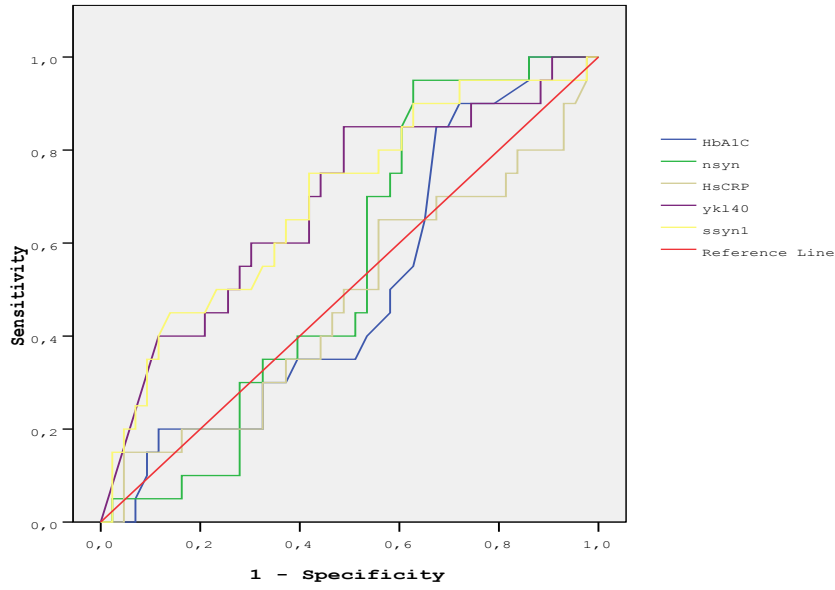
Şekil 8. Normoalbuminüri, mikroalbuminüri makroalbuminüri, komplkasyonsuz DM ve sağlıklı kontrol grupları arasında soluble syndecan 1 düzeyleri

Mikroalbuminüri grubunda soluble syndecan 1 düzeyleri normoalbuminüri grubuna ($p=0,012$) ve komplkasyonsuz DM grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,033$) yüksek saptandı.

Mikroalbuminüri grubunda kreatinin ($p=0,004$), total kolesterol ($p=0,006$) ve sistatin C ($0,002$) düzeyleri normoalbuminüri grubuna kıyasla anlamlı yüksek, eGFR düzeyleri anlamlı ($0,013$) düşük saptandı.

Makroalbuminüri grubunda HsCRP düzeyleri mikroalbuminüri grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,019$) yüksek saptandı. Makroalbuminüri grubunda kreatinin ($p=0,003$), sistatin C ($p=0,000$) düzeyleri normoalbuminüri grubuna kıyasla anlamlı yüksek, eGFR düzeyleri anlamlı ($p=0,000$) düşük saptandı.

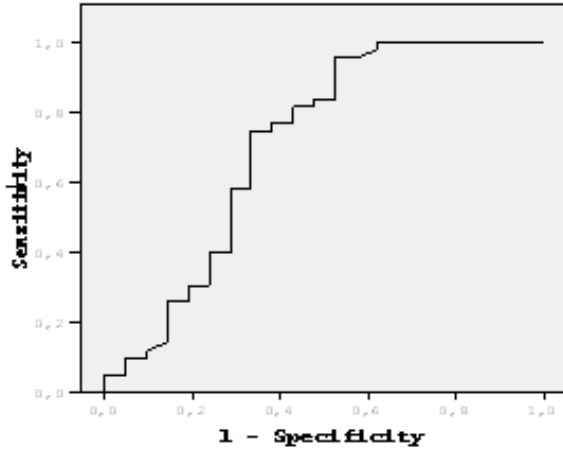
Nefropati olguları ile komplikasyonsuz tip 2 DM olguları arasında analiz yapılmıştır.



	Eğri altında kalan alan (%95CI)	P değeri	Asymptotic %95 Confidence Interval (lower/upper)	Kesme değeri	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
YKL-40	0,685	0,019	0,541-0,829	86,2	85	51,2
Soluble syndecan 1	0,690	0,016	22,45	22,45	75	59
Nötrofil syndecan 1	0,545	0,570	0,403-0,687	30,02	75	42
HsCRP	0,475	0,751	0,316-0,634	3	65	42

Şekil 9. Nefropati olguları ile komplikasyonsuz tip 2 DM olgularında YKL-40, soluble syndecan 1, nötrofil syndecan 1, HsCRP ROC analizleri (HbA1C AUC:0,501)

Makroalbuminüri ile mikroalbuminüri olguları arasında analiz yapılmıştır.



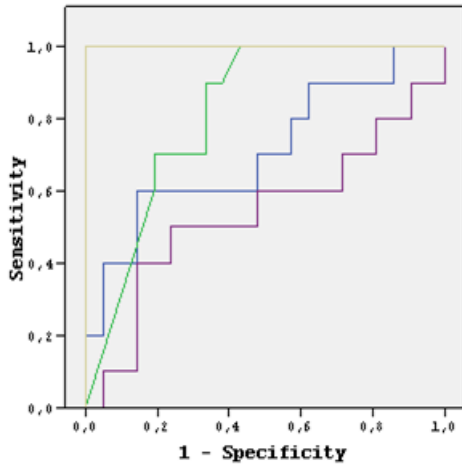
Test Result Variable(s): eGFR

Area

,709

Şekil 10. eGFR ROC eğrisi

Makroalbuminüri ve mikroalbuminüri olguları arasında analiz yapılmıştır.

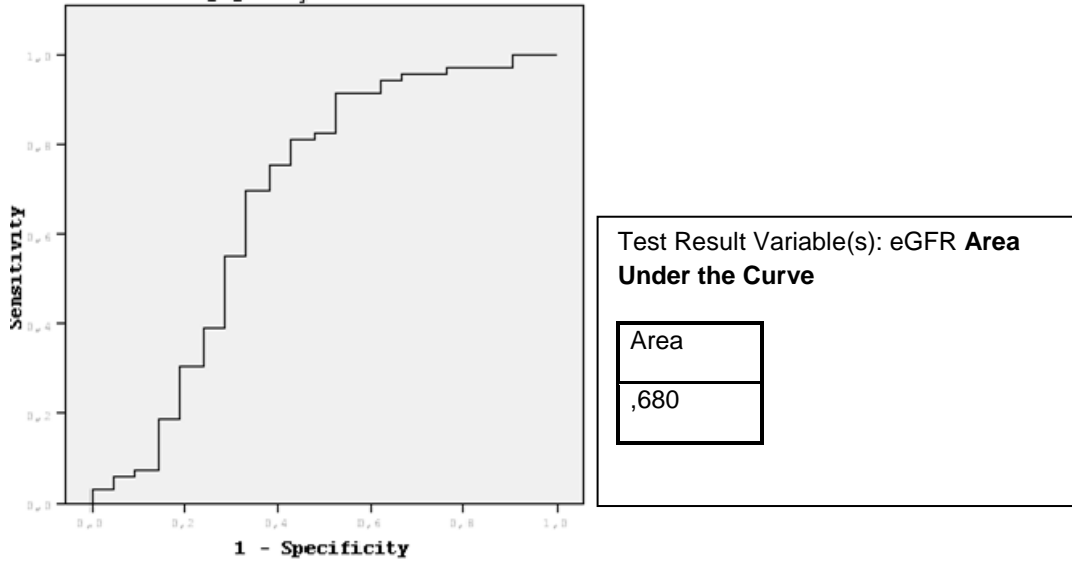


Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area
sysc	,710
ykl40	,817

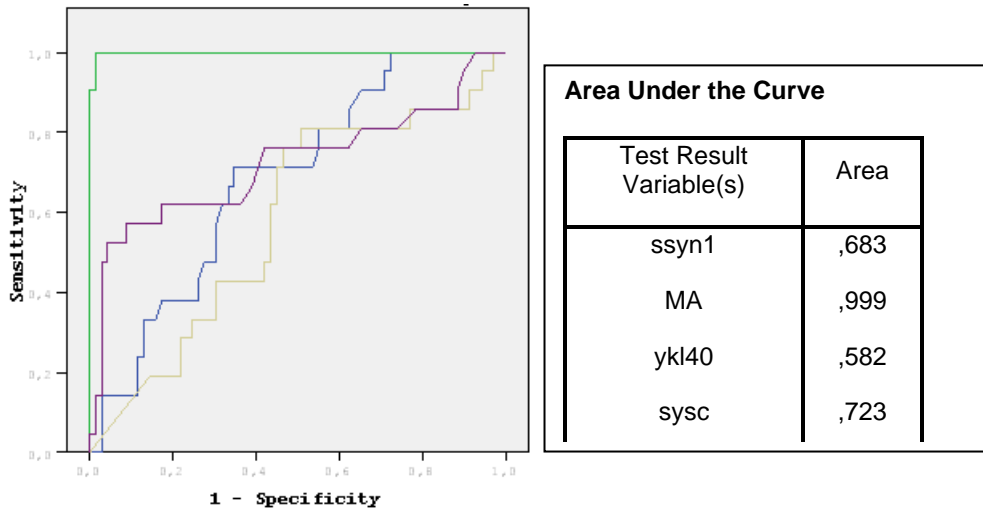
Şekil 11. YKL-40, soluble syndecan 1, sistatin C ve mikroalbuminin ROC eğrileri

Mikroalbuminüri ile normoalbuminüri olguları arasında analiz yapılmıştır.



Şekil 12. Mikroalbuminüri ve normoalbuminüri olgularında eGFR ROC eğrisi

Mikroalbuminüri ile normoalbuminüri olguları arasında analiz yapılmıştır.



Şekil 13. YKL-40, soluble syndecan 1, sistatin C ve mikroalbumin belirteçlerinin normoalbuminüri ve mikroalbuminüri olgularında ROC eğrileri (soluble syndecan 1 p=0,012)

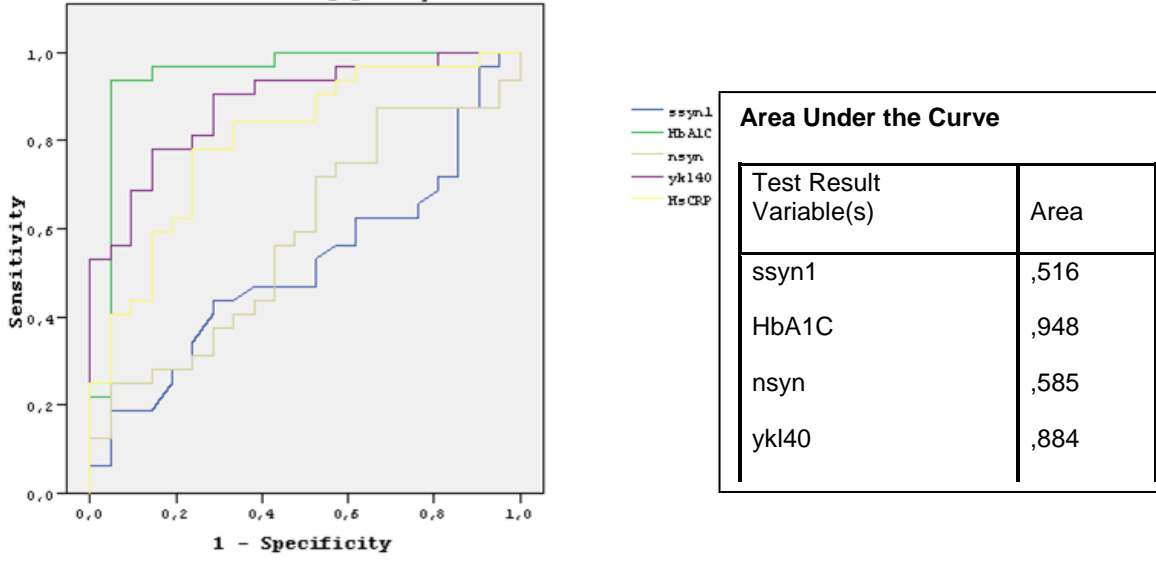
Tablo 9. Preproliferatif, proliferatif ve nonproliferatif retinopati olguları arasında serum YKL-40, HsCRP, 25 OH Vitamin D, soluble Syndecan-1 ve nötrofil Syndecan-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	Nonproliferatif RP Grup 1 (n=9)	Preproliferatif RP Grup 3 (n=5)	Proliferatif RP Grup 2 (n=18)	p=
Nötrofil syndecan 1 (%)	30,85±5,39 (22,4-37,9)	30,11±24,01 (2,9-56,5)	35,72±7,96 (22,96-56,98)	0,285
Soluble syndecan 1 (ng/mL)	19,76±14,66 (5,50-54,8)	33,3±6,68 (19,14-37,11)	54,37±55,02(8- 230,5)	0,114
YKL-40 (ng/mL)	104,2±35,13 (52-170)	108,94±55,62 (45,9-170)	113,06±48,87 (32,2-170)	0,915
HsCRP (mg/L)	5,77±5,85 (0,23-20)	5,23±5,62 (0,61-14,03)	6,36±5,92 (0,74-20)	0,814
25 (OH) Vit D (ng/ml)	9,97±5,51 (3-16,42)	11,95±6,76 (3-18,69)	7,66±4,37 (3-17,3)	0,301

Kruskal wallis testi

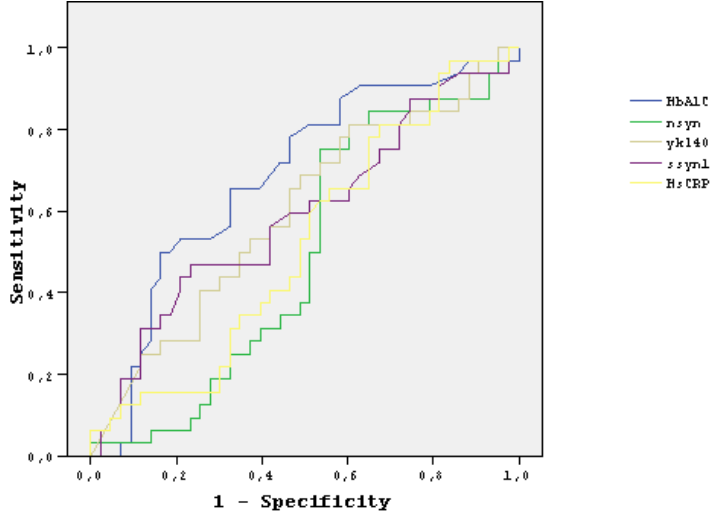
Preproliferatif DRP, proliferatif DRP, nonproliferatif DRP grupları nötrofil syndecan 1, soluble syndecan 1, YKL-40, HsCRP, 25 (OH) Vit D yönünden incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 5). Ayrıca nonproliferatif DRP grubunda YKL-40 ($p=0,000$) ve HsCRP ($p=0,022$) düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Preproliferatif DRP grubunda YKL-40 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,01$) yüksek saptanmıştır. Proliferatif DRP grubunda YKL-40 ($p=0,000$) ve HsCRP ($p=0,000$) düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır.

Tüm retinopati olguları ile sağlıklı bireyler arasında analiz yapılmıştır.



Şekil 14. YKL-40, soluble syndecan 1, nötrofil syndecan 1, HsCRP belirteçlerinin tüm retinopati olguları ve sağlıklı bireylerde olgularında ROC eğrileri

Tüm retinopati olguları ile komplikasyonsuz tip 2 DM olguları arasında analiz yapılmıştır.



	Eğri altında kalan alan (%95CI)	P değeri	Asymptotic %95 Confidence Interval (lower/upper)	Kesme değeri	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
YKL 40	0,596	0,156	0,466-0,727	93,95	56	54
Soluble syndecan 1	0,592	0,174	0,460-0,725	22,05	56	59
Nötrofil syndecan 1	0,491	0,898	0,358-0,624	29,31	78	40
HsCRP	0,520	0,768	0,388-0,652	2,76	65	38

Şekil 15. YKL-40, soluble syndecan 1, nötrofil syndecan 1, HsCRP belirteçlerinin tüm retinopati olguları ve komplikasyonsuz tip 2 DM olgularında ROC eğrileri (HbA1C AUC:0,684)

Tablo 10. Tüm retinopati ve nefropati olguları ile komplikasyon gelişmemiş olgular arasında YKL-40, HsCRP, 25 OH Vitamin D, soluble syndecan-1 ve nötrofil syndecan-1 parametrelerinin karşılaştırılması

	Retinopati+nefropati (Grup 1,2,3,5) (n=52)	Komplikasyonsuz DM (Grup 4) (n=43)	p=
Nötrofil syndecan 1 (%)	33,91±6,97 (19,14-56,98)	34,36±8,9 (18,1-53,19)	0,782**
Soluble syndecan 1 (ng/mL)	42,96±43,12 (2,9-230,5)	35,06±65,11 (2,10-432,20)	0,064*
YKL-40 (ng/mL)	114,07±44,51 (32,2-170)	95,48±45,4 (15,9-170)	0,043**
HsCRP (mg/L)	5,73±5,54 (0,15-20)	5,76±5,37 (0,14-20)	0,973**
25 (OH) Vit D (ng/mL)	10,92±8,07 (3-46,26)	11,04±10,32 (3-70)	0,958*

*Mann Whitney u testi, **Student's t testi

Tüm komplikasyon grupları (Grup 1,2,3,5) ile komplikasyonsuz DM grubu karşılaştırıldığında komplikasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı (p=0,043) derecede yüksek saptandı.

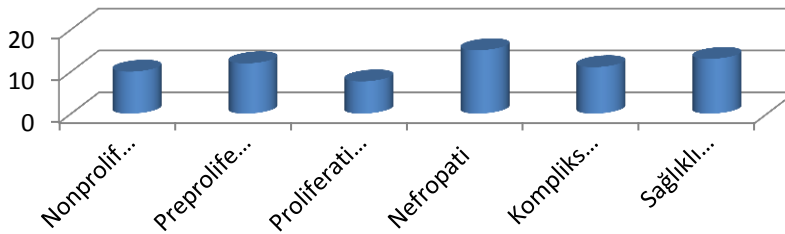
Tablo 11. Tüm retinopati grupları ile nefropati grubu arasında nötrofil syndecan-1, soluble syndecan-1, YKL-40, HsCRP, 25 (OH) Vit D düzeylerini karşılaştırılması

	Retinopati Grubu (Grup 1-2-3)	Nefropati Grubu (Grup 5)	p*
Nötrofil syndecan 1 (%)	33,47±7,4 (19,14-56,98)	34,64±6,37 (26,10-50,12)	0,564**
Soluble syndecan 1 (ng/mL)	41,35±45,10 (2,9-230,5)	52±43,35 (4,91-157,6)	0,188*
YKL-40 (ng/mL)	109,92±45,2 (32,2-170)	124,7±45,85 (35,3-170)	0,260**
HsCRP (mg/L)	6,02±5,69 (0,23-20)	5,60±5,97 (0,15-20)	0,801**
25 (OH) Vit D (ng/mL)	8,98±5,19 (3-18,69)	15,07±10,80 (3-46,26)	0,030*

**Student's t testi

Nefropati olan DM ve retinopati olan DM olguları 25 (OH) Vit D düzeyleri açısından kıyaslandığında, nefropati olan olgularda Vit D düzeylerinin anlamlı yüksek (15,07±10,80 ile 8,98±5,19 ng/ml, p=0,03) olduğu gözlenmiştir. Ayrıca proliferatif DRP olgularında 25 (OH) Vit D düzeyleri nefropati olgularına kıyasla anlamlı (p=0,014) derecede düşük saptandı.

25 (OH) Vit D



Şekil 16. Gruplar arasında 25(OH) Vit D düzeylerinin dağılımı

Tablo 12. 25(OH) Vit D düzeyine göre biyokimyasal parametrelerin ilişkisi

	25 (OH) Vit D<20 (n=92)	25 (OH) Vit D>20 (n=8)	p=
APG (mg/dL)	165,08±66,65 (67-373)	149,09±84,56 (87-376)	0,839
Kreatinin (mg/dL)	1,21±0,69 (0,62-4,74)	1,24±0,52 (0,7-2,10)	0,108
HbA1C (%)	8,12±2,5 (5,1-18,1)	7,93±2,27 (5,3-12)	0,809
TG (mg/dL)	207,26±196,24 (44-1770)	170,27±73,69 (84-304)	0,722
Total kolesterol (mg/dL)	201,78±45,51 (126-341)	213,09± 56,36 (151-340)	0,253
LDL (mg/dL)	108,94±38,92 (37-239)	122,9±42,98 (81-225)	0,129
HDL (mg/dL)	53,11± 14,68 (28-111)	55,9±10,79 (39-77)	0,488
Nötrofil (%)	63,64± 7,84 (46,8-82,2)	63,25±8,1 (49,3-78,5)	0,708
Mikroalbumin (µg/creatinin)	168,94±902,65 (2,16-8574,86)	118,85±184 (0,3-600)	0,041*
Soluble syndecan 1 (ng/mL)	39,76±55,48 (2,1-432,2)	41,58±29,28 (7-107,6)	0,405
Nötrofil syndecan 1 (%)	34,25± 8,01 (18,1-56,98)	33,19±4,77 (28-41,33)	0,446
YKL-40 (ng/mL)	107,12± 45,46 (15,9-170)	88,64±43,85 (35,3-170)	0,452
HsCRP (mg/L)	8,13± 20,82 (0,14-196)	3,91±5,28 (0,15-17,07)	0,211
Sistatin C (mg/L)	0,88 ±0,48 (0,23-3,34)	1,05±0,58 (0,39-1,98)	0,108
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	68,85 ±22,18 (9,64-105,53)	64,45±24,3 (26,64-92,34)	0,121

Kruskal Wallis testi

25 (OH) Vit D düzeyi referans sınır değeri olan 20 ng/ml eşik değer olarak alındığında, 25 (OH) Vit D düzeyi <20 ng/ml olan DM olgularda mikroalbumin düzeyleri 25 (OH) Vit D düzeyi >20 ng/ml DM olgularına göre anlamlı (p=0,041) yüksek saptandı.

V. TARTIŞMA

Tip 2 DM ülkemizde ve dünyada sıklığı artmakta olan, kronik bir endokrin metabolizma hastalığıdır. Endotelyal disfonksiyon ve kronik inflamasyon nedeniyle tip 2 DM; retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara neden olmakta ve bu durum bireyin yaşam kalitesinin düşmesine ve ekonomik yükün artmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle bu komplikasyonların erken tespit edilmesi ve/veya komplikasyon sürecinin gelişebileceğinin önceden tahmin edilmesi oldukça önem taşımaktadır. Biz bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile DM komplikasyonlarından preproliferatif DRP, proliferatif DRP, nonproliferatif DRP ve nefropati komplikasyonu gelişmiş hasta grupları ile komplikasyon gelişmemiş tip 2 DM grupları arasında soluble syndecan 1, nötrofil syndecan 1, YKL-40, HsCRP, ve 25(OH) Vit D düzeylerini incelemeyi amaçladık. Ayrıca, biyokimyasal testlerin birbirleri ile olan korelasyonları ve bu parametrelerin komplikasyon belirteci olma olasılıkları da incelenmiştir.

YKL-40

Tetsuyuki ve ark. (74) 180 tip 2 DM olgusunda yaptıkları çalışmada YKL-40'ın endotelyal disfonksiyon ve albuminüri ile ilgili belirteç olma olasılığını incelemişlerdir. YKL-40 düzeyleri ile (log) üriner albumin kreatinin oranı arasında kuvvetli ilişki ($p<0.001, r=0.33$) bulmuşlardır.

Johanna ve ark.(75) 106 normoalbuminürik (NA), 64 mikroalbuminürik (MA) ve 34 makroalbuminürik (DN) tip 2 DM hastasında YKL-40 düzeyini incelemişlerdir. YKL-40 düzeyinin albuminüri arttıkça (NA: 87 ± 57 ; MA 119 ± 68 ; DN: 157 ± 75 ng/ml) anlamlı ($p:0.001$) bir şekilde yükseldiğini saptamışlardır. DN olgularında YKL-40 seviyesini MA ve NA olgularına kıyasla anlamlı yüksek ($p<0.001$) saptamışlardır. Ayrıca DN olgularında serum YKL-40 seviyesini MA olgularına göre anlamlı ($p:0.013$)

yüksek ve MA olgularında NA olgularına göre anlamlı yüksek ($p:0.001$) saptamışlardır

J.H.Lee ve ark.(76) 75 tip 2 DM ve 22 kontrol grubunda serum ve idrar YKL-40 düzeyini incelemişlerdir. YKL-40 düzeylerini NA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p<0.05$), MA ve DN olgularında kontrol ve NA diyabetik gruba göre anlamlı yüksek ($p<0.01, p<0.05$) olarak saptamışlardır. YKL-40 ile albuminüri arasında korelasyon ($r=0.359$; $P=0.001$) saptamışlardır. Ancak idrar YKL-40 DN grubunda d kontrol ve NA grubuna kıyasla anlamlı yüksek ($p<0.01, p<0.05$) MA grubuna göre anlamlı yüksek ($p<0.05$) saptamışlardır. İdrar YKL-40 ile albuminüri arasında anlamlı korelasyon ($r=0.128$, $P=0.241$) saptamışlardır.

Rondbjerg ve ark.(77) 49 NA (U alb/cre <2.5 mg/mmol), 35 MA (U Alb/cre:2.5-25mg/mmol), 21 DN (U alb/cre >25 mg/mmol) tip 2 DM olgusunda serum YKL-40 düzeyini incelemişlerdir. Serum YKL-40 düzeylerini DN grubunda($p<0.001$) NA ve MA gruplarında($p<0.01$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptamışlardır. Albuminüri ile YKL-40 arasında korelasyon ($r:0.32, p:0.006$) saptamışlardır. YKL-40 ile U Alb/Cre oranı arasında tüm gruplarda korelasyon ($r:0.41, p<0.001$) saptamışlardır. YKL-40 ve HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid arasında anlamlı pozitif korelasyon ($0.001<p<0.047$) saptamışlardır. UACR YKL-40 ve HbA1c arasında anlamlı ilişki ($0.001<p>0.02$) bulunmuştur. Bu çalışma grubunda albuminürisi olanlar içinde retinopatisi de olanlarda YKL-40 daha yüksek ($p:0.01$) saptanmıştır.

Persson ve ark.(78) 1987'den beri <66 yaş olan 363 tip 2 DM olan olguları çalışmaya dâhil etmişler ve 2010 yılında 2004'e kadar ölen olguları rapor etmişler. YKL-40'ın mortalite için bir belirteç olma olasılığını incelemişler. 177 NA 71 MA ve 42 DN olgusunda serum YKL-40 düzeyini incelemişler ve albuminüri ile YKL-40 arasında anlamlı ($p<0.01$) pozitif korelasyon saptamışlardır. Olguların bazal değerlerine bakıldığında YKL-40 ile yaş ($r = 0.198$, $p < 0.001$), kolesterol ($r = 0.209$, $p < 0.001$), UAER ($r = 0.234$, $p < 0.001$) ve eGFR ($r = 0.181$, $p = 0.002$) arasında anlamlı korelasyon saptamışlar ancak HbA1C ile anlamlı ($p = 0.06$) korelasyon saptamamışlardır. 17 yıl sonra (2004) olguların 189'u ölmüştür. YKL-40'ın mortalite ile ilişkili olduğunu sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda YKL-40 düzeyleri hasta grubunda (Grup 1-5) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,000$) yüksek saptandı. Nefropati grubunda komplikasyonsuz DM grubu ($p=0,024$) ve sağlıklı kontrol grubuna ($p=0,00$) kıyasla anlamlı yüksek saptandı. Tüm komplikasyon gruplarında (Grup 1,2,3,5)

komplikasyonsuz DM grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,043$) yüksek saptandı. Komplikasyonsuz DM grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptandı. Tüm retinopati gruplarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,000$) yüksek saptandı. Ancak retinopati evrelerini gösteren gruplar arasında anlamlı ($p=0,915$) farklılık saptanmadı.

Literatür ile uyumlu olarak YKL-40 ile mikroalbumin arasında anlamlı ($p=0,000$, $r=0,494$) pozitif korelasyon gözlemlendi. Persson ve ark.(78) ile uyumlu olarak YKL-40 ile yaş arasında anlamlı ($p=0,000$, $r=0,381$) pozitif korelasyon saptandı ayrıca Persson ve ark. aksine HbA1C ($p=0,002$, $r=0,274$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı, eGFR ile anlamlı ($p=0,000$, $r=-0,380$) negatif korelasyon saptanmıştır. YKL-40 ile total kolesterol ($p=0,014$, $r=0,223$), trigliserid ($p=0,000$, $r=0,317$) arasında Rondbjerg ve ark.(77) ile uyumlu olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca YKL-40 düzeyi ile APG ($p=0,014$, $r=0,223$) ve sistatin C ($p=0,000$, $r=0,429$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tip 2 DM olguları NA ($n=69$), MA ($n=21$)ve DN ($n=10$) olarak gruplandırıldı ve biyokimyasal belirteçler incelendi. Gruplar arasında YKL-40 düzeyleri için anlamlı ($p=0,001$) farklılık saptandı. Literatür ile uyumlu olarak albuminüri derecesi arttıkça (NA: $98,12\pm44,72$, MA: $108,66\pm42,91$, DN: $155,53\pm20,88$) YKL-40 düzeylerinin arttığı gözlemlendi. YKL-40 düzeyleri DN grubunda YKL-40 düzeyleri MA grubuna($p=0,004$) ve NA grubuna ($p=0,000$) kıyasla anlamlı yüksek saptandı. Ayrıca MA grubunda YKL-40 düzeyleri NA grubuna kıyasla yüksek ($p=0,253$) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. NA, MA ve DN gruplarında YKL-40 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,000$) yüksek saptandı. DN grubunda komplikasyonsuz DM grubuna kıyasla YKL-40 düzeyleri anlamlı yüksek saptandı.

YKL-40 düzeyleri ile soluble syndecan 1 ($p=0,001$, $r=0,295$) ve HsCRP ($p=0,000$, $r=0,414$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak YKL-40 düzeyleri tüm diyabetik olgularda sağlıklı olgulara kıyasla anlamlı yüksek saptanmış olup, ayrıca komplikasyonlu olgularda komplikasyonsuz olgulara kıyasla da anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda tüm komplikasyonlu diyabet olguları (Grup 1,2,3,5) ile komplikasyonsuz diyabet olguları (Grup 4) arasında ROC analizi yapıldığında YKL-40 ($AUC=0,630$, $p=0,029$)_ve soluble syndecan 1'in ($AUC=0,630$ $p=0,030$) AUC değerinin anlamlı yüksek olduğu gözlemlenmiştir. YKL-40 ve soluble syndecan 1'in diyabetik olgularda komplikasyonun erken bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Soluble syndecan 1

Svenneving K. ve ark.(79) 17 MA, 12 NA tip 1 DM ve 24 sağlıklı kontrol olgularında soluble syndecan 1'i analiz etmişlerdir. MA olgularda soluble syndecan 1 düzeylerini NA ve sağlıklı olgulara göre anlamlı derecede yüksek ($p<0,0001$) saptamışlardır. Ancak soluble syndecan 1 ile yaş ve HbA1C arasında korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da soluble syndecan 1 düzeyleri ile yaş ve HbA1C arasında korelasyon saptanmamıştır.

Wang J.B. ve ark.(80) 41 tip 2 DM olgusunda total kolesterol ($p=0,03$) ve serum soluble syndecan 1 düzeylerini sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı ($p:0,005$) yüksek, HDL kolesterol düzeylerini anlamlı ($p<0,0001$) düşük bulmuşlardır. Ayrıca Syndecan-1 ile kolesterol, LDL-kolesterol, HDL kolesterol ve TG arasında korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında soluble syndecan 1 düzeyleri açısından anlamlı ($p=0,771$) fark saptanmamıştır. Tüm olgularda korelasyon analizi yapıldığında soluble syndecan 1 ile sistatin C arasında istatistiksel anlamlı ($p=0,000$, $r=0,450$) pozitif korelasyon saptanmıştır. Wang J.B ve ark.(80) ile uyumlu olarak soluble syndecan 1 ile total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak NA, MA ve DN grupları arasında soluble syndecan 1 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı ($p=0,016$) fark saptandı. Soluble syndecan 1 düzeyleri MA grubunda NA grubuna ($p=0,012$) ve sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı ($p=0,033$) yüksek saptandı.

Soluble syndecan 1 hasta ve sağlıklı gruplar arasında fark saptanmamıştır ancak komplikasyonlu ve komplikasyonsuz tip 2 DM olguları arasında belirtecinin ROC analizi AUC değeri anlamlı ($AUC =0,630$ $p=0,030$) saptandığından belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Nötrofil syndecan 1

Wang J.B ve ark.(81) 24 sağlıklı kontrol ve 29 komplikasyonsuz tip 2 DM olgularında nötrofil syndecan 1'i analiz etmişlerdir. Diyabetik olgularda nötrofil syndecan 1 sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek ($p:0.001$) bulmuşlardır. Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamış, nötrofil

syndecan 1 ile APG ($p=0,043$, $r=0,184$) ve total kolesterol ($p=0,017$, $r=0,217$) anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Nötrofil syndecan 1 belirtecinin tüm hasta olgular ile sağlıklı bireyler arasında ($AUC=0,594$ $p>0,05$), ve komplikasyonlu ve komplikasyonsuz tip 2 DM olguları arasında ($AUC:0,512$ $p>0,05$) yapılan ROC analizi AUC değerleri orta düzeyde saptandığından belirteç olarak kullanılmasının uygun olmadığını düşünmekteyiz.

HsCRP

Jung Re Yu ve ark.(82) 160 sağlıklı kontrol ve 276 tip 2 DM olgusunda yaptığı çalışmada HsCRP düzeylerini tüm tip 2 DM olgularında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p<0.01$) yüksek saptamışlardır. Bizim çalışmamızda Jung ve ark.(82) benzer şekilde HsCRP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,000$) yüksek saptandı.

Shokoufeh ve ark.(83) kalsitriolün tip 2 DM olgularında albuminüri üzerine etkisini incelediği bir çalışmada 119 tip 2 DM hastasının bazal ve 8 hafta kalsitriol tedavisinden sonraki değerlerini karşılaştırmışlardır. Hasta grubunu 25(OH)D3 düzeyi normal ve yetersiz (25(OH) Vit D<15 ng/ml) olarak gruplandırdıklarında HsCRP düzeylerini vitamin D yetersizliği olan hasta grubunda vitamin D yetersizliği olmayan hasta grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,009$) yüksek saptamışlardır. Bu bulguların aksine bizim çalışmamızda vitamin D yetersizliği (25 (OH) Vit D<20ng/ml) olan ve yetersizliği olmayan gruplar arasında HsCRP açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçların farklı olmasında vitamin D yetersizliği için cut off değerinin laboratuvarımızda 20ng/ml alınmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda HsCRP ile APG ($p=0,000$, $r=0,343$), HbA1C ($p=0,000$, $r=0,415$), TG ($p=0,001$, $r=0,286$), total kolesterol ($p=0,057$, $r=0,173$) ve sistatin C ($p=0,025$, $r=0,204$) arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Ayrıca HsCRP düzeyleri makroalbuminüri grubunda mikroalbuminüri grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,019$) yüksek, nonproliferatif DRP ve proliferatif DRP grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,022$, $p=0,000$) yüksek saptandı.

HsCRP belirtecinin tüm komplikasyonlu diyabetik olgular ile komplikasyonsuz diyabetik olgular arasında ROC analizi AUC değeri ($AUC=0,503$ $p=0,973$) orta düzeyde saptanmıştır HsCRP' nin hasta ve sağlıklı kontrol grubunda ($p=0,000$) farklı saptanmış ve nefropati evreleri arasında da sınırda ($p=0,07$) farklılık saptanmıştır. Bu

nedenlerle HsCRP' nin DM komplikasyon belirteci olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

D vitamini

Pittas ve ark.(84) yaptığı çalışmada Tip 2 DM tanısını yeni almış 608 kadın hastanın Vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Anderson ve ark.(85) 41504 hastanın kayıtlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada ise düşük D Vitamini düzeylerinin kardiyometabolik olaylarla ilişkili olduğu ve tip 2 DM riskinin arttığı gösterilmiştir(85).

Shoaib ve ark.(86) yaptığı metaanalizde 9841 olguda düşük 25 (OH) Vit D düzeyinin Tip 2 DM riski ile ilişkisini incelemişler ve düşük vitamin D düzeylerinin Tip 2 DM riski ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Vasant ve ark.(87) Vit D ve hiperglisemi arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere 1221 olguda yaptığı çalışmada hiperglisemi ile düşük vitamin D düzeyleri arasında kuvvetli ilişki bulmuştur.

Avustralya'da yapılan başka bir çalışmada ise başlangıçta diyabetik olmayan 5200 vaka 5 yıl izlenmiş ve diyabet gelişen 199 hastanın Vitamin D düzeyinin gelişmeyenlere göre düşük olduğu saptanmıştır(88).

Bu bulguların tersine Norveç'te katılımcıların 11 yıl izlendiği bir çalışmada 25(OH)D3 düzeyleri ile Tip 2 DM arasında beden kitle indeksine göre düzeltme yapıldıktan sonra anlamlı bir ilişki gösterilememiştir(89).

Tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransının önlenmesinde ve tedavisinde Vitamin D'nin yeri hayvan ve insan çalışmalarıyla ortaya konulmaya çalışılmıştır(90).

Deneysel hayvan modellerinde Vitamin D eksikliğinin insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu ve Vitamin D replasmanının insülin sekresyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Obez Tip 2 DM için hayvan modeli olan ob/ob farelerde 1,25-(OH)D3 tedavisi ile hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hormonlara yağ dokusu yanıtlarında iyileşme gösterilmiştir. Diyete bağlı diyabet gelişen spontan hipertansif farelerde ve Wistar farelerde 1,25(OH) vitamin D3 glukoz intoleransında düzelmeye yol açmıştır. Streptozotosin ile diyabet yapılmış farelerde balık karaciğeri ile beslenme sonucunda kan şekeri düzeylerinde, kardiyovasküler ve metabolik anormalliklerde iyileşme gösterilmiştir(91).

Pittra ve ark.(92) yaptıkları prospektif bir çalışmada diyabet öyküsü bulunmayan 83779 kadının 20 yıllık izlemi sonucunda; >800 IU/gün Vitamin D ve >1200 mg/gün kalsiyum alanların, <400 IU/gün Vitamin D ve <600 mg/gün kalsiyum alanlara göre diyabet insidanslarının daha düşük olduğu görülmüştür . Bununla birlikte sağlıklı postmenopozal 33951 kadının 7 yıl takip edildikleri başka bir çalışmada ise >400 IU/gün Vitamin D ve >1000 mg/gün kalsiyum kullanımı ile diyabet sıklığında azalma gösterilememiştir.

Tip 2 DM riski taşıyan bireylerin dâhil edildiği 3 çalışmada ise 16 hafta boyunca haftada iki gün 2000 IU Vitamin D3 ve kalsiyum, 6 hafta boyunca on beş günde bir 120.000 IU Vitamin D3 veya 3 yıl boyunca 700 IU/gün Vitamin D3 ve 500 mg/gün kalsiyum alımı ile insülin duyarlılığında ve insülin sekresyonunda iyileşme saptanmıştır(94-96).

Tip 2 DM veya bozulmuş glukoz toleransı geliştikten sonra Vitamin D verilmesinin yararı yararlı bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(90).

Asya kökenli 28 tip 2 diyabetik kadın hastada 4 haftalık Vitamin D replasmanı ile insülin sekresyonu, insülin sensitivitesi ve glukoz intoleransında düzelmeye görülmemiştir(97).

1,25(OH) Vitamin D'nin 4 gün 1 mcg/gün dozunda verildiği bir çalışmada replasman ile diyabetik hastaların glisemi düzeylerinde düzelmeye görülmemiştir(98).

Bunun tersine Vitamin D tedavisi ile glukoz homeostazında ve insülin direncinde düzelmeye sağlandığını gösterir çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Tip 2 diyabetik 17 hastaya bir ay boyunca günlük 1332 IU kolekalsiferol verilmesi ile birinci faz insülin yanıtında artma ve insülin direncinde düzelmeye saptanmıştır(99). Başka bir çalışmada ise Vitamin D açısından zenginleştirilmiş yoğurt verilen 90 tip 2 DM'lu hastanın glisemi düzeylerinde iyileşme gösterilmiştir(100).

Tip 2 DM, mortalite ve Vitamin D ilişkisi ile ilgili olarak, 2010 yılında yapılan gözlemsel bir çalışmada, ciddi Vitamin D eksikliğinin tüm sebeplere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır(101). Bu ilişkinin mikroalbuminüri ve konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Öte yandan aynı yıl yapılan bir metaanalizde, Vitamin D'nin Tip 2 DM'lu hastalardaki kardiyometabolik etkilerinin net olmadığı, Vitamin D replasmanının verilen dozlarda yararlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır(102).

Keskin ve ark. (103) 50 Tip 2 DM hastasında 25(OH) D3 ve HbA1c ve BMI incelemişler, HbA1C ve BMI ile 25(OH)D3 arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamamışlardır.

Hakkı Yılmaz ve ark.(104). 25 (OH) Vit D düzeyinin tip 2 DM hastalarında glisemik regülasyon ve kardiyak komplikasyonlar için belirteç olma olasılığını incelemek amacıyla 171 Tip 2 DM hasta grubunda 25 (OH) vitamin D düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. 25 (OH) Vit D düzeyi ile yaş, cinsiyet, BMI, HDL, LDL ve kreatinin arasında ilişki bulunamamış ancak APG ve HbA1C arasında ters korelasyon saptanmış. ($p=0,001$, 0.026) HDL düşüklüğü ile pozitif korelasyon ($p=0.046$) gözlemişlerdir.

Breslavsky ve ark.(105) 24 tip 2 diyabetik hastada 25 (OH) Vitamin D suplementasyonunun glukoz homeostazının üzerine etkisini incelemişler, bazal Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ($p:0,423$) farklılık saptamamışlardır. 12 haftalık Vit D suplementasyonu sonrası açlık kan glukozu, HbA1C, total kolesterol, TG, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamışlardır.

Bhattoa ve ark.(106) 50 yaş üzeri tip 2 DM olgularında 10 yıl süre ile osteoporotik kırık olma riskini değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada 68 tip 2 DM ve 68 sağlıklı kontrol grubunda 25 (OH) Vit D düzeylerini incelemişlerdir. 25(OH) Vit D düzeylerini sağlıklı kontrole göre diyabetik grupta anlamlı ($p<0,01$) düşük saptamışlardır. La-Or ve ark. (107). vitamin D düzeyleri ile tip 2 DM arasındaki ilişkiyi incelemek üzere Thai'li 2641 olguda yaptıkları çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan olgular arasında 25(OH) D2 (ergokalsiferol) için genç(15-44 yaş) ve yaşlı(45-69 yaş) popülasyonda anlamlı farklılık bulunmamışlardır. Ancak 25(OH)D3(kolekalsiferol) ve total 25(OH)D karşılaştırıldığında genç popülasyon için sırasıyla $p:<0.01$ ve $p=0.01$ ve yaşlı popülasyon için sırasıyla $p<0.05$ ve <0.05 olarak anlamlı bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları 25 (OH) Vit D düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı ($p=0,425$) farklılık saptanmadı. Yılmaz ve ark.(104) bulgularının aksine 25 (OH) Vit D ile HDL kolesterol ($p=0,984$, $r=0,02$), APG ($p=0,919$ $r=0,009$), HbA1C ($p=0,949$ $r=-0,06$) arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi, benzer şekilde yaş ile de anlamlı ($p= 0,607$ $r=0,047$) korelasyon saptanmamıştır.

Hurskainen ve ark.(108) Finlandiyalı 850 erkek 960 kadın olguda yaptıkları çalışmada 25(OH) D düzeylerini APG, İnsülin, OGTT 2.saat Glukoz değerleri ile ters ilişkili bulmuşlar.

Nasser ve ark.(109) 92 Tip 2 DM hasta grubunda yaptıkları çalışmada, hastalara 18 ay boyunca 2000IU/gün D vit verilmiş ve 18 ay sonunda LDL kolesterolde ve total kolesterolde anlamlı düşüş ($p<0.001$, $p<0.001$) saptanmıştır.

Pilz ve ark.(110) 351 yaşlı olguda yaptıkları çalışmada OGTT, HbA1C ve 25 (OH) Vit D düzeyleri incelenmiş.7,5 yıl sonra olguların 45 inde diyabet gelişmiştir. Diyabet gelişme insidansı ve glukoz metabolizması ile ilgili parametreler ile 25 (OH) Vitamin D seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Ancak 25 (OH) Vit D düzeyleri ile HbA1Carasında ters ilişki saptamışlardır. Bunun üzerine D vitamininin glukoz metabolizması üzerine minör bir etkisi olduğunu düşünmüşlerdir.

Ramin ve ark.(111) diyabet tedavisinde 25 (OH) Vitamin D'nin etkinliğini incelemek için; 42 diyabetik hastanın 21'ne 300000IU/ml IM enjeksiyon ile 25 (OH) Vitamin D , 21 olguya plasebo uygulamışlardır. 3 ay sonra D vitamini ($p=0.009$) HOMA-IR($p=0.017$) APG($p=0.007$), düzeyleri gruplar arasında anlamlı derecede farklı bulunurken HbA1C($p=0.495$), İnsülin($p=0.052$) anlamlı fark saptanmamıştır.

Jung Re Yu ve ark.(82) tip 2 DM olgularında serum 25(OH) Vit D düzeylerini ve 25 (OH) Vit D 'nin diğer biyokimyasal parametrelere ilişkisini incelemek amacıyla 160 sağlıklı kontrol ve 276 tip 2 DM olgusunda yaptığı çalışmada gruplar arasında HbA1C ($p<0.01$), APG ($p<0.01$), TG ($p<0.01$), HDL-Kolesterol ($p<0.01$), eGFR ($p<0.05$), 25(OH)D ($p<0.01$) anlamlı farklılık saptamışlardır. 25(OH)D düzeyleri ile HbA1C($p<0.05$), LDL-Kolesterol ($p<0.01$), TG($p<0.05$) ile negatif korelasyon, eGFR($P<0.05$) ile pozitif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda Jung ve ark.(82) benzer şekilde hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında APG ($p=0,000$), HbA1C ($p=0,000$), TG ($p= 0,013$), eGFR ($p=0,025$) ile anlamlı farklılık saptandı ancak gruplar arasında HDL kolesterol düzeyleri için anlamlı ($p=0,932$) farklılık saptanmadı. 25(OH)Vit D düzeyleri ile HbA1C ($p=0,943$, $r=-0,006$), TG($p=0,317$, $r=-0,092$) arasında ters ilişki olmasına rağmen anlamlı korelasyon gözlenmedi. Ayrıca LDL-Kolesterol ($p=0,403$, $r=0,011$), 0.05) ile anlamlı korelasyon bulunmamıştır. eGFR ile pozitif bir ilişki olmasına rağmen anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Shokoufeh ve ark.(83). kalsitriolün tip 2 DM olgularında albuminüri üzerine etkisini incelediği bir çalışmada 119 tip 2 DM hastasının bazal 25(OH)D3 ve albumin/kreatinin oranının bazal değerlerini ve 8 hafta kalsitriol tedavisinden sonraki

biyokimyasal verilerini karşılaştırmışlardır. Hastaların bazal değerleri incelendiğinde vitamin D yetersizliği olan ($25(OH)D_3 < 15 \text{ ng/ml}$) hastalarda $25(OH)D_3$ düzeyleri ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ($p=0,04$) korelasyon gözlemlenmiştir. Vitamin D tedavisinin albuminüri üzerine olumlu etkisi olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır. Ancak tedavi ile HbA1c ($p=0,014$), total kolesterol ($p=0,019$), LDL ($p=0,04$), HDL ($p=0,001$) düzeylerinde anlamlı azalma bulmuşlardır. $25(OH)D_3$ düzeyi normal olan ve yetersiz olan gruplar karşılaştırıldığında vitamin d yetersizliği olan hasta grubunda vitamin d yetersizliği olmayan gruba göre HsCRP ($p=0,009$) yüksek, albumin kreatinin oranı ($p=0,04$) yüksek, GFR ($p=0,02$) yüksek, BMI ($p=0,003$) yüksek olarak saptamışlardır

Biz bu çalışmada hasta grubunu $25(OH) \text{ Vit } D > 20$ ve $25(OH) \text{ Vit } D < 20$ olarak gruplandırıp biyokimyasal parametreleri karşılaştırdığımızda mikroalbumin düzeyinin vitamin D yetersizliği olan grupta yetersizliği olmayan gruba göre anlamlı yüksek ($p=0,041$) saptadık.

Huang ve ark.(112) 481 Tip 2 DM ve 78 sağlıklı kontrol olgusunda $25(OH)D_3$ düzeyini incelemişler. Ayrıca albuminürisi olup 6 ay 800IU kolekalsiferol suplementasyonu alan 22 Tip 2 DM olgusu ile 24 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar. Kontrol grubuna göre tüm tip 2 DM olgularında $25(OH)D$ vit düzeyini anlamlı düşük bulmuşlardır ($p < 0,05$). Normoalbuminürik diyabetik olgular ile kontrol grubu arasında $25(OH)D_3$ açısından anlamlı farklılık bulmamışlardır. Diyabetik nefropati grubunda normoalbuminürik Tip 2 DM olguları ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında serum $25(OH)D_3$ düzeylerini makroalbuminürik olgularda oldukça düşük bulmuşlar. Normoalbuminürik grup ile mikroalbuminürik olgular arasında anlamlı farklılık bulmamışlar. Diyabetik nefropati olgularında $25(OH)D_3$ kadın olgularda HDL ile ters korelasyon erkek olgularda albumin/creatinin oranı ile ters korelasyon saptamışlardır.

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında vitamin D düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak nefropati grubunda tüm retinopati olgularına kıyasla anlamlı ($p=0,03$) yüksek, nefropati grubunda proliferatif DRP grubuna kıyasla anlamlı ($p=0,014$) yüksek saptandı. Vitamin D'nin eGFR, HbA1c ve sistatin ile arasında korelasyon gözlenmedi.

Biz bu çalışmada retinopati olguların background retinopati, nonproliferatif DRP ve proliferatif DRP olarak gruplandırdık. Gruplar arasında $25(OH)D_3$

konsantrasyonlarını incelediğimizde nonproliferatif RP: $9,97 \pm 5,51$ preproliferatif RP: $11,95 \pm 6,76$ proliferatif RP: $7,66 \pm 4,37$ olarak tespit edildi. Proliferatif RP grubunda diğer gruplara göre daha düşük ($p=0,301$) olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık. Ayrıca gruplar arasında nötrofil syndecan 1 ($p=0,285$), soluble syndecan 1 ($p=0,114$), YKL-40 ($p=0,915$) ve HsCRP (0,814) açısından anlamlı fark olmadığı ancak bu parametrelerin proliferatif DRP grubunda daha yüksek seyrettiği, retinopatinin derecesi arttıkça konsantrasyonlarının arttığını saptadık.

Sonuç olarak hem insan hem hayvan çalışmaları Vitamin D eksikliği ile Tip 1 ve Tip 2 DM arasındaki ilişkiyi kuvvetle desteklemektedir(90). Ancak bizim çalışma sonuçlarımız bu bulguları desteklememektedir. Kontrol grubunun Vitamin D değerlerinin de düşük olmasından dolayı çalışma grupları arasında anlamlı fark çıkmadığını düşünmekteyiz. Bununla birlikte Vitamin D replasmanı ile ilgili çalışmalar özellikle Tip 2 DM'da şu an için net bulgular ortaya koyamamaktadır. Hasta sayılarının az olması, tedavinin başlangıç zamanı veya süresi buna katkıda bulunabilir. Bu nedenle Vitamin D'nin uzun vadedeki rolü ile ilgili olarak diyabette daha uzun süreli ve daha çok katılımlı geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Sistatin C

Hosokawa Y. ve ark.(113) tip 2 DM olgularında serum sistatin C düzeyleri açısından kadın ve erkek olgular arasında anlamlı ($p:0.163$) farklılık saptamamışlardır. Sistatin C ile serum kreatinin ile anlamlı ($p:0.001, r .0.639$) pozitif korelasyon, eGFR ile negatif korelasyon ($p<0.001, r:-0.7$) saptamışlardır.

López Gómez J.M. ve ark.(114) kronik böbrek yetmezliği olan 456 hasta ve 61 sağlıklı kontrol grubunda (23 hasta esansiyel Hipertansiyon, 60 hasta esansiyel Hipertansiyon + hiperlipidemi, 47 hasta DM, 111 DM + hiperlipidemi, 48 hasta hiperlipidemi, 35 hasta DM + hiperlipidemi + hipertansiyon) tüm gruplarda sistatin c ile eGFR düzeylerini karşılaştırmışlar ve anlamlı korelasyon saptamışlardır.($r:0.931, r:0.460$) ve sistatin C düzeylerinin yaş ile birlikte yükseldiğini ($p<0.05$) saptamışlardır.

Bevc S. ve ark.(115) 113 aşırı kilolu ($BMI<25$) tip 2 DM ve kronik böbrek yetmezliği olan olgularda CrEDTA ile GFR ölçmüşler ve kreatinin ve sistatin c ile GFR hesaplamışlardır.(C&G, MDRD kreatinin ile CKD-EPI kreatinin ve sistatin c formülleri) CrEDTA klirensi ile C&G eGFR ($r = 0.792; P < 0.0001$), MDRD ($r = 0.897;$

$P < 0.0001$),CKD-EPI ($r = 0.899$; $P < 0.0001$),CKD-EPI ($r = 0.924$; $P < 0.0001$), ve Sistatin C ($r = 0.877$; $P < 0.0001$) ile anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır.

Yoo J.S. ve ark.(116) 1058 tip 2 DM olgularını NA, MA ve DN olarak gruplandırmışlardır. Gruplar arasında sistatin c ile hesaplanan eGFR' nin MDRD ile hesaplanan eGFR' ye göre uACR ile daha iyi korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.

Assal H.S. ve ark.(117) 70 tip 2 DM olgusunu üriner albumin/kreatinin oranına göre NA (n=20)(uACR<30µg/mg), MA(n=25) (30<uACR<300µg/mg) DN (n=25)(uACR>300µg/mg) olarak gruplandırmışlardır. Serum sistatin C düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) yüksek saptamışlardır. Serum kreatinin ve sistatin C düzeyleri ile uACR arasında anlamlı ($p:0,001$) korelasyon saptamışlardır. Ayrıca albuminüri derecesi arttıkça sistatin C düzeylerinin anlamlı ($p:0,001$) derecede arttığını gözlemişlerdir.

İliadis F. Ve ark.(118) 460 tip 2 DM olgusunda Sistatin C düzeylerinin GFR arttıkça azaldığını göstermişlerdir.

Suzuki Y. ve ark.(119) 325 tip 2 DM olgusu ve 88 sağlıklı kontrol grubunda serum sistatin C, glomerüler filtrasyon hızı, serum kreatinin ve beta2 mikroglobulin düzeylerini NA, MA ve DN gruplarında karşılaştırmışlardır. MA grubunda serum sistatin C düzeylerini NA grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlar, bu anlamlı farklılığı serum kreatinin ve beta2 mikroglobulin ile saptamamışlardır. MA ve MA olgularında; özellikle erken evre diyabetik nefropati olan mikroalbuminüri evresinde serum sistatin C düzeylerinin serum kreatinin ve beta2 mikroglobuline göre daha sensitif ve spesifik olduğunu saptamışlardır.

Kim JS. ve ark.(120) 105 tip 2 DM olgusunu nefrotik sendrom düzeyinde proteinürisi olan ve olmayan olarak 2 gruba ayırmışlar ve gruplar arasında serum sistatin C, kreatinin MDRD eGFR analiz etmişler. GFR-Cys C düzeyleri nefrotik sendrom olgularında nefrotik sendrom olmayan olgulara kıyasla anlamlı ($p:0,041$) yüksek bulmuşlardır. Sistatin C'nin fraksiyonel ekskresyonunu albuminin fraksiyonel ekskresyonu ($p:0.000$) ve MDRD GFR'ye ($p:0.000$) göre anlamlı yüksek saptamışlardır. Sistatin C ile hesaplanan GFR' i üriner albumin ekskresyonuna göre anlamlı düşük ($p:0.003$) saptamışlardır. Albuminin üriner ekskresyonuna göre kıyaslandığında GFR-Cys C ile MDRD eGFR arasında negatif korelasyon gözlemişler ($p:0.001$).

Dhia RB. ve ark.(121) 83 tip 2 DM ve 83 sağlıklı kontrol grubunda kreatinin klirensini ve serum sistatin C düzeylerini kıyaslamışlar. Diyabetik grupta sağlıklı

guruba göre açlık kan glukozu, trigliserid, total kolesterol, ürik asit ve kreatinin anlamlı yüksek HDL-kolesterol anlamlı düşük bulmuşlar. Sistatin C düzeylerinin komplikasyonlu ve hipertansif olgularda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Sistatin C ile kreatinin (r:0.9454), üre (r:0.8999) ve ürik asit (r:0.8325) arasında güçlü korelasyon saptamışlardır. Evre 1 nefropati olgularında sistatin C ve kreatinin düzeyleri diğer evrelere göre anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır. Sistatin C ile MDRD-GFR(r:0.8086) ve CG-GFR(r:0.7915) arasında güçlü korelasyon, kreatinin klirensi (r:1044) ile zayıf korelasyon gözlemişler. Erken evrede sistatin C' nin diyabetik nefropatiyi saptamada daha faydalı olduğu kanısına varmışlardır.

Oh S. J. ve ark.(122) 210 tip 2 DM olgusunda glisemik parametrelere göre sistatin C ve kreatinin ile hesaplanan GFR düzeylerinin karşılaştırmışlardır. Bu olguları HbA1C düzeylerine gruplandırmışlardır (Grup1(n=70) HbA1C<75, grup2(n=70) HbA1C 75<-<95, grup 3 (n=70) HbA1C>95mmol/mol). GFR Tc-DTPA ile dinamik görüntüleme ile ölçülmüş ve eGFR Cockcroft–Gault, MDRD, ve sistatin C formülleri ile hesaplanmış. Cockcroft–Gault, MDRD, ve sistatin ile hesaplanan eGFR değerlerini Tc-DTPA verilerine göre düşük (p<0.05) saptamışlardır. Ancak sistatin C ile hesaplanan eGFR diğer formüller ile hesaplanan eGFR 'e kıyasla grup 3 te(HbA1C>95) diğer daha doğru sonuç vermiştir. Sistatin C ile hesaplanan eGFR ile Tc-DTPA ile ölçülen GFR arasında fark saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hasta grubu da sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sistatin C düzeylerini anlamlı (p=0,002) yüksek saptandı. DN grubunda komplikasyonsuz DM grubuna göre anlamlı (p=0,001) yüksek saptanmış olup; albuminüri derecesi arttıkça sistatin C düzeylerinin de anlamlı (p=0,000) bir şekilde yükseldiği gözlemlendi. Ayrıca yaş ile sistatin C arasında anlamlı (p=0,001, r=0,287) korelasyon saptanmış olup erkek olgularda kadın olgulara kıyasla yüksek olduğu ancak anlamlı (p=0,324) farklılık olmadığı saptanmıştır. Sistatin C ile kreatinin (p=0,000, r=0,639), mikroalbumin (p=0,000, r=0,439) arasında anlamlı pozitif korelasyon, eGFR ile anlamlı (p=0,000, r=0,666) negatif korelasyon gözlemlendi. Kreatinin ile eGFR arasında; sistatin C ile eGFR arasındaki korelasyondan daha güçlü ve anlamlı (p=0,000, r= -0,790) negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca sistatin C ile HsCRP, YKL-40 ve soluble syndecan 1 arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır.

Mikroalbuminüri olguları ile normoalbuminüri olguları arasında ROC analizi yapıldığında sistatin C (AUC=0,723 p=0,002) mikroalbumin (AUC=0,999 p=0,000),

soluble syndecan 1 (AUC=0,683 p=0,012), YKL-40 (AUC=0,582 p=0,000) ve eGFR (AUC=0,680 p=0,013) olarak hesaplandı. Biz bu verilere göre sistatin C'nin glomerüler hasarı hassas bir şekilde tayin edebileceği, özellikle erken evre nefropatiyi belirlemede eGFR' ye daha üstün olduğunu düşünmekteyiz.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

YKL-40 düzeyleri tüm diyabetik olgularda sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı yüksek saptanmış olup, ayrıca YKL-40, komplikasyonlu diyabet olgularında komplikasyonsuz olgulara kıyasla da anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda YKL-40, soluble syndecan 1, Nötrofil syndecan 1, HsCRP belirteçlerinin ROC analizleri AUC değerleri açısından kıyaslandığında YKL-40 ve soluble syndecan 1' in AUC değerinin istatistiksel anlamlı ve AUC değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. YKL-40 ve soluble syndecan 1' in diyabetik olgularda komplikasyonun erken bir belirteci olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

Nötrofil syndecan 1 düzeylerinde sağlıklı ve hasta grupları arasında fark saptanmamıştır. Diyabet olgularından komplikasyonu olmayan grup ile, retinopati ve nefropatisi olan gruplar karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmamıştır. Nötrofil syndecan 1 belirtecinin ROC analizi değeri orta düzeyde saptandığından belirteç olarak kullanılmasının elimizdeki bulgulara göre çok uygun olmadığını düşünmekteyiz.

HsCRP düzeylerinde hasta ve sağlıklı kontrol grubunda anlamlı fark saptanmış ve nefropati evreleri arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır. HsCRP belirtecinin diyabet komplikasyonu olan ve olmayan olgular arasında fark saptanmamıştır. HsCRP' nin diyabeti sağlıklı kontrollerden ayırmada kullanılabilceği, ancak komplikasyon gelişimini östermede yeterli olmadığı kanısına varılmıştır.

Vitamin D düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun Vit D düzeyinin de referans aralık değerinin altında çıkması nedeniyle bu değer çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak YKL 40 ve soluble syndecan 1 belirteçlerinin komplikasyonu olan ve olmayan diyabet olgularını ayırt etmede kullanılabilcek bir parametre olduğu kanısına varılmıştır.

VII. ÖZET

TİP 2 DİABETES MELLİTUS OLGULARINDA SERUM SOLUBLE SYNDECAN-1 VE NÖTROFİL SYNDECAN -1 DÜZEYLERİ İLE SERUM YKL-40 DÜZEYİNİN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmada Tip 2 DM hastalarında mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati ya da nefropati gelişmiş olgular ile mikrovasküler komplikasyon gelişmemiş olgular arasında serum YKL-40, high sensitive C reaktif protein (HsCRP), 25 (OH) Vitamin D, soluble syndecan 1 ve nötrofil syndecan 1 düzeyleri karşılaştırılması amaçlanmıştır. Diyabetli olgular da, retinopatili olgular evrelerine göre nonproliferatif Diabetik Retinopati (DRP), preproliferatif DRP, proliferatif DRP, nefropati ve komplikasyonsuz DM olarak gruplandırılmıştır. Olgularda serum YKL-40, HsCRP, 25 (OH) Vitamin D, soluble syndecan 1 ve nötrofil syndecan 1 parametrelerinin mikrovasküler komplikasyonların saptanmasında belirteç olarak kullanıma olasılığının incelenmesi hedeflenmiştir.

Materyal-Metod: Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Endokrin ve Metabolizma polikliniğine başvuran 95 tip 2 DM hastası ile hastane personellerinden 21 sağlıklı gönüllü üzerinde analizler yapılmıştır. YKL-40, soluble syndecan 1 ELİSA metoduyla, HsCRP immünotürbidimetrik yöntem ile, 25 (OH) Vitamin D elektrokemilüminesans metoduyla ve nötrofil syndecan 1 flowsitometrik yöntem ile analiz edilmiştir.

Bulgular: YKL-40 ve HsCRP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca YKL-40 ve HsCRP düzeyleri retinopatili ve nefropatili diyabetik olgularda komplikasyonsuz diyabetik olgulara kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Soluble syndecan 1 komplikasyonlu diyabetik olgularda komplikasyonsuz diyabetik olgulara kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır.

Sonuç: YKL 40 ve soluble syndecan 1 belirteçlerinin komplikasyonu olan ve olmayan diyabet olgularını ayırt etmede kullanılabilir bir parametre olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Tp 2 DM, Mikrovasküler komplikasyon, YKL-40, soluble syndecan 1

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

We aimed to compare the potential difference of the serum levels of YKL-40, high sensitive protein C (HsCRP), vitamin D, soluble syndecan 1, neutrophil syndecan 1 between type 2 diabetes patients who develop microvascular complications such as retinopathy and nephropathy and patients who did not have any diabetic complications. Diabetic patients were further grouped as; retinopathic patients with different stages such as nonproliferative diabetic retinopathy (DRP), preproliferative DRP, proliferative DRP, diabetic nephropathy and diabetic patients without any complications. Serum YKL-40, HsCRP, 25 (OH) Vitamin D, soluble syndecan 1 and neutrophil syndecan 1 concentrations were evaluated as potential biomarkers to detect the microvascular complications of diabetes mellitus.

The analysis were performed on ninety five type 2 diabetic patients from outpatient Clinic of Endocrinology and Metabolism of Celal Bayar University and 21 healthy volunteers. YKL-40, soluble syndecan 1 were analysed by enzyme linked immunosorbent assay method, 25 OH vitamin D by electrochemiluminescence method and neutrophil syndecan-1 was analysed by flowcytometric method.

YKL-40 and HsCRP concentrations were found significantly increased in all diabetic patients compared to the healthy controls. In addition, YKL-40 and HsCRP concentrations were found significantly elevated in the retinopathic and nephropathic diabetic patients compared to the complication free diabetic patients. Soluble syndecan 1 concentrations were found to be significantly elevated in diabetic patients with microvascular complications in comparison to diabetic patients without any complications.

In conclusion, the results of the present study revealed that YKL-40 and soluble syndecan 1 biomarkers has the potential to differentiate the complicated and uncomplicated diabetic patients.

IX. KAYNAKLAR

1. Satman İ, İmamoğlu Ő, Yılmaz C, Akalın S, ve ark. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara. 2011:15-139.
2. Buyuran A. Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda Diabet başlangıç yaşının Komplikasyon gelişme süresine etkisi [Tez]. İstanbul; TC. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011
3. Wang JB, Zhang YJ, Guan J, et al. Enhanced syndecan-1 expression on neutrophils in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol 2012 Feb;49(1):41-6.
4. Satman İ. Diabetes mellitus'un epidemiyolojisi. İn: Yenigün M, AltuntaşY, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;69- 84
5. Warram JH, Krolewski WC. Epidemiology of diabetes mellitus. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins,2005;341-54
6. Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes.an increasing problem, also in dialysis units. İn: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;21- 30
7. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen H. Williams Textbook of Endocrinology 9th edition WB. Saunders Company
8. Yenigun M.Kardiovaskuler Diabet İ.U.basımevi ve film merkezi İstanbul 1997
9. Koyuer E. Obez, Ti2 Diyabetli hastalarda İnsülin Direnci ile IL-6, CRP ve Fibrinojenin İlişkisi [Tez J.İstanbul, T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Arştırma Hastanesi, 2005

10. Altuntaş Y. Diabetes Mellitus' un Patogenezi. in: Yenigün M, Altuntaş Y (eds): Her yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2001; (1): 219-37.
11. Altun B. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler. İstanbul. 2011
12. Okutur K. Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda vücut demir depoları ile metabolik kontrol, İnsülin rezistansı ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki [TezJ. İstanbul; T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006
13. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. J Clin Invest 2000; 106:165-69.
14. Cefalu WT. Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts. EBM 2002;226:13-26.
15. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: Diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction and the glucose transport effector system. Am J Med 1998; 105:331-45.
16. Shulman G. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. Am J Cardiol 1999; 84:3J-10J.
17. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. N Engl J Med 1999; 341: 240-46.
18. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance, 5-6 November 1997. Diabetes Care 1998; 21:310-14.
19. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes 2002;51:1596-600.
20. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate and diabetes incidence in a national sample of U.S. adults. Am J Epidemiol 2002; 155:57-64.
21. Crook MA, Tutt P, Pickup JC. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. Diabetes Care 1993; 16:57-60.
22. Pickuo JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactavts and interleukin-6 with metabolic syndrome X. Diabetologia 1997; 40:1286-92.
23. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. J Clin Invest 1996; 97:1111-1116.

24. Van Der Poll T, Romjin JA, Endert E, et al. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *Am J Physiol* 1991; 261:E457-E465.
25. Mohamad-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α in vivo. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:4916-4200.
26. Isselbacher DL, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th Edition, McGraw Hill Inc. Volume 2-1994
27. Gundoğdu S, Acbay O: Tip 2 diabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktuel Tıp Dergisi* 8:557-559 1996
28. Harvey R, Champe P, Ferrier D. *Biyokimya*. New Jersey. 2007:335-347
29. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J of kidney diseases* 2000;36:29-34.
30. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Paltmann, Taylor, JC, Levy. Clinical usefulness of sistatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes *Diabetes Care* 2002;25:2004-2009.
31. Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. Sistatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients *Kidney Int* 2002;61:1453-1461
32. Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function— review *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:389-395
33. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum Sistatin C and serum creatinine in adults *Clin Chem Lab Med* 1998;36:393-397
34. Uzun H, Özmen Keleş M, Ataman R, Aydın S, Kalender B, Uslu E, Simsek G, Halac M, Kaya S. Serum sistatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. *Clin Biochemistry* 2005;38:792- 98
35. Mojiminiyi OA, Abdella N. Evaluation of sistatin C and B-2microglobulin as markers of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus *Journal of Diabetes and its complications* 2003;17:160-168

36. Bricon TL, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults Clin Chem 1999;45:2243-2249
37. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine Kidn Int 1995;47: 312-318
38. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children Clin Chem 1999;45:1856-1858
39. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are Cystatin C and B₂ – microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? Clin Chem 1997;43:913-914
40. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Matzinger Akbari A, Althaus H, Jung K. B₂-trace protein, cystatin C, B₂-Microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children Clin Chem 2002;48: 729-736
41. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. Clin Biochemistry 2005;38:1- 8
42. Cimernan N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty- four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects Clin Chim Acta 2000;291: 89-95
43. Price CP, Finney H. Development in the assessment of glomerular filtration rate Clin Chim Acta 2000;297:55-66
44. Swam SK. The search continues – an ideal marker of GFR Clin Chem 1997;43:913-914
45. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 2002;48: 699-707
46. Noortgate NJVD, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old Am Geriatrics society 2002; 1278-1282
47. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population Clin Chem 1998;44:1334- 1338

48. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate *Clin Chem* 1998;1535-1539
49. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal recipients *Clin Chem* 1999;45:1866-68
50. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38:20-27
51. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum Cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate *Clin Chem* 1994; 40:1921-1926
52. Wiesli P, Schwegler B, Spinass JS, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function *Clin Chim Acta* 2003;338:87- 90
53. Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manou E, Ginikopoulou E, Meimaridou D, Pavlitou A, Sakellariou G. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin-C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplant Proc* 2004;36:1757-1759
54. Risch L, Herklotz R, Blumberg A and Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients *Clin Chem* 2001;47:2055-2059
55. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C *Kidney Int* 2003; 63: 1944- 1947.
56. Wiesli P, Schwegler B, Spinass JS, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function *Clin Chim Acta* 2003;338:87- 90
57. Grubb AO. Cystatin C for GFR *Adv Clin Chem* 2001;35:53- 59
58. Sanderson RD, Børset M. Syndecan-1 in B lymphoid malignancies. *Ann Hematol* 2002; 81:125–135
59. Teng, Y.H.-F., et al., Molecular functions of syndecan-1 in disease, *Matrix Biology* (2011), doi:10.1016/j.matbio.2011.10.001
60. Hayashida, K., Parks, W.C., Park, P.W., 2009b. Syndecan-1 shedding facilitates the resolution of neutrophilic inflammation by removing sequestered CXC chemokines. *Blood* 114, 3033–3043.

61. Stepp, M.A., Gibson, H.E., Gala, P.H., Iglesia, D.D., Pajoohesh-Ganji, A., Pal-Ghosh, S., Brown, M., Aquino, C., Schwartz, A.M., Goldberger, O., Hinkes, M.T., Bernfield, M., 2002. Defects in keratinocyte activation during wound healing in the syndecan-1-deficient mouse. *J. Cell Sci.* 115, 4517–4531
62. Camilla N Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40 - an emerging biomarker in cardiovascular disease and Diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2009, 8:61
63. Huang K, Wu LD. YKL-40: a Potential Biomarker for Osteoarthritis. *The Journal of International Medical Research* 2009; 37: 18 – 24
64. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm. res.* 55 (2006) 221–227
65. . Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009;22:82-92.
66. Billaudel BJ, Delbancut AP, Sutter BC, Faure AG. Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D3-deficient rats. *Steroids* 1993;58:335-41.
67. Billaudel BJ, Faure AG, Sutter BC. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on isolated islets from vitamin D3-deprived rats. *Am J Physiol* 1990;258:643-8.
68. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1247-57.
69. Sjöholm A, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:4-10.
70. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
71. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008;57:183-91.
72. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
73. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:387-96.

74. Yasuda T. Kaneto H. et al. YKL-40, a new biomarker of endothelial dysfunction, is independently associated with albuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011; e50-e52.
75. Brix J. Hölleri F. et al. YKL-40 in type 2 diabetic patients with different levels of albuminuria. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011; 41(6):589-586.
76. Lee J. Kim S. Clinical implication in plasma and urine YKL-40, as a proinflammatory biomarker, on early stage of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012 (26); 308-312.
77. Rondbjerg A. Omerovic E. et al. YKL-40 levels are independently associated with albuminuria in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2011; 10-54.
78. Persson F. Ratchke C. High YKL-40 levels predict mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012 (96); 84-89.
79. Svennevig K. Kolset S. O. et al. Increased syndecan-1 in serum is related to early nephropathy in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetologia*. 2006 (49):2214–2216.
80. Wang J.B, Zhang Y.J. et al. Negative correlation between serum syndecan-1 and apolipoprotein A1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2013 (50):111–115.
81. Wang J.B, Zhang Y.J. et al. Enhanced syndecan-1 expression on neutrophils in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2012 (49):41–46.
82. Yu J. R., Lee S.A. et al. Serum Vitamin D Status and Its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Chonnam Medical Journal*, 2012; 48:108-115.
83. Bonakdaran S. Hami M. et al. The effects of calcitriol on albuminuria in patient with type 2 Diabetes Mellitus. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2012; 23(6):1215-1220.
84. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010; 33:2021-3.
85. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106:963-8.

86. Afzal S, Bojesen S. et al. Low 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study and Metaanalysis. *Clinical Chemistry*. 2013(59:2) 381–391.
87. Hirani V. Relationship Between Vitamin D and Hyperglycemia in Older People From a Nationally Representative Population Survey. *Journal compilation*. 2011; 59-10.
88. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ , et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011;34:1133-8.
89. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM , et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med* 2010;27:1107-15.
90. İyidir Ö. T, Altınova A. E. Vitamin D ve Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012; 16: 89-94.
91. Ceylan-Isik A, Hünkar T, Aşan E , et al. Cod liver oil supplementation improves cardiovascular and metabolic abnormalities in streptozotocin diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59: 1629-41.
92. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T , et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
93. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S , et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31:701-7.
94. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009;26:19-27.
95. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;94:486-94.
96. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30:980-6.

97. Parekh D, Sarathi V, Shivane VK , et al. Pilot study to evaluate the effect of short- term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2010;16:600-8.
98. Orwoll E, Riddle M, Prince M . E Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1083-7.
99. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:258-61.
100. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M , et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:764-71.
101. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, et al. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2238-43.
102. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T , et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
103. Keskin A. Tip 2 Diyabetes Mellitus' lu Hastalarda 25 Hidroksivitamin D Düzeyi ile HbA1c ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 2012;12: 3.
104. Yılmaz H. Kaya M. et al. İs Vitamin D status a predictor glyceamic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes and Metabolic Syndrome, Clinical research and Reviews*.2012(6):28-31.
105. Breslavsky A. Frand J. et al. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponecti, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clinical Nutrition*.2013:1-6.
106. Bhattoa H.P., Onyeka U.et al. Bone metabolism and the 10-year probability of hip fracture and a major osteoporotic fracture using the country-specific FRAX algorithm in men over 50 years of age with type 2 diabetes mellitus: a case–control study. *Clinical Rheumatology* 2013:1007-10067
107. Chailurkit L. The association between vitamin D status and type 2 diabetes in a Thai population, a cross-sectional study. *Clinical Endocrinology* 2012 (77);658–664.

108. Hurskainen A.R, Virtanen J.K. et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in a general older population in Finland. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews* 2012; 28: 418 –423.
109. Daghri N.M, Alkharfy K.et al. Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with type 2DM: an 18-month prospective interventional study.*Cardiovascular Diabetology*.2012:11-85
110. Pilz S. Hurk K.et al. Vitamin D status, incident diabetes and prospective changes in glucose metabolism in older subjects: The hoorn study.*Sciverse Sciencedirect*.2012:22;883-889.
111. Heshmat R. Malazy O.et al. Effect of vitamin D on Insulin resistance and anthropometric parameters in type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *DARU Journal of pharmaceutical sciences*.2012,20-10.
112. Huang , Yu H. et al. Oral Supplementation with Cholecalciferol 800 IU Ameliorates Albuminuria in Chinese Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Plos One*. 2012; 7 :11.
113. Hosokawa Y. Yamada Y. et al. Relationship between serum cystatin C and serum adiponectin level in type 2 diabetic patients. *Clin Exp Nephrol* 2012 (16):399–405.
114. Gómez L, Enciso S. et al. Serum cystatin C and microalbuminuria in the detection of early-stage vascular and renal damage, in at-risk patients without chronic kidney disease. *Revista Nefrología*. 2011
115. Bevc S, Hojs R. et al. Simple Cystatin C Formula for Estimation of Glomerular Filtration Rate in Overweight Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Chronic Kidney Disease. *Experimental Diabetes Research*. 2012/179849.
116. Yoo J. S, Lee Y. M. et al. Serum Cystatin C Reflects the Progress of Albuminuria. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2011;35:602-09.
117. Assal S, Tawfee S. et al. Serum cystatin c and Tubular Urinary enzymes as Biomarkers of Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 2013;6 7–13.
118. Iliadis F. Didangelos T. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations?. *Diabetologia* (2011) 54:2987–94.

119. Suzuki Y. Matsushita K. et al. Serum cystatin c is a marker for early detection of chronic kidney disease and grade 2 nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clinical Chemistry*. 2012 (1)50:10.
120. Kim JS. Kim MK. The effects of proteinuria on urinary cystatin-C and glomerular filtration rate calculated by serum cystatin c. *Ren Fail*. 2012;34(6)676-84
121. Dhia RB. Hellara I. Evaluation of the renal function in type 2 diabetes: clearance calculation or cystatin C?. *Ann Biol Clin*. 2012;70(3).287-94.
122. Oh S.J, Le J.I. Short Report: Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimation of glomerular filtration rate according to glycaemic status in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2012. 28-36