



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TIP 2 DİYABETİ OLAN HASTALARDA VİSFATİN GEN
POLİMORFİZMİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yasemin HANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2016



T.C.

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETİ OLAN HASTALARDA VİSFATİN GEN
POLİMORFİZMİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yasemin HANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. İlknur BÜTÜN

TOKAT

2016

TEŐEKKÖR

Gaziosmanpaşa Üniwersitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya AD'da; tez çalıŐmamın her safhasında ve istatistik çalışmalarında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarımıza, asistan arkadaŐlarım ve mesai arkadaŐlarım,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, benimle gülp benimle ağlayan, iyi bir insan, iyi bir hekim, iyi bir anne olmam için hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan biricik annem, canım babam ve abime, çalıŐmalarım sırasında her zaman destek kuvvet olup oğluma yokluğumu aratmayan sevgili ablam ve eniŐtme..Varlığına her daim Őükrettięim canım oğlum Mehmet AğRI' ya, zor günlerimin her aŐamasında yanımda olan sevgili eŐime teŐekkörü borç bilirim.

Dr. Yasemin HANOğLU

ÖZET

TİP 2 DİYABETİ OLAN HASTALARDA VİSFATİN GEN POLİMORFİZMİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) ile bir adipositokin olan visfatin arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen hala sonuçlar çelişkilidir. Ayrıca visfatin polimorfizminin diyabeti ve diyabetik nefropatiyi nasıl etkilediği de tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Biz bu çalışmada visfatin düzeyi ve visfatin gen polimorfizminin tip 2 diyabetli hastalarda ve diyabetik nefropati gelişimi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

DM dünya çapında en yaygın hastalıklardandır fakat hastalığın temelindeki asıl sorun makrovasküler ve mikrovasküler olaylardır. DN diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Visfatin 2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından adipoz dokudan salındığı gösterilerek, plazma glikoz seviyelerini düşürücü etkilerinden dolayı insülinomimetik bir adipositokin olarak tanımlanmıştır. Ayrıca pre-B hücre koloni artırıcı faktör (PBEF) ve nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak tanımlanmış bir enzim olarak da bilinir.

Bu çalışmaya, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterlerine göre klinik olarak tip 2 DM tanısı almış 200 diyabet hastası ve kontrol grubu olarak da herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 100 sağlıklı birey alındı. Tüm hastaların kan basınçları, boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü. VKİ: kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı. Alınan kan örneklerinden açlık serum glukozu, diğer rutin biyokimya tetkikleri, visfatin düzeyleri ve plazmalarından HbA1C düzeyleri değerlendirildi. Visfatin polimorfizmi için tam kan örneklerinden elde edilen plazmalarından DNA izolasyonu yapılarak ve sekans yöntemi ile genotipler belirlendi.

Çalışmamızda diyabet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre visfatin düzeylerinde anlamlı olmayan bir azalma bulundu. Açlık kan glukozu ve HbA1C değerleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken bu parametrelerin visfatin düzeyi ile arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. 200 diyabet hastasının 24 saatlik idrar mikroalbuminüri düzeylerine bakıldığında; albuminürisi olan hastalar ile olmayan hastalar arasında visfatin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Fakat CC

allelinde visfatin düzeyi TT alleleline göre anlamlı olarak yüksekken tam tersi HBA1C düzeyi ise CC allelinde TT alleleline göre anlamlı olarak düşük bulundu. İdrar mikroalbumin düzeyleri visfatinle korelasyon göstererek CC allelinde en yüksek değerde iken, TT allelinde ise en düşük olarak bulundu.

Sonuç olarak diyabet hastalarında, hastalığın dönemine göre visfatinin düzeyi farklılık gösterebilmektedir. Visfatin polimorfizmi visfatin düzeylerini değiştirmektedir. Ayrıca nefropati derecesi de visfatin polimorfizminden etkilenmektedir. Visfatin polimorfizminin ise diyabette etkili olduğu gösterilmiştir. Diyabet hastalarının özellikle nefropati ve diğer komplikasyonların gelişimi bakımından visfatin gen polimorfizmi açısından değerlendirilmesi bu konuya daha da ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, diyabetik nefropati, visfatin, polimorfizm.

ABSTRACT

COMPARISON OF VISFATIN GENE POLYMORPHISM AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Even there are many studies showing the relationship between type 2 diabetes mellitus and visfatin which is an adipocytokine, the results are still conflicting. It is also not clearly understood how visfatin polymorphism affect diabetes and diabetic nephropathy. Our aim in this study is to search for the effects of visfatin level and visfatin gene polymorphism on type 2 diabetes patients and the development of diabetic nephropathy.

Diabetes Mellitus (DM) is one of the most prevalent diseases in the world but the real problem of DM lies behind macrovascular and microvascular events. Diabetic nephropathy is one of the most important microvascular complications of diabetes. Visfatin is showed to be secreted from adipose tissue in 2005 by Fukhara et al and it is identified as an insulinomimetic adipocytokine because of its lowering effect of plasma glucose levels. Besides, It is also known as an enzyme which is defined as pre-B cell colony enhancing factor (PBEF) and nicotinamide phosphoribosyl Transferase (NAMPT).

200 patients with diagnosis of diabetes mellitus according to the criteria of American Diabetes Association (ADA) and 100 healthy people without any systematic diseases in the control group are included in the study. Blood pressure, height, weight and waist circumference are measured in every patient. BMI is calculated by using kg/m^2 formula. Fasting serum glucose levels, other routine biochemical tests, visfatin levels and HbA1c levels from the plasma are measured from the blood samples taken. For visfatin polymorphism identification, DNA isolation from full blood sample is done and sequence method is used for genotyping.

We found a statistically insignificant decrease of visfatin levels in diabetes group when compared to healthy control group. Even fasting blood glucose and HbA1C levels were significantly increased in the patient group, those parameters were not

significantly correlated with the visfatin levels. When we checked 24- hour urine microalbuminuria levels in 200 diabetic patients, there was no significant difference in visfatin levels between patients with albuminuria and without albuminuria. But visfatin levels in CC allele were significantly increased when compared to TT allele, and HbA1C level was significantly decreased in CC alleles when compared to TT allele. Urine microalbumin levels were in the highest level in CC allele together with visfatin level, and they were in the lowest level in TT allele.

Consequently, visfatin levels differ in patients with diabetes according to the disease term. Visfatin polymorphism changes visfatin levels. Besides, nephropathy stage is also affected with visfatin polymorphism. Visfatin polymorphism is also showed to be effective in diabetes. Evaluation of diabetes patients in terms of visfatin gene polymorphism especially with respect to development of diabetic nephropathy and other complications will enlighten this subject.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, diabetic nephropathy, visfatin, polymorphism.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı.....	3
2.1.2. Diabetes Mellitus'un Tarihiçesi.....	3
2.1.3. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi.....	5
2.2. DİABETES MELLİTUS'UN TANI KRİTERLERİ.....	7
2.2.1. OGTT Endikasyonları.....	8
2.2.2. Tanı testi olarak hemoglobin A1c (HbA1c: A1C).....	11
2.3. DİABETES MELLİTUS'UN SINIFLANDIRMASI.....	11
2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	13
2.3.1.1. Patogeneze	13
2.3.1.2.Otoantikolar.....	13
2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	14
2.3.2.1. Patogeneze.....	15
2.3.2.2. MODY ve Tip 2 DM ayırıcı tanısı.....	16
2.3.2.3 Metabolik bozukluklar.....	16
Anormal kas ve yağ metabolizması.....	16
Bozulmuş İnsülin Sekresyonu.....	18
Hepatik Glukoz ve Lipid Üretiminde Artma.....	19
2.3.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri.....	20
2.4. Diyabetin Tarama endikasyonları.....	21
2.4.1. Tip 1 Diyabet Taraması.....	21
2.4.2. Tip 2 Diyabet Taraması.....	21

2.5. Diabetes Mellitusun Tedavisi.....	22
2.6. Tip 2 diabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	23
2.6.1 Akut (metabolik)Komplikasyonlar:.....	23
2.6.1.1 Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum.....	24
2.6.1.2. Laktik asidoz	25
2.6.1.3. Hipoglisemi	25
2.6.2 Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar.....	26
2.6.2.1. Diyabetik Retinopati.....	28
2.6.2.2. Diyabetik Nöropati.....	29
2.6.2.3. Diyabetik Nefropati	30
Epidemiyoloji ve Prevelans.....	31
Patogenez.....	32
Diyabetik Nefropatide Tanı ve Tarama.....	38
Diyabetik Nefropatinin Evrelemesi.....	41
Diyabetik Nefropatiden Korunma ve Tedavisi.....	42
2.7. Yağ Dokusu.....	44
2.8.Visfatin/PBEF/Nampt.....	45
2.8.1 Visfatinin üretimi ve biyolojik etkileri.....	46
2.8.1.1. Visfatinin İnsülinomimetik Etkisi.....	46
2.8.1.2. Visfatin ve İnflamasyon.....	48
2.8.1.3. Visfatin ve Endotel Hücreleri.....	48
2.8.2. Visfatin polimorfizmi.....	49
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	52
3.1.Olgular.....	52
3.2.Ölçümler.....	52
3.2.1 Biyokimyasal Ölçümler.....	53
3.2.2.Visfatin Seviyesinin ELİSA Yöntemi ile Tespit Edilmesi.....	56
3.2.3.DNA İzolasyonu ve Visfatin Geninde Polimorfizm Tespiti.....	56
3.2.4. Visfatin Geninde Polimorfizm Tespiti.....	57
3.2.4.1. Visfatin Gen Polimorfizmi İçin ProfLex PCR Cihazında uygulanan PCR Protokolü.....	57
3.2.4.2. Visfatin Gen Polimorfizmi İçin Sanger Sekans Cihazında Uygulanan PCR Protokolü.....	58

3.3. İstatistiksel Analiz.....	62
4.BULGULAR.....	63
5.TARTIŞMA.....	75
7.KAYNAKLAR.....	81



KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri

APG: Açlık Plazma Glukozu

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü

AKŞ: Açlık Kan Şeker

AT-II: Anjiotensin II

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

DAG: Diaçilgliserol

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

ELISA: Enzim Bağlı Immuno Sorbant Ölçüm

GFR: Glomerüler Filtrasyon Oranı

GLUT: Glucose Transporter

GDM: Gestasyonel Diyabet Mellitus

GH: Growth Hormon

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HbA1C: Glikozile Hemoglobin

HHS: Hiperglisemik hiperosmolar durum

HPLC: Yüksek Performanslı Likid Kromatografi

ICA: Adacık Hücre Antikorları

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFCC: Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu

IDDM: İnsülin Dependent Diabetes Mellitus (İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus)

IFG: Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Açlık Glukoz)

IGT: Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glukoz Toleransı)

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL: İnterlökin

İP3: İnozitol trifosfat

İRS: İnsülin Reseptör Substrat

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

kDa: Kilodalton

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

LADA(Latent Autoimmune Diyabetes Adult):Geç başlangıçlı tip 1 diyabet

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

NAMPT: Nikotinamid fosforibozil transferaz

NIDDM: Non İnsülin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Olmayan
Diyabetes Mellitus)

MAPK: Mitojenle Aktifleşmiş Protein Kinaz

MMT: Matrix Metalloproteinase

Na: Sodyum

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PKC: Protein Kinaz

PG: Plazma glukozu

PBEF: Pre-B cell colony enhancing factor

RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

SNPs: Single-Nucleotide Polymorphisms

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TG: Trigliserid

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

T1DM: Tip 1 DM

T2DM: Tip 2 DM

UKPDS: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil No		Sayfa No
Şekil 1.	TURDEP I-II Yaşa Özel Diyabet Hızları (%)	8
Şekil 2.	Tip 2 diabetes mellitus gelişimi sırasındaki metabolik değişiklikler	17
Şekil 3.	Tip 2 diyabetin kronik komplikasyonları	30
Şekil 4.	Homozigot CC genotipine ait C piki	60
Şekil 5.	Heterozigot CT genotipine ait C piki	61
Şekil 6.	Homozigot TT genotipine ait C piki	61
Şekil 7.	Visfatin değişkeninin polimorfizm gruplarına göre dağılımı	72
Şekil 8.	HBA1C değişkeninin polimorfizm gruplarına göre dağılımı	73
Şekil 9.	İdrar Mikroalbumin değişkeninin (nitel) polimorfizm gruplarına göre dağılımı	74

TABLolar DİZİNİ

Tablo No		Sayfa no
Tablo 1.	Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğler bozuklukları için güncel tanı kriterleri	7
Tablo 2.	Tam kan, kapiller kan ve serumda plazma glukozuna göre glukoz hesabı	9
Tablo 3.	Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması	12
Tablo 4.	A1C yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları	23
Tablo 5.	Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları	25
Tablo 6.	Üriner albumin ekskresyonu (UAE) değerlendirmesi	39
Tablo 7.	Kreatinin Klirensi ve Cockroft-Gault formülü	41
Tablo 8.	Visfatin Gen Polimorfizmi İçin ProfLex PCR Cihazında uygulanan PCR Koşulları	57
Tablo 9.	PCR prosedürü	58
Tablo 10.	PCR Ürünü Saflaştırma Protokol	58
Tablo 11.	PCR Saflaştırma Programı	58
Tablo 12.	Sekans PCR Koşulları	59
Tablo 13.	Sekans PCR Programı	59

Tablo 14.	Kontrol ve T2DM hasta grubuna ait demografik özellikleri	63
Tablo 15.	Kontrol ve T2DM hasta grubuna ait biyokimyasal parametreler ve Visfatin değerleri (nicel)	64
Tablo 16.	Demografik özelliklerin hasta grubunda polimorfizme göre dağılımı	65
Tablo 17.	Biyokimya parametrelerinin ve Visfatin düzeyinin hasta grubunda polimorfizme göre dağılımı	61
Tablo 18.	Tablo 19’da anlamlı ANOVA sonrası çoklu Karşılaştırmalar	66
Tablo 19.	Kontrol grubunda Visfatin değerlerinin (nicel) polimorfizme göre değerlendirilmesi	67
Tablo 20.	Demografik özelliklerin HBA1C’ye göre dağılımı	67
Tablo 21.	Biyokimya parametrelerinin ve Visfatin düzeyinin HBA1C grubuna göre dağılımı	68
Tablo 22.	Hastalardaki 24 saatlik İdrar Mikroalbuminine göre demografik özelliklerin dağılımı	68
Tablo 23.	Biyokimya parametrelerinin ve Visfatin düzeyinin, hastalardaki 24 saatlik İdrar Mikroalbuminine göre dağılımı	69
Tablo 24.	Hasta ve Kontrol Grubunun Polimorfizme göre dağılımı	70
Tablo 25.	Visfatin değerlerinin gruba göre değerlendirilmesi (TT grupta)	70
Tablo 26.	İkili korelasyon analizi sonuçları	70
Tablo 27.	Regresyon analizi sonuçları	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), glukozun hücre içine taşınmasında rol alan insülinin sekresyonunda, etkisinde veya her ikisinde birden ortaya çıkan eksiklik sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla birlikte, kronik hiperglisemi ile karakterize, çoklu etiyolojiye sahip metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organlarda uzun dönemde oluşan hasarlanma, fonksiyon bozukluğu ve yetmezlik ile bağlantılıdır (1).

Diyabetik nefropati (DN) diabetes mellitusun en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Özellikle tip 2 diyabetin bir sonucu olan DN, dünya çapında son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık görülen nedenidir diyebiliriz (2). Diyabet hastalarının %20-40 kadarında proteinüri ve bunların da %10-50'sinde SDBY gelişmektedir (3). Mekanizması tam aydınlatılmamış olan DN'den öncelikle glukoz ve metabolitleri sorumlu tutulmaktadır (4). Genetik yatkınlık, polioli yolu aktivasyonu, protein kinaz-C (PKC) aktivasyonu, ekstrasellüler matriksin biyokimyasal bozuklukları ve renin anjiotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu DN zemininde rol oynar (5).

Beyaz yağ dokusu, ihtiyaç fazlası enerjiyi trigliserid halinde yağ hücresinde depolar ve ihtiyaç duyulduğunda dolaşıma verebilir. Yağ dokusu vücutta en büyük enerji deposudur ve enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler gibi) kontrol edilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin bir organ olduğunu göstermiştir. Yağ dokusu birçok biyoaktif peptid (sitokin) üretmektedir; bunlara genel olarak adipositokinler ya da adipokinler adı verilmektedir (6). Adipokinlerin inflamasyonda rol almaları, akut faz reaktanları olmalarının yanında insülin direnciyle ilişkilendirmeleri (leptin, adipokin,

resistin, visfatin) diyabet patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için ışık tutabilir veya diyabet tedavisinde yeni terapötik ilaçlar arasında yer alabilirler.

Visfatin son zamanlarda keşfedilmiş özellikle visseral yağ dokusundan sentezlenen yeni bir adipokindir (7). Visfatinin, insülin etkisini taklit edici ve plazma glukoz seviyelerini düşürücü etkileri vardır (7). Daha önceleri erken B lenfositleri için bir büyüme faktörü olarak tanımlanan ve ‘pre-B cell colony enhancing factor’ (PBEF) olarak adlandırılan visfatinin daha sonraki dönemlerde bir adipokin olarak yağ dokusu ve adipositlerden salgılanığı saptanmıştır (8).

İnsanlarda plazma visfatin düzeylerini obezite, visseral yağ kitlesi, Tip 2 DM ve Metabolik Sendromun varlığıyla ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (9,10,11). Ayrıca visfatin geliştirici SNPs'nin (single-nucleotide polymorphisms) tip 2 diyabetin yanında, açlık glukozuyla ve insülin seviyeleriyle ilişkilendirildiği de rapor edilmiştir (12,13).

Visfatinin patofizyolojik rolü tam olarak anlaşılammıştır. İn vivo ve in vitro çalışmalar serum visfatinin düzeyinin insülin resistansı, Tip 2 DM, endotelial disfonksiyon ve artmış inflamasyonla pozitif korelasyon gösterdiğini ve bu patolojilerle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (14). DM endotelial disfonksiyon gelişimine neden olan hastalıklardan biridir. Bunun yanısıra kronik böbrek hastalıkları da endotelial disfonksiyon için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Ayrıca diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada; visfatinin diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu, özellikle ciddi proteinürisi olan hastalarda minör proteinürisi olanlara göre daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Çoklu regresyon analizi ile proteinüri ve visfatin düzeylerinin endotelial fonksiyonun bir göstergesi olabileceği sonucuna da varılmıştır (15). Kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada dolaşımdaki visfatin seviyelerinin renal transplantasyonu takiben endotel fonksiyonunun düzelmesi ile ilişkili olarak azaldığı görülmüştür (16).

Bu çalışmanın amacı visfatin düzeyinin ve visfatin gen polimorfizminin tip 2 DM' li hastalarda ve nefropati gelişimi üzerine etkisinin araştırılması; bununla birlikte, vücut kitle indeksi, böbrek-karaciğer fonksiyonları, lipid profili, tansiyon arteriyal gibi diğer parametrelerin de gözden geçirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus (DM), glukozun hücre içine taşınmasında rol alan insülinin sekresyonunda, etkisinde veya her ikisinde birden ortaya çıkan eksiklik sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla birlikte, kronik hiperglisemi ile karakterize, çoklu etiyolojiye sahip metabolik bir hastalıktır (1). Diyabete bağlı kronik hiperglisemi özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve damarlarında uzun dönem hasarlara neden olur. Bu hasarlar nöropati, nefropati, kardiyovasküler hastalıklar ve retinopati gibi çeşitli komplikasyonlara yol açar (1).

2.1.2. Tarihçe

Diabetes eski Yunanca'da "sifon" manasına gelir ve çok miktarda idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunanca'da "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden türetilmiştir (17).

Milattan önce (M.Ö) 1500 yıllarında Mısır Ebers papirusların' da fazla idrar yapılan ve idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Ebers papirüsleri, Mısır'ın daha önceki tıp eserlerini bir derlemesi olduğu için verdiği bilgilerin daha eski yılların bilgilerini yansıttığı düşünülmektedir. Milattan 150 yıl önce bu hastalık için ilk defa "diyabetes" ismini kullanan ise Kapadokya'lı Areateus 'dur (18).

M.Ö 600'lü yıllarda Hippokrates, Galen, Bharadwajne Atreyab adlı, hekimlerin yazdığı "Charak Samhita" isimli kitapta tatlı idrar anlamına gelen "Madhumeh" olarak tanımlanan hastalık da diyabet tanımına çok uymaktadır. Kitaplarda bu hastalık tanımlanırken çoğunlukla şişman hastalar oldukları, çok su içip çok idrara çıktıkları, hızla zayıfladıkları, idrarlarına karıncaların toplandığı ve hastaların kuruyarak ve ağızlarının kokarak öldüklerinden bahsedilmektedir. M.Ö

400'lerde Hindistan'da Susrutalara ait yazılarda ballı idrardan sözedilmektedir. MÖ. 9. yüzyılda İslam hekimi Razi ve yine 10-11. yüzyıl İslam hekimi İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden bahsetmişlerdir. İbn-i Sina hastalığı günümüzdeki tanımına yakın bir şekilde tarif ederek, tanı ve tedavi hakkındaki İbn El-Isehezzar adlı kitap 900-1500 yılları arasında dünya tıp okullarında ders kitabı olarak gösterilmiştir (19).

1674 yılında, Thomas Willis adlı anatomist, ilk kez diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiş buna neden olan maddenin şeker olduğundan ilk bahseden ise 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy olmuştur. 1777-1778'de Pool ve Cawley kimyasal olarak idrarda glukoz varlığını tespit etmişlerdir. 18. yüzyılda William Cullen "diyabetes" kelimesinin yanına Yunanca' da ballı veya tatlı anlamına gelen "Mellitus" u eklemiştir (19). 1815'de Chevreul idrardaki bu şekerin "glukoz" olduğunu açıklamıştır. İdrarda şeker arama metodunu ise Fehling 1850 yılında tarif etmiştir.

Kavlich 1860'ta diyabetik komadan asetonu sorumlu tutmuştur. Nörolojik komplikasyonları 1864 yılında Marchal De Calvi tarafından, göz komplikasyonları ise 1877 yılında Mckenzie tarafından tanımlanmıştır. 1875 yılında Bouchardet ve Chevreuil "De la Glycosuria ou diabete sucre " adlı kitapta; diyabetin en az iki tipi olabileceğini, gençlerde daha ciddi ve daha zor düzeldiğini fakat yaşlılarda ortaya çıkan diyabetin ise kilolu hastalarda meydana geldiğini ve bunların tedavisinin diet ve egzersiz yaparak düzeleceğini savunmuştur. 1869'da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımlamıştır. 19. yüzyılın son kısmında Kussmaul komanın klinik belirtilerini tanımlamış ve "asidoz" terimini yerleştirmiştir. 1889'da Oskar Minkowski deneyleri ile diyabetten sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtlamış ve 1910 da Jean de Meyer tarafından diyabetiklerde pankreasa ait salgıda azalma olduğu gösterilmiştir (19).

1921 yılında insülin Banting ve Best tarafından bulunmuş, 1922 yılında Leonard Thompson tarafından ise ilk kez insana uygulanmıştır. 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson'un 'interkapiller glomeruloskleroz' tanımlaması ve sonrasında albuminüri-hipertansiyon-retinopati ilişkisi ve 'diyabetik nefropati' tablosu ortaya konmuştur. 1942'de Laubatie sülfonilüreleri tıp dünyasına dahil etmiş ve 1955'de tolbutamid gibi oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır (19).

1973’de Danimarka’da Nova ve Leo firmaları tarafından saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyan insülin çeşitleri üretilmiştir. Bugün artık “Recombinant DNA” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmektedir (18).

2.1.3. Epidemiyoloji

Diyabetin tanınması, korunması ve tedavi programlarının belirlenerek erken dönemde uygulamaya konulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi gerekir (19).

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dikkat çekici bir şekilde olarak artmıştır ve yakın gelecekte bu artışın dramatik bir şekilde devam edeceği düşünülmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu Atlas’ına göre dünyada 285 milyondan fazla diyabet hastası bulunmaktadır. Bu sayı erişkin nüfusunun %6.6’sını oluşturmaktadır. 2025 yılına kadar ise bu sayının 438 milyona (%7.8) yükseleceği düşünülmektedir. Günümüzde Tip 1 ve tip 2 diyabet, dünyada küresel olarak en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklar arasındadır (20).

DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. Birçok farklı toplumda fiziksel inaktivite, obezite, sağlıksız beslenme, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzındaki olumsuz değişiklikler nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artış göstermektedir (21).

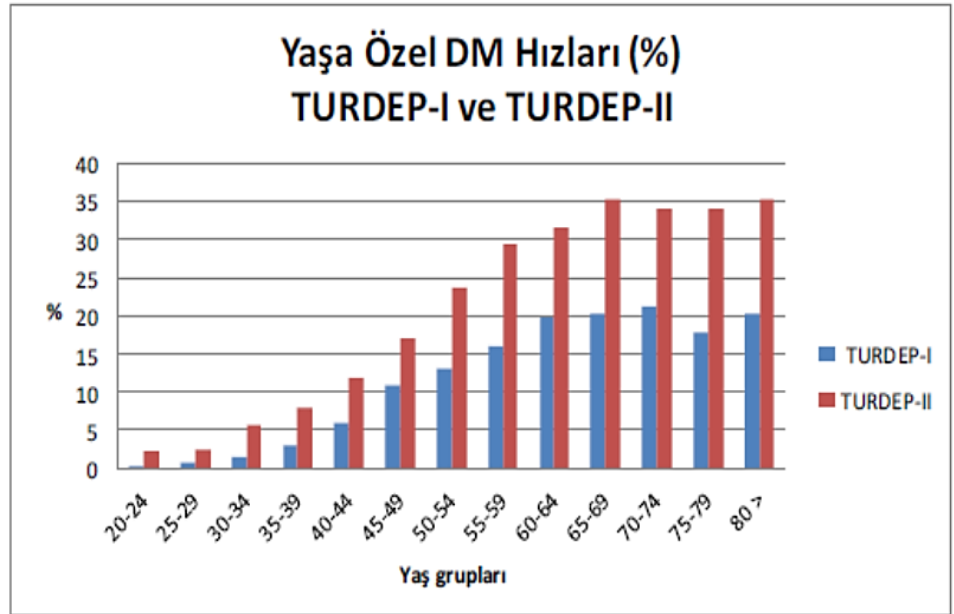
Diyabetin sinsi seyirli bir hastalık olması prevalansının saptanmasında güçlük oluşturmaktadır ve bununla beraber bölgesel ve ırksal farklılıklar da göstermektedir. DM’nin dünyanın bazı yörelerinde görülme sıklığı birbirinden farklı olabilir. Örneğin Amerika’da yaşayan Pima Kızılderililerinde prevalans %55’ den fazladır ve dünya üzerindeki en yüksek diyabet prevalansı bu ırkta gözlenmiştir. Fakat tam tersi Grönland ve Alaska eskimolarında DM prevalansı çok düşüktür ve saptanan olguların çoğu da tip 2 DM’ dir (22).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) ve Amerikan Ulusal Sağlık Ve Beslenme Çalışması-III (National Healthand Nutrition Examination Survey-III (NHANES-III) ‘in verilerine göre diyabetli bireylerin %30-50’ni henüz tanı konulmamış vakalar oluşturmaktadır (23).

Diyabetin mümkün olduğunca erken dönemde teşhis edilerek aynı zamanda uygun şekilde tedavi edilmesi hastalığın bireye ve topluma olan yükünü azaltması açısından önemlidir. 1997-1998 yıllarında ‘Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

(TURDEP-I)'nin yapmış olduğu 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde Tip 2 DM prevalansı %7,2, prediyabet sınıflaması içerisinde yer alan Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) prevalansının ise % 6,7 olduğu tespit edilmiştir. Bundan yaklaşık 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında ise diyabet prevalansı %90 artarak tip 2 diyabet prevalansı %13,7, IGT prevelansı da %13,9 olarak tespit edilmiştir (24).

Şekil 1. TURDEP I-II Yaşa Özel Diyabet Hızları (%) (24)



Şekil 1’de görüldüğü gibi TURDEP-II ‘de hemen hemen her yaş grubunda diyabet sıklığı artmıştır ayrıca TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10’u diyabet hastasıdır. TURDEP-I’de ise %10’nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktadır. TURDEP-II deki bu verilere dayanarak Türkiye’de diyabetin 1998 yılında yapılan TURDEP-I sonuçlarına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı sonucuna varılabilir. Özetle TURDEP çalışmaları Tip 2 diyabetin ülkemiz için giderek büyüyen çok önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu kanıtlamıştır.

2.2. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Glukoz toleransı, açlık plazma glukozu (APG), oral glukoz yükleme testi (OGTT) veya HbA1C kullanılarak değerlendirilir ve buna göre normal glukoz homeostazı, diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz homeostazı olarak üç ana başlıkta sınıflandırılır. APG <100 mg/dL, oral glukoz yükleme sonrasında Plazma Glukozu <140 mg/dL veya glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1C) <%5,6 olan bireyler normal glukoz toleransı olarak tanımlanır (25). Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflaması Uzman Komitesi, APG düzeyleri ile eşik glukoz düzeylerini belirlemek için anahtar faktör olan retinopati arasında gözlenen ilişkiyi kullanılarak tanısal kriterlerini yeniden düzenlemiştir (Tablo 1). Diyabet ve glukoz metabolizmasının bozukluklarının tanısında ve sınıflamasında son 15 yılda bazı değişiklikler olmuştur. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini bildirmiş sonrasında ise 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri bazı küçük değişikliklerle kabul etmiştir. Hemen ardından 2003'de, Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) tanısı için ADA bazı değişiklikler yapmış. Buna karşılık Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise 2006 senesinde bildirdiği raporda 1999 kriterlerinin korunmasını uygun görmüştür (23).

Tablo 1. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri (*) (23)

	Aşkar DM	İzoleIFG**	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	–
OGTT 2.st. plazma (75 gr glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	–
Rastgele PG	≥200 mg/dl+ diyabet semptomları	–	–	–	–
A1C(***)	≥%6.5 (≥48mmol/mol)	–	–	–	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterlerinden herhangi birisi yeteriyken 'izole IFG' ve 'IFG+IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 MG/DL olarak korunması benimsenmiştir. ***Standardize metodlarla ölçülmelidir.DM: Diabetes mellitus, APG:Açlık plazma glukozu,2.st PG:2. Saat plazma glukozu, OGTT:Oral glukoz tarama 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.

Açıklanmayan kilo kaybı, poliüri, polidipsi, polifaji ve gibi diyabetin klasik semptomların mevcudiyetinde, rastgele plazma glukoz ölçümünün 200 mg/dl değerinin üzerinde olması diyabet tanısı için yeterlidir. Glukoz atılımı için değişen böbrek eşiği benzer bulgular oluşturabildiği için, glikozüri güçlü bir şekilde diyabeti düşündürse de, idrar tetkikinin diyabet teşhisi koymak için tek başına kullanılması çok doğru olmaz. Eğer diyabet şüphesi rastgele glukoz tayini ile doğrulanamazsa, ek tanısal testler gerçekleştirilmelidir (26).

Bir gecelik açlık sonrası (8-12 saat) plazma glukoz düzeylerinin ölçümü daha güvenilirdir. Eğer iki farklı ölçümde açlık glukoz düzeyleri 126 mg/dl veya üzerinde ise diyabet tanısı doğrulanır. Alternatif olarak 75 gram OGTT kullanılabilir. OGTT bir gecelik açlıktan sonra 75 gram glukoz kullanılarak yapılmalıdır; glukoz yüklemesinin 2. saatinde 200 mg/dl veya üzeri glukoz düzeyleri diyabet tanısını doğrulamaktadır (26).

Tanı için ise 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifiktir fakat OGTT 'nin aynı kişide günler arası değişkenliğinin ve harcanan emek ve maliyetin yüksek olması rutin kullanımda zor bir hale getirmektedir. Diyetle karbonhidratların kısıtlanması, yatak istirahati veya ciddi hareketsizlik, tıbbi veya cerrahi stres, ilaçlar, sigara, alkol içimi ve tekrarlayan kan alımlarına bağlı oluşan anksiyete gibi yaygın faktörler OGTT'yi etkilemektedirler. Buna karşın, APG'nin uygulanabilirliğinin basit ve maliyetinin fazla miktarda olmaması ise bu testin rutinde kullanım oranını artırmaktadır. Sonuç olarak, OGTT uygulanacak hastalar, testten en az üç gün öncesinden başlayarak yeterli miktarda karbonhidratlı bir diyet (150gr/gün) tüketmelidirler (26,27).

2.2.1. OGTT Endikasyonları (28)

Tarama testlerinde normal değerlerinin üstünde kan glukoz düzeylerinin bulunması ve ayrıca;

1. Ailede DM hikayesi
2. Obezite (VKİ ≥ 30)
3. Ailesinde MODY tipi diyabet olan bireyler
4. Öyküsünde spontan abortus, prematür doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, iri bebek (doğum ağırlığı $>4\text{kg}$), polihidramniyoz, toksemi olan kadında hamilelik

5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık ve özellikle bu patolojilere 50 yaşın altında rastlanması halinde

6. Operasyon, stres, travma, enfarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi yada glikozüri saptanan vakalarda, bu olaylar geçtikten sonra;

- Açlık kan şekeri (AKŞ) normalden glikozüri olması
- Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler
- Gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla
- Yüksek bir postprandiyal kan şekeri varsa OGTT yapılmalıdır

Hastanede veya hastaların kendilerinin evde glukoz takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glukoz değerleri aşağıdaki formüllerde gösterilmiş olduğu gibi daha düşüktür. Bu formüller temel alınarak, artık günümüzde kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların plazma glukoz düzeylerine bakılıp ona göre kalibre edilerek kullanılması daha uygundur (Tablo 2).

Tablo 2. Tam kan, kapiller kan ve serumda plazma glukozuna göre glukoz hesabı (23)

$$\text{Plazma glukoz (mg/dL)} = 0.558 + (20.254 \times \text{tam kan glukoz (mg/dL)})/18$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dL)} = 0.102 + (19.295 \times \text{kapiller kan glukoz (mg/dL)})/18$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dL)} = -0.137 + (18.951 \times \text{serum glukoz (mg/dL)})/18$$

Buna göre venöz plazmada 126 mg/dl olarak ölçülen glukoz düzeyi tam kanda %11 (112 mg/dl), kapiller kanda ~%7 (118 mg/dl), serumda ise ~%5 (120 mg/dl) daha düşük ölçülür

WHO açlıkta kapiller tam kanın glukoz seviyesini venöz plazmadakine eşit, fakat toklukta kapiller kanın glukoz seviyesini plazmadakine göre %11 daha düşük olarak kabul etmektedir. Bu farkın nedeni ise hematokrite (Hct) bağlıdır. Örneğin, Hct %55 olan birinde bu fark %15'e yükselirken, Hct %30 olan bir diğer kişide fark %8'e iner (23).

Klinikte günlük rutin pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde APG ve 2.saat plazma glukozu (PG) normal (ya da IFG/IGT aralıklarında) bulunmasına rağmen 1.saat PG düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerine çıktığına rastlanmaktadır. Bu tip hastaların tıpkı aşikar DM gibi takip edilmesi gerektiği günümüzde yaygın olarak kabul edilen bir yaklaşımdır (23).

2.2.2.Tanı testi olarak hemogloblin A1c (HbA1C)

İki-üç aylık bir zaman dilimindeki kan glukoz düzeylerini yansıtan HbA1C kronik gliseminin göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu test diyabet hastalarının tedavisinde önemli bir rol oynar, çünkü mikrovasküler ve daha az oranda olmak üzere makrovasküler komplikasyonlar ile iyi bir korelasyona sahiptir ve glisemi tedavisinin yeterliliği için standart belirteç olarak kullanılmaktadır (29).

Tanı eşiğindeki belirsizlik ve standardizasyonundaki problemlerden dolayı HbA1C'nin DM'de tanı aracı olarak kullanılması uzun zamandır tavsiye edilmektedir. HbA1C'nin son yıllarda prognostik öneminin artması sonucunda diyabette tanı testi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1C analiz yönteminin, HbA1C için altın standart olan yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC: High-performance liquid chromatography) yöntemine göre kalibre edilmesi ve 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılmasını şartını aramaktadır. WHO'nun, 2011'de sunduğu Konsültasyon Raporu ise güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi şartı ile, HbA1C'nin diyabet tanı testleri içinde kullanılabilineceğini bildirmiştir. Bazı uzmanlar $A1C \geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol) ile birlikte, $APG \geq 126$ mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir (23).

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) ile birlikte ADA, EASD (Avrupa Diyabet Çalışma Birliği) ve IDF temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, 2008 yılında diyabet tanısı için HbA1C kesim noktasını $\%6.5$ (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir (30). Çünkü $\%6,5$ eşik değeri, 2. saat PG ve APG'deki tanısal kesim noktalarına benzer şekilde retinopati ile iyi bir korelasyona sahiptir (25,26).

Ortalama glukoz değerleri; Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasının standardizasyonu sonucu geliştirilen "Ortalama Plazma Glukozu" $[MPG$ (mg/dl) = (HbA1C x 35,6) - 77,3] formülü kullanılarak hesaplanabilir (31).

2008 yılında ADAG (A1C-Derived Average Glucose) Çalışma Grubu'nun yaptığı Çalışma sonucu geliştirilen aşağıdaki formülün daha doğru sonuç verdiği düşünülmektedir [MPG (mg/dl) = (HbA1C x 28,7) - 46,7] (32).

TURDEP-II gibi ulusal ve uluslararası toplumsal bazlı çalışmalar, HbA1C'ye göre diyabet teşhisi konulan hastaların, APG veya OGTT ile teşhis edilen hastalara göre, metabolik açıdan (kilo, bel çevresi, lipid ve kan basıncı yönünden) daha kritik durumda olduklarını göstermektedir.

TURDEP-II çalışmasında HbA1C'ye göre 'Diyabet Riski Yüksek' (HbA1C: %5.7-6.4) olan sınıfta tanımlanmış grubun metabolik risk düzeyi, 'Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu' (IFG +IGT) olarak tanımlanan grubun risk düzeyine yakın düzeyde bozulmuş olarak saptanmıştır. Bu durum düşünüldüğünde, testin tanı amaçlı olarak kullanılmasının, komplikasyonlara daha eğilimli hastaların tanısında ,tedavisinde ve komplikasyonların önlenmesinde faydalı olacağı açıktır (23).

2.3 DİABETES MELLİTUS'UN SINIFLANDIRMASI

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla, sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya insülin salgılanmasında bozulmaya neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı direnç oluşmasıdır. İnsuline bağımlı DM (IDDM) ve insülinden bağımsız DM (NIDDM) olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen sınıflama, hastalığın hem patogenezine göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize edilmiştir. Ancak Tip 2 DM hastalarının bir kısmının da zamanla insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmasına yol açmıştır. Bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogenezine ait bilgilerin artması ile, 1997 yılında ADA tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır (29). Buna göre diyabetin güncel sınıflaması Tablo 3'te özetlenmiştir (23).

Tablo 3. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması (23)

<p>I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır)</p> <p>A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik</p>	
<p>II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)</p>	
<p>III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet</p>	
<p>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</p>	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <p>20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) 9. Kromozom, CEL (MODY8) 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) 11. Kromozom, INS (MODY10) 8. Kromozom, BLK (MODY11) Mitokondriyal DNA 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) Diğerleri</p>	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <p>Atipik anti-psikotikler Anti-viral ilaçlar β-adrenerjik agonistler Diazoksid Fenitoin Glukokortikoidler α-İnterferon Nikotik asit Pentamidin Proteaz inhibitörleri Tiyazid grubu diüretikler Tiroid hormonu Vacor Statinler Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</p>
<p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <p>Leprechaunism Lipoatrofik diyabet Rabson-Mendenhall Sendromu Tip A insülin direnci Diğerleri</p>	<p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <p>Anti insülin-reseptör antikolları "Stiff-man" Sendromu Diğerleri</p>
<p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <p>Fibrokalkülöz pankreatopati Hemokromatoz Kistik fibroz Neoplazi Pankreatit Travma/pankreatektomi Diğerleri</p>	<p>G. Enfeksiyonlar</p> <p>Konjenital rubella Sitomegalovirus Koksaki B Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</p>
<p>D. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <p>Alström Sendromu Down Sendromu Friedreich tipi ataksi Huntington korea Klinefelter Sendromu Laurence-Moon-Biedl Sendromu Miyotonik distrofi Porfiria Prader-Willi Sendromu Turner Sendromu Wolfram (DIDMOAD) Sendromu Diğerleri</p>	<p>H. Endokrinopatiler</p> <p>Akromegali Aldosteronoma Cushing Sendromu Feokromositoma Glukagonoma Hipertiroidi Somatostatinoma Diğerleri</p>

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

2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, pankreas beta hücre kapasitesinin %80-90'nın harabiyeti sonucu mutlak insülin eksikliği ile seyreden bir hastalıktır. Hastalar genellikle 30 yaş altındadır ve çoğunun kilosu normal ya da düşüktür. Tip 1 DM etiyolojik olarak immün aracılı ve idiopatik olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır (Tip 1A ve Tip 1B). İmmün aracılı Tip 1 A hastaların %90'ını oluşturur ve pankreas beta hücrelerinin bileşenlerine karşı otoantikörler bulunmaktadır. Tip 1B yani idiopatik tip ise daha az sıklıkta görülür ve beta hücre otoimmünitesini gösteren immünolojik bir belirteç yoktur. Bu hastaların kan insülin düzeyleri düşüktür ayrıca insülin direnci bulunmaz (33).

LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult): Hastaların az bir kısmında ise başlangıç daha yavaş seyreder. Tip 2 diyabete benzer bir şekilde yavaş ve belirsiz semptomlar rastlantı sonucu ortaya çıkabilir ki bu gruptaki hastalar yetişkinlerin yavaş seyirli ve geç başlangıçlı tip 1 diyabeti (LADA) olarak adlandırılır. Bazen bu hastalar Tip 2 DM olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hastalar genellikle 30-40 yaşları arasındadırlar.

Tip 1 DM çoğunlukla, akut hiperglisemi veya ketoasidoza ilişkin semptom ve bulgularla kendini gösterir. Poliüri, polidipsi, polifaji gibi klasik bulgulara kısa süre içerisinde, kilo kaybı, halsizlik, noktürü ve çocuklarda enürezis eklenir. Poliüri, hipergliseminin yol açtığı osmotik diürezin neticesinde gelişmektedir. İdrarla glukoz ile beraber bol miktarda su ve elektrolit kaybı da olur. Hiperosmolalite ve sıvı kaybına bağlı olarak susuzluk hissi ve polidipsi gelişir ayrıca lens ve retina da etkilenecek görmede bulanıklık meydana gelir.

2.3.1.1. Patogenez

Tip 1 diyabetin patogenezinde; genetik etkenler ve çevresel uyarıların etkisi ile β -hücrelerini hedef alan otoimmün destrüksiyon rol almaktadır. İnsüline bağımlı diyabetin yaklaşık %90'ından sorumludur.

Genetik yatkınlığı mevcut olan bir birey doğduğunda normal bir β -hücre kitlesine sahip olsa bile; infeksiyöz ya da çevresel ajanların rol oynadığı otoimmün harabiyete sekonder β -hücre kaybı yıllar içinde oluşabilir. β -hücrelerinin yaklaşık % 80'i destrükte olduğunda klinik tablo ortaya çıkar. Glukoz intoleransından klinik

olarak DM tablosuna geçişte sıklıkla infeksiyonlar, stres gibi insülin ihtiyacının arttığı durumlar vardır. Hastaların bir kısmında, olayı başlatan bu faktörleri takiben klinik olarak DM ortaya çıkmadan önceki dönemde immünolojik belirteçler gösterilebilmektedir (34).

2.3.1.2.Otoantikolarlar

Son yıllarda otoimmün T hücreleri ile reaksiyona giren bir çok β -hücre antijeninin ayırıcı tanısı yapılmıştır. Bunlar insülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD 65 ve GAD 67), phogrin (IA-2), protein tirozin fosfataz benzeri moleküller olan adacık antijeni 2 (IA-2 veya ICA-512) stres proteinleri (heat shock protein-hsp 65)'dir (25).

2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM toplumda en sık gördüğümüz diyabet tipidir. Diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'inden sorumlu olan ve geçmişte insülin bağımlı olmayan veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan Tip 2 DM, insülin direnci ve insülin sekresyonundaki bozukluklar ile karakterizedir (29,35).

Primer bozukluğun, insülin direncinden mi yoksa insülin sekresyon kusurundan mı kaynaklandığı ile ilgili tam bir fikir birliği olmasa da, çalışmaların bir çoğu insülin direncinin insülin sekresyon kusurundan daha önceki dönemde var olduğu görüşünü kabul etmektedir (25).

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkan Tip 2 DM hastaları sıklıkla obez veya fazla kiloludurlar (Vücut Kitle İndeksi VKİ >25 kg/m²). Ancak obezitedeki artışla bağlantılı olarak çocukluk veya adolesan çağlarındaki Tip 2 DM hastalarında son 10 yılda belirgin bir artış görülmektedir. Bu hastalarda insülin sekresyonu defektiftir ve insülin direncini karşılamada yetersiz kalmıştır. Tip 2 DM etiyolojisinde güçlü bir genetik yatkınlık mevcuttur. Ailede genetik eğilim arttıkça yeni gelecek olan nesillerde DM riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar (33).

2.3.2.1. Patogenez

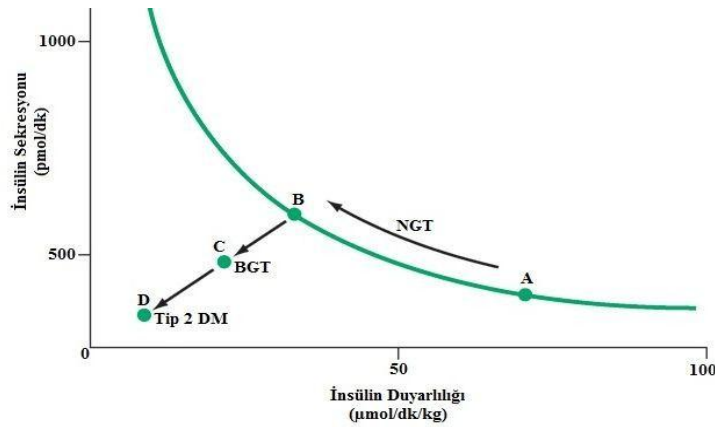
Tip 2 DM üç fizyopatolojik anormallikle beraberdir,

1-İnsülin salınımının bozulması,

2-Periferik dokularda insülin etkisine direnç oluşması

3-Hepatik glukoz üretiminin artmasıdır

Tip 2 DM'de özellikle visseral veya santral obezite çok yaygındır (36). Pankreatik beta hücreleri insülin çıkışını artırarak kan glukoz düzeyini kompanse ettikleri için hastalığın erken dönemlerinde, insülin direncine rağmen glukoz toleransı normal düzeyde olabilir (Şekil 2). Bazı hastalarda insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi giderek arttığı için, pankreatik hiperinsülinemik durumu devam ettirmek neredeyse imkansız hale gelir. Devamındaki süreçte postprandiyal glukoz seviyesinde yükselme ile karakterize BGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı) kliniği gelişir. İnsülin sekresyonundaki giderak azalma ile hepatik glukoz üretiminde artış ve açlık hiperglisemisinin meydana gelmesi sonucundaki olaylar beraberinde aşikar diyabete yol açar. Sonuçta beta hücre yetmezliği meydana gelir (25,37).



Şekil 2. Tip 2 DM gelişimi sırasında metabolik değişiklikler. İnsülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı ilişkilidir ve bireyin insülin direnci arttıkça (A noktasından B noktasına geçiş) insülin sekresyonu artar. İnsülin sekresyon artışını kompanse etmede yetersizlik bozulmuş glukoz toleransı (BGT; C noktası) ve en sonunda T2DM ile sonuçlanır (D noktası) (25).

2.3.2.2 MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) ve Tip 2 DM Ayırıcı Tanısı

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden bu hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikorlar negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük dozla regülasyon sağlanır. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sülfonilüre grubu ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda MODY akla gelmelidir. MODY vakaları, adolesan çağından sonra başlayan Tip 1 DM ya da genç yaşta başlayan Tip 2 DM vakaları ile karışabilir. Tip 1 DM şüphesi varsa otoantikorlar bakılarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır (23)

2.3.2.3 Tip 2 Diyabetteki Metabolik Bozukluklar

1) Anormal kas ve yağ metabolizması

İnsülinin başta kas ve karaciğer olmak üzere periferik dokulardaki etkinliğinin azalması insülin direncinin asıl nedenidir ve bu durum Tip 2 diyabetin en belirgin özelliğidir. Bununla beraber dolaşımdaki normalden fazla olan insülin düzeyleri plazma glukozunu normal seviyeye getireceğinden bu direnç de görecelidir. İnsülin direnci karaciğerden glukoz çıkışını artırırken ayrıca periferik dokularda glukoz kullanımının bozulmasına sebep olur. İnsülin direncinin bu iki etkisi de hiperglisemi ile sonuçlanır (25) .

Hepatik glukoz çıkışında meydana gelen artış öncelikle açlık glukozundaki yükselmeye sebep olurken, tokluk sonrası hiperglisemiye ise glukozun periferik kullanımındaki azalma neden olmaktadır. İskelet kasında oksidatif glukoz metabolizmasına (glikoliz) göre non-oksidatif glukoz metabolizmasında (glikojen sentezi), daha fazla bir bozukluk vardır. Tip 2 DM’de insülin bağımsız dokularda ise glukoz metabolizması yönünden bir değişiklik yoktur (25).

Tip 2 DM'de insülin direncinin moleküler mekanizması henüz çok net şekilde açıklığa kavuşturulmamıştır. İskelet kasında insülin reseptörlerinin seviyesi ve tirozin kinaz aktivitesi azalmıştır fakat meydana gelen bu değişikliklerin primer bir defekttan ziyade hiperinsülinemiye sekonder olması muhtemelen daha olasıdır. Bu sebepten dolayı insülin direnci mekanizmalarında insülinle düzenlenen fosforilasyon ve defosforilasyondaki postreseptör kusurlarının öncelikli nedenlerden olduğu düşünülmektedir. Örneğin, Glukoz Transporter-4'ün (GLUT-4) plazma membranına translokasyonunun azalmasında, inozitoltrifosfat-3-kinaz (PI3) sinyal iletimindeki defekt sorumlu tutulmaktadır (25,38).

Diğer defektler ise iskelet kası miyositlerinde içinde birikerek, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu bozan ve insülinle uyarılan mitokondriyal ATP sentezini azaltan lipid kümeleridir. Serbest yağ asidi oksidasyon kusuru ve iskelet kası miyositlerindeki lipid birikimi, lipid peroksidleri gibi reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna neden olabilir (25). Dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyelerindeki artış karaciğer ve kasta, yağ birikimini daha da artırarak insülin direncini olumsuz yönde etkiler. Bunun en muhtemel sebebi, aşırı yağ asidi sunumu ve kas ve karaciğerde mitokondrinin bunları okside etme kapasitesindeki kusurdur. Bu durumun muhtemelen, insülin sinyallerini bozan ve hücre sel değişiklikleri indükleyen net intraselüler diaçilgliserol (DAG) birikimine yol açtığı söylenebilir (26). Hücre içi serbest yağ asidi metabolitlerinin insülin direncini artırma mekanizması ise insülin sinyal moleküllerinin tirozinden ziyade serin fosforilasyonu içeren kompleks bir mekanizması aracılığı ile olmaktadır (37). Buna karşın mitojenik-aktive edilen protein kinaz yolağını kullanarak hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolü örneğinde olduğu gibi, bütün insülin sinyal transdüksiyon yolları insülinin etkisine dirençli olmayabilir. Özetle hiperinsülinemi protein kinaz yolunun aktive olması ile insülinin etkisini güçlendirerek diyabet ile ilişkili ateroskleroz gibi bazı durumların ilerlemesini hızlandırır (25).

Tip 2 diyabetik hastaların çoğuna eşlik eden, özellikle santral veya visseral yerleşimli obezitenin diyabet patogeneğinde etkili olduğu söylenebilir. Diyabette artarak biriken yağ hücre kitlesi nedeniyle, serbest yağ asitleri ve diğer yağ hücresi ürünlerinin düzeylerinde yükselme meydana gelir. Adipositler, TNF- α , adiponektin, leptin, resistin, retinol-bağlayıcı protein 4, serbest yağ asitleri gibi bir çok ürün sekrete ederler. İştahı, enerji tüketiminin düzenlenmesini ve vücut ağırlığını kontrol

eden adipokinler aynı zamanda insülin duyarlılığını da ayarlamaya yardımcı olurlar (25). Serbest yağ asitleri, iskelet kasında glukoz kullanımını bozarak, karaciğerin glukoz üretim kapasitesini artırabilir ve beta hücre fonksiyonunu işlevsiz hale getirir. Serbest yağ asitlerinin üretiminin artması sonucunda ise iskelet kası ve karaciğerde insülin direnci meydana gelir. Dolaşımdaki adiponektin seviyesi, insülin direncinin derecesi ve obezite ile ters orantılıdır. Dolayısıyla adipositlerden salgılanan insülin duyarlılaştırıcı bir peptid olan adiponektin, obezitede azaldığı için düşük adiponektin düzeyleri hepatik insülin direncine önemli bir katkı sağlar (25). Tip 2 DM’de IL-6, C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçlerinin yüksekliğinin nedenini, adiposit ürünleri ve adipokinlerin oluşturduğu inflamatuvar ortam açıklayabilir (25).

2) Bozulmuş İnsülin Sekresyonu

İnsülin, portal vene sekrete edildikten hemen sonra yaklaşık olarak %50’si karaciğer tarafından uzaklaştırılarak yıkılır. Ekstraksiyona uğramamış insülin, sistemik dolaşıma geçerek ve hedef bölgelerdeki reseptörüyle bağlanır (25). İnsülinin hedef dokular üzerindeki (özellikle karaciğer, kas ve yağ) etkileri disülfid köprüleriyle bağlanmış iki alfa ve iki beta zincir içeren heterodimerin meydana getirdiği spesifik insülin reseptörü üzerinden olmaktadır (26). Reseptöre insülin kenetlenmesi intrinsek tirozin kinaz aktivitesinin stimülasyonuna neden olarak, reseptör otofosforilasyonuna ve insülin reseptör substratları (IRS) gibi intrasellüler sinyal moleküllerinin toplanmasına yol açar. Bütün bu olayların sonunda diğer adaptör proteinler ve IRS, insülinin metabolik ve mitojenik etkileriyle sonuçlanan fosforilasyon ve defosforilasyon reaksiyonlarının kompleks bir kaskadını başlatmaktadır (25).

İnsülin sekresyonu ve duyarlılığı birbiriyle ilişkilidir. Tip 2 DM’de insülin sekresyonu, başlangıç evresinde normal glukoz toleransını devam ettirmek amacıyla insülin direncine yanıt olarak artar. Başlangıçta insülin sekresyon defekti daha hafiftir ve glukozla stimüle edilen insülin sekresyonuna spesifiktir. Örneğin arjinin gibi glukoz dışı salgılatıcılara karşı olan cevap korunmuştur (25). Kemirgenlerde yapılan çalışmalara göre glukoz ile stimüle insülin sekresyon defekti, pankreas beta hücrelerinde primer glukoz taşıyıcı protein olan Glukoz Transporter-2 (GLUT-2) ekspresyonunda düşme ile bağlantılıdır. GLUT-2’nin kaybı diyabete klinik geçişte glukoz ile stimüle edilen insülin sekresyon defektini hızlandırır (26).

Tip 2 diyabeti olan hastalarda hastalığın süresinin uzunluğuna bağlı olarak beta hücre kitlesi, yaklaşık olarak %50 azalmaktadır (39). Tip 2 DM'de insülin sekresyonundaki azalmanın nedeni belirsizliğini korumakla beraber insülin direncine eklenerek β hücre yetersizliğine neden olan ikinci bir genetik defektin varlığı düşünülmektedir. Adacık amiloid polipeptid veya amilin, insülin ile beraber β hücrelerinden salgılanarak, hastalık süresi uzun olan Tip 2 DM 'li hastaların adacık hücrelerindeki amiloid fibriler depositleri meydana getirirler. Amilinin fazla miktardaki salgısı, zaman içinde β hücre fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir (25). Kronik hiperglisemi, adacık hücre fonksiyonlarını, beta hücrelerinin glukozu yanıtını bozarak ve insülin direncini artırarak hipergliseminin daha da kötüleşmesine neden olur. Glisemik kontrolde iyileşme sıklıkla adacık fonksiyonunda iyileşme ile bağlantılıdır (25). Glukotoksisitenin geriye döndürülmesi kısır döngüyü kırar ve aynı zamanda hiperglisemiyi de azaltabilir. Ayrıca dolaşan lipidler de glukoz metabolizmasını olumsuz şekilde etkilerler. Düzeyi yükselmiş serbest yağ asitleri hepatic glukoneogenezi hızlandırır ve kas glukoz metabolizmasını inhibe ederek, pankreas β hücre fonksiyonlarını bozabilir. Sonuçta glukotoksisitede ve lipotoksisitenin geriye döndürülmesi metabolik kontrolü düzelterek olumlu tedavi sonuçları sağlanmasına neden olur (26).

3) Hepatik Glukoz ve Lipid Üretiminde Artma

Tip 2 DM'de karaciğerdeki insülin direncinin nedeni hiperinsülineminin glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalmasından dolayıdır, bu durum postprandiyal dönemde karaciğerde glukoz depolarında yetersizliğe ve açlık hiperglisemisine neden olur. Hepatik glukoz üretiminde artış hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkmıştır, fakat bu durumun insülin sekresyonunda bozuklukları ve iskelet kasında insülin direnci başladıktan sonra olması muhtemeldir (25). Obesite ve adipoz dokudaki insülin direncinin sonucunda, adipositlerde lipoliz ve serbest yağ asidi çıkışının artması, hepatositlerde lipid sentezinin artmasına neden olur (25). Dolayısıyla karaciğerdeki toplanan bu lipid artışına sekonder olarak klinikte nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve anormal karaciğer fonksiyon testleri karşımıza çıkabilir (40). Aynı zamanda bu durum Tip 2 DM'de meydana gelen dislipideminin de (yüksek trigliseritler, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve artmış küçük LDL partikülleri) nedenidir (25).

2.3.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri

Tip 2 diyabetes mellitusun üç klinik dönemi vardır. Birinci dönemde insülin direncinden dolayı insülin yüksek olmasına karşın kan glukoz düzeyi normal sınırlar içerisinde. Bu dönem “Bozulmuş Açlık Glukozu” (IFG) olarak tanımlanır. İkinci dönemde insülin direnci daha da belirgin olduğu için, yüksek insülin düzeylerine karşılık postprandiyal bir hiperglisemi meydana gelir ki bu döneme de “Glukoz Tolerans Bozukluğu” (IGT) adı verilir (41). Daha önce “Sınırdaki Diyabet” ya da “Latent Diyabet” diye adlandırılan IGT ve IFG, artık “Prediyabet” olarak kabul edilmektedir (23). Yakın zamanda prediyabeti tanımlayan laboratuvar kriterlerine yüksek HbA1C düzeyleri (%5,7-%6,4) de ilave edilmiştir (26). IFG ve IGT obezite, trigliserit yüksekliği ve/veya HDL düzeylerinde düşüklük ile birlikte dislipidemi ve hipertansiyon ile bağlantılı bozukluklardır (42). Özetle her ikisi de DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II), aslında HbA1C ile belirlenen ‘Yüksek Risk Grubu’nun, izole IFG ve izole IGT’den daha ileri, kombine glukoz metabolizması bozukluğuna (IFG+IGT) yakın ciddiyette, glukoz metabolizması bozukluğu olan kişileri kapsadığını ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış HbA1C testi ile yüksek riskli olarak belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yakındır ve bu sebeple DM önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir. Bütün bunlardan dolayı Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi HbA1C düzeyi %5,7-6,4 aralığında bulunan kişilerin diyabet yönünden yüksek riskli oldukları için koruma programlarına alınmaları gerektiğini uygun görmüştür (23).

Üçüncü dönemde ise klinik olarak aşikar diyabet oluşur. İnsülin direncinde herhangi bir ilerleme olmamasına rağmen, insülin salınımında azalma olduğu için açlıkta dahi hiperglisemi gelişir. Tip 2 diyabette klinik dönemler IFG, IGT ve Tip 2 DM olarak özetlenebilir. Yapılmış birçok çalışmada, IGT olan hastalarda 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin %30, diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin ise %26 civarında, olduğu gösterilmiştir. Bu döneminde hastalığın teşhisinden yaklaşık 2-12 yıl önce oluştuğu ileri sürülmektedir. Faz I döneminde β hücre fonksiyonundaki azalmaya ve insülin direncindeki artışı bağlı olarak diyabetin klinik bulguları ortaya çıkmakta, faz II döneminde β hücre fonksiyonlarındaki

azalma hızla devam etmektedir. Faz III ise son dönem olup β hücre fonksiyon kaybı nedeni ile insülin replasman tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (41).

2.4 TARAMA ENDİKASYONLARI

2.4.1 Tip 1 DM'li Hastalarda Tarama Endikasyonları (23)

- Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları (Tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır.
- Klasik DM semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır.
- Diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 DM olan kişiler erişkin yaşta da olsalar Tip 1 DM bakımından araştırılmalıdır.

2.4.2 Tip 2 DM'li Hastalarda Tarama Endikasyonları

Tip 2 DM tanısı için tarama testi olarak APG veya HbA1C'nin yaygın olarak kullanılması önerilmektedir. DM tanısının şu anda geçerli kriterlerini karşılayan çoğu insan hastalıklarından habersizdir. Epidemiyolojik çalışmalar Tip 2 DM'nin tanıdan önceki on yıla kadar mevcut olabileceğini bildirmektedir ve Tip 2 DM'li hastaların yarısında tanı sırasında bir veya daha fazla diyabetik komplikasyon mevcuttur. ADA 45 yaşın üzerindeki her bireyin üç yılda bir, VKİ >25 ve ilave risk faktörleri olan asemptomatik bireylerin ise daha erken bir yaşta taranmasını önermektedir. Tip 2 diyabetteki bu duruma karşılık, Tip 1 DM tanısı öncesinde uzun bir asemptomatik dönem olması nadirdir (25).

Diyabet riski yüksek bireyler (23)

1. Obez veya kilolu (VKİ ≥ 25 kg/m²) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında ≥ 90 cm, erkekte ≥ 96 cm) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2. VKİ ≥ 25 kg/m² olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine dahil olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırmaları gerekir.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında DM bulunan kişiler
- DM prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB $\geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
- Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili kliniği veya bulguları (akantozis nigrikans) olanlar
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar (23).

2.5 DİABETES MELLİTUSUN TEDAVİSİ

DM tedavisinde, hiperglisemiyle ilişkili semptomları gidermek, uzun dönemde gelişebilecek kronik (mikrovasküler ve makrovasküler) komplikasyonları azaltmak ve hastanın hayat standartlarını iyileştirmek amaçlanır. Bu amaçlara ulaşabilmek için her hastaya uygun glisemik hedef seviye belirlemelidir (25). ADA mikrovasküler hastalık görülme sıklığını azaltmak için birçok hastada HbA1C'nin %7 değerinin altına düşürülmesini önerir. Bu durum yaklaşık ortalama 150-160 mg/dl değerinde PG ile sağlanabilir; idealde açlık veya yemek öncesi glukoz 130 mg/dl ve tokluk şekeri 180 mg/dl değerinin altında devam ettirilmelidir (29).

Hastalık süresi kısa olan, uzun yaşam süresi beklentisi bulunan, önemli kardiyovasküler hastalık (KVH) olmayan hastalarda eğer ciddi hipoglisemi veya tedavinin diğer yan etkileri olmaksızın sağlanabilecekse, HbA1C için hedef değerlerinin %6,0-6,5 arasında olması beklenebilir (43,44).

Bunun aksine ciddi hipoglisemisi olan, sınırlı yaşam beklentisi bulunan, ileri komplikasyonları ve eşlik eden hastalıkların fazlalığı, birden fazla glukoz düşürücü ajanın etkin dozlarına rağmen hedefe ulaşılmasının güç olduğu kişilerde HbA1C'nin %7,5-8 olması uygundur (43,45).

2.6. TİP 2 DİABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI

DM'nin komplikasyonları oldukça sık görülür ayrıca toplum ve birey için çok büyük maliyetlere sebep olmaktadır. Kronik komplikasyonlar hastanın yaşamına önemli sınırlamalar getiren ciddi sorunlardır (46).

Tip 1 DM'li hastalarda akut komplikasyonların ani bir şekilde ortaya çıkmasına daha sık rastlanırken, Tip 2 DM'li hastaların çoğunluğu, kronik komplikasyonların ciddi başlangıcına kadar hastalıklarının farkında olmayabilirler. Ayrıca Tip 2 DM'si olan her üç hastanın ikisinde ölüm nedeni makrovasküler hastalıklardır ki; bunlar miyokard infarktüsü, inme ve periferik vasküler hastalıkları içerir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS), 5100'den fazla hasta üzerine Tip 2 diyabette yoğun glisemik kontrolün hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisini araştırmak üzere yapılmış olan en büyük çalışma olup, edinilen son sonuçlara göre, iyi glisemik kontrolü olan hastalarda, diyabet ile ilişkili komplikasyonların azaldığını göstermektedir (47).

Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda yapılan çalışmalar, özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin glisemik kontrol derecesi ile yakından bağlantılı olduğunu göstermiştir. HbA1C normale ne kadar yakın ise komplikasyon riski o derece düşüktür (23).

Tablo 4: HbA1C yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları (23)

Tip 1 diyabet (DCCT)	TİP 2 Diyabet (UKPDS)
Retinopati riski %35	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite %7
Nöropati riski %30	Myokart infarktüsü riski %18
-	Mikrovasküler komplikasyon riski %35

İngiltere’de yapılan hesaplara göre diyabetik hastaların bakımına harcanan masraflar, toplam sağlık bütçesinin %4-5’ini oluşturmaktadır. ABD’de ise halk sağlığı için harcanan her 7 dolardan 1’i, diyabetli hastalara ve onların diyabetle ilişkili çok sayıdaki komplikasyonlarına harcadığı hesaplanmıştır. Özellikle Tip 2 diyabetli hastalara yapılan yıllık masrafların kişi başına düşen oranı DN yönünden ele alınacak olursa; anormal böbrek fonksiyonu varlığında %65, ilerlemiş böbrek hastalığında %195 ve SDBY’de %771 artmaktadır (48,49).

Bütün bu sebeplere bağlı olarak hastaların yaşam kalitesinin artırılması, toplum ve bireye yükleyeceği maliyetlerin azaltılabilmesi ve önlenmesi için diyabetin komplikasyonlarının erken dönemde saptanabilmesi çok önemlidir.

2.6.1. Akut (metabolik)Komplikasyonlar (23)

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)

Laktik asidoz (LA)

Hipoglisemi

2.6.1.1. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucunda oluşan, patogenezi ve tedavisi büyük oranda birbirine benzeyen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA’da ön plandaki primer sorun insülin eksikliğiyken, HHD’de ise asıl problem dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak temelde aynı klinik problemin iki ayrı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. HHD’de az miktarda da olsa insülinin bulunması lipolizi baskılamaya yeterli olduğu için, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmezken DKA’da mutlak insülin yokluğundan dolayı lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri tablosu ortaya çıkar (23).

Tablo 5: Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları (50)

<ul style="list-style-type: none">• Ağız kuruluğu• İştahsızlık• Kilo kaybı• Halsizlik• Bulantı, kusma• Karında ağrı• Kas krampları• Polidipsi,poliüri	<ul style="list-style-type: none">• Hipotansiyon• Dehidratasyon• Taşikardi• Nefeste aseton kokusu• Hiperventilasyon• Hipotermi• Kausssmaul solunumu	<ul style="list-style-type: none">• Hiperglisemi• Ketonemi• Lökositoz• Düşük pH• Düşük arteriyel pCO₂• Düşük plazma sodyum• Bilinç bulanıklığı, koma
--	---	---

*Bahçecik N, Diyabet ve akut durumlar

2.6.1.2. Laktik asidoz:

Genellikle alta yatan ciddi bir hastalığı bulunan kişilerde görülen ve dokulara oksijenin kullanımının ve dağılımındaki yetersizlikten kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz tablosudur. Özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb) hastalıklar nedeniyle mortalitesi oldukça yüksektir fakat diğerlerine göre daha az sıklıkta görülür. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder. Kan laktat düzeyi > 5 mmol/l (normalde 0.4-1.2 mmol/l) pH <7.30 bulunur.

2.6.1.3. Hipoglisemi:

Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve hayati önem taşıyan durumlardan biri olan hipoglisemi, kan glikoz seviyesinin 50 mg/dL'den daha düşük olması durumudur. Kan glikozundaki düşmenin sıklıkla insülin kullanan hastalarda insülin tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkması daha olasıdır. Ayrıca hipogliseminin bazı oral antidiyabetik (OAD) ilaçların (sülfonilüre grubu) kullanımı sırasında da meydana gelmesi sıkça görülür (23).

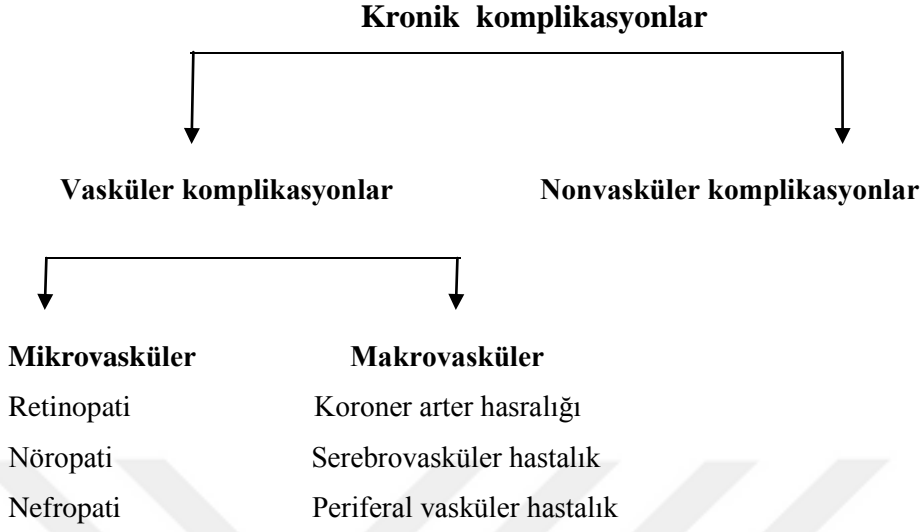
Hipoglisemi en iyi '*whiple triadı*' ile tanımlanır. Hipoglisemi ile uyumlu semptomlar, kesin bir yöntemle glukoz seviyesinin düşüklüğünün doğrulanması

(glukometre ile değil) ve plazma glukoz seviyesi normal seviyesine geldiğinde semptomların ortadan kalkması , whiple triadını oluşturur. Açlık plazma glukozunun normal seviyesi yaklaşık olarak 70 mg/dl (3,9 mmol/L) olmasına rağmen bir öğün sonrası geç dönemlerde normalde daha düşük venöz glukoz seviyesi görülür. Semptomlarla beraber glukoz düzeyinin 55 mg/dl (3 mmol/L) nin altında olması ve glukoz düzeyi normale geldiğinde semptomların kaybolması hipoglisemiye belgeler (25).

Kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilen hipoglisemi, masum bir komplikasyon değildir. Aynı zamanda trombositlerin agregasyonunu da artırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını fazlasıyla ağırlaştırabilir. Tekrarlayan hipoglisemiler glisemik kontrolünün sağlanmasını güçleştirmektedir. Dolayısıyla agresif tedaviye rağmen komplikasyonlar gelişebilir (51).

2.6.2 Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar:

DM'nin kronik komplikasyonları birçok organı ve sistemi etkileyebilir ayrıca morbitide ve mortalitenin büyük bir kısmından sorumludur. Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Vasküler komplikasyonlar da, makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık) ve mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati ve retinopati) olarak ayrılır. Vasküler olmayan komplikasyonlar ise, gastroparezi, seksüel disfonksiyon ve deri değişiklikleri gibi sorunlardır. Kronik komplikasyon riski hiperglisemi süresiyle ilişkili olarak artar. Tip 2 DM'de uzun bir asemptomatik hiperglisemi süreci olabileceğinden, hastaların çoğunda komplikasyonlar tanı sırasında da ortaya çıkabilir.



Şekil 3. Tip 2 diyabetin kronik komplikasyonları

Tip 1 ve Tip 2 DM'nin her ikisinde de mikrovasküler komplikasyonlar kronik hipergliseminin bir sonucu olarak meydana gelir. Büyük hasta gruplarında yapılan klinik çalışmalarda kronik hipergliseminin düzeltilmesinin nefropati, retinopati ve nöropatinin görülme sıklığını azalttığını ya da tamamen önlediği gösterilmiştir.

Kronik hipergliseminin makrovasküler komplikasyonların meydana gelme sürecine etkisi hakkında çok kesin bilgiler yoktur. Makrovasküler komplikasyonlarda dislipidemi ve hipertansiyon gibi birçok faktör de önemli rol oynar. Tip 2 diyabetiklerde başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Ayrıca diyabette KVH riski de 2-4 kat artmıştır. Günümüzde SDBY'nin, erişkin körlüğünün, ve nontravmatik alt ekstremitte amputasyonunun en sık nedeni diyabettir (25).

Özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın süresi uzadıkça, kapiller permeabilite artışı, kapiller bazal membran kalınlaşması, kan akımında ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelmeye başlar. Bütün bunların sonucu olarak kapillerden protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar oluşabilir. Kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1C düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar. Mikrovasküler komplikasyonlar; nefropati, nöropati ve retinopatidir (29).

2.6.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabete bağlı retinopati ABD’de 20-74 yaş arasında krluğun en önemli nedenleri arasında gelir. Diyabetik hastaların diyabet olmayanlara kıyasla 25 kat daha fazla kr olma olasılığı bu problemin ne kadar önemli olduğunun açık bir göstergesidir. Körlük primer olarak progresif diyabetik retinopati ve klinik olarak ise anlamlı maküler demin sonucunda ortaya çıkar (25).

Dünya nüfusunun yaklaşık %1,5-2’si diyabet hastasıdır. Diyabetik retinopati, DM’si olan hastalarda retinal mikrovasküler lezyonların varlığı olarak tanımlanabilir. Diyabetik hastalarında yaklaşık olarak %25’inin herhangi bir evrede diyabetik retinopatiye sahip olduğu söylenbilir. WHO’nun 2002 yılı verilerine göre; Dünyada 37 milyon yasal olarak kr birey bulunmakta ve bu körlüklerin %4,8’inin nedenini ise diyabetik retinopati oluşturmaktadır. Wisconsin diyabetik retinopati epidemiyoloji çalışmasına göre Tip 1 diyabetli başlangıçta retinopatisi olmayan hastaların ondört yıllık takipleri sonucunda %96’sında retinopati geliştiği saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise ilk kontrollerinde retinopatisi olmayan Tip 2 DM’li hastaların 6 yıllık takipleri sonunda %41’inde retinopati geliştiği görülmüştür (52).

Diyabetik retinopatinin gelişimi ve ilerlemesi çeşitli biyokimyasal mekanizmaların glikoz metabolizmasını değiştirmesi sonucu oluşur. Uzun süren hiperglisemi, retinadaki aldoz redüktaz enzimatik (sorbitol yolu) veya proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu sonucu metabolik anormallikler meydana getirmektedir. Ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktör (VEGF) ekspresyonu, anjiyotensin enzim ve protein kinaz C’nin (PKC) aktivasyonu metabolik dengesizliğe yol açmaktadır. Bütün bu metabolik bozukluklar sonucunda; kapiller endotel, perisit hücre hasarı ve kapiller endotelyal bazal membran kalınlaşması, endotelyal proliferasyon, defektif oksijen transportu ve trombosit fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Meydana gelen bu anormallikler ve diyabette kan viskozitesindeki artış sonucunda retinada fokal intraretinal kapiller tıkanıklıklar ile vasküler geçirgenlikte artış ile sızıntılar meydana gelir (53).

Diyabetik retinopati gelişimi açısından en önemli sistemik risk faktörü glisemik kontroldür, kan basıncı ve kan lipid düzeylerinin kontrolü bunu takip eder.

Diyabetik retinopati gelişimi önleyip ayrıca ilerlemesini geciktirebilen en iyi bilinen hedef tedavi HbA1C düzeyinin düşürülmesi üzerinedir. Diyabeti olan bireylerde hedef HbA1c düzeyi %7'nin altında olmalıdır (54). Kan basıncının düşürülmesi (sistolik kan basıncının 130 mmHg altında olması) ve normal sınırlar içinde olması ve normal kan lipid düzeyleri de, özellikle diyabetik maküla ödemi gelişimini azaltabilir.

Gebelik renal bozukluk, sigara kullanımı ve bazı sorumlu genlerin varlığı diyabetik retinopati gelişimi açısından diğer risk faktörleri arasında sayılabilir. Proteinüri, yükselmiş kan üre ve kreatinin değerlerinin varlığı diyabetik retinopati için iyi göstergelerdir. Diyabetik retinopatisi var olan hastalarda 5 yıl içerisinde nefropati gelişme riski %50, 12 yılın sonunda ise risk %75'tir. Mikroalbüminüri varlığı ise yakın zamanda retinopati gelişebileceğinin göstergesidir (55).

Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir. Nonproliferatif retinopati çoğunlukla hastalığı birinci dekadının sonunda veya ikinci dekadının erken dönemlerinde ortaya çıkar. Karakteristik lezyonları retina vasküler mikroanevrizmalar, yumuşak eksüdalar ve leke tarzında kanamalardır. Retinal peristlerde kaybolma, vasküler permabilite artış, anormal mikrovakülarizasyon, retinal kan akımında değişiklikler nonproliferatif retinopatinin patofizyolojik mekanizmasıdır ve retinal iskemi ile sonlanır. Retinal iskemiye karşılık cevap olarak neovaskülarizasyonun meydana gelmesi ise proliferatif retinopatinin ayırt edici bir özelliğidir. Bu yeni oluşan damarlar optik sinir veya makülada oluşabilirler ve çok kolay rüptüre olarak vitröz hemoraji ve devamında retina dekolmanına neden olabilirler (25).

2.6.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetin kronik komplikasyonlarının içinde neredeyse en sık görüleni nöropatidir. Diyabetik nöropati sinir sisteminin hemen hemen bütün bölgelerini etkiler. Nöropati ölüme sık olarak neden olmaz, fakat morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Gelişimindeki en önemli faktör sorbitoldür. Hastalarda farklı klinik sendromlar şeklinde görülebileceği gibi birden fazla nöropati tipi aynı kişide de olabilir (19).

Akson dejenerasyonu ile beraber myelinli ve myelinsiz liflerde kayıp oluşabilir. Tanı sırasında diğer nöropati yapan nedenler dışlanmalıdır. Hastalarda başlıca polinöropati, mononöropati ve otonom nöropati görülür (34).

1) Polinöropati: Distal simetrik sensorimotor polinöropatidir ve en sık görülen tipidir. Kliniğinde ön planda sensoriyal kayıp vardır. Eldiven çorap tarzı şeklinde tabir edilen, ayaktan başlayarak proksimale kadar uzanan uyuşma, keçeleşme, yanma, batmalar, giderek his kaybı ile sonuçlanır. Geceleri uykudan uyandıran istirahat ağrısı mevcuttur. Bazı zamanlarda ise akut veya kronik ağrılı nöropati kliniği gelişir. Hastaların fizik muayenesinde alt ekstremitelerde derin tendon refleksi kaybı ile beraber yüzeysel ve derin duyu kaybı gözlenir.

2) Mononöropati: Mononöropati en çok 3. kraniyal sinirde diplopi ile birlikte görülür. Göz muayenesinde, pupil refleksi normalken oftalmopleji ve ptosis gözlenir. Daha nadir olarak ise IV, VI, VII. sinirlerde etkilenebilir.

3) Otonom Nöropati: Kardiyovasküler otonom nöropati kliniğinde ortostatik hipotansiyon ve istirahat taşikardisi mevcuttur. Gastrointestinal sistemde ise gastroparezi, ishal veya kabızlık, özefagus disfonksiyonu şeklinde görülebilir. Nörojenik mesane ve erkekte erektil disfonksiyon diğer otonom nöropati şekillerindedir.

2.6.2.3. Diyabetik Nefropati

Diyabetin yaşam kalitesini bozan ve en önemli komplikasyonlarından biri olan DN'nin tanımı, ilk defa 1936'da Kimmelsteil ve Wilson tarafından yapılmıştır (56). DN'nin klasik olarak tanımı, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albumin atılımıdır (57). DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, nefropatiden önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. DN renal replasman tedavisine başlanan hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) önde gelen en önemli nedenidir ve kardiyovasküler mortalite artışıyla da ilişkilidir. Hem Tip 1 DM'nin hem de Tip 2 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olan DN, morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. DN dünyada ve ülkemizde SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (58,59).

Epidemiyoloji ve Prevalans

DN prevalansı tüm diyabet hastalarında %4-8 arasında değişmekle beraber DN, Tip 1 DM hastalarının %30'unda, Tip 2 DM hastalarının ise %50'sinde görülmektedir. Özellikle Tip 2 DM'li hastalar arasındaki DN insidansını etnik faktörlerin etkilediği de söylenebilir (60).

Afrikan-Amerikan, Güney Asya gibi bazı özel toplumlarda nefropati görölme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir. Örneğin Beyaz ırkta insidans %10-20 iken Meksikalı veya Afrikalı Amerikalılar da ve Pima yerlilerinde %40-60 civarındadır. Bu verilerde genetik yatkınlık, hipertansiyonun ve beslenmenin de önemli bir rol oynadığı düşünölmektedir (58).

DN insidansı erkeklerde ve diyabeti 15 yaşımdan önce başlayanlarda daha yüksektir. Tip 1 DM'li hastaların içinde mikroalbuminüri başlayanların; %80'inde 10-15 yıl içinde klinik nefropati ortaya çıkmaktadır. Klinik nefropatili hastalarında; 10 yıl içinde %50'si, 20 yıl içinde %75'den fazlası SDBY tablosu ile karşımıza çıkmaktadır. Tip 2 DM hastalardan mikroalbuminurisi olanların ise %20-40'ında nefropati oluşmakta, bunların arasından %20'si 20 yıl içinde SDBY'ne ilerlemektedir. Tip 2 DM'nin sıklığı Tip 1 DM'ye göre 10-15 kat fazla olduğundan dolayı nefropatili hastaların çoğunluğunu Tip 2 DM'li hastalar oluşturmaktadır. Bu rakamlar diyabete bağlı böbrek hastalığının önemli bir toplumsal ve ekonomik problem olduğunu göstermektedir (36,61).

DN, ABD ve Avrupa ölkelerinde SDBY nedenleri arasında birinci sıradadır ve ABD'de yeni gelişen SDBY'nin %40'ını diyabetik nefropati oluşturmaktadır (62).

Türkiye'de ise 1995 -1999 yıllarında yeni saptanan KBY vakalarının %14-18'inde DN saptanmıştır. Ölkemizde Türk Nefroloji Derneği'nin 1991-1993 yıllarındaki raporlarına göre DN sıklığı yaklaşık %5 iken 2009 yılı kayıtlarına göre ise diyaliz hastaları arasında DN oranının %35'e yükseldiği görölmektedir (58).

Patogenez

DN patogenezinde genetik, hemodinamik ve metabolik faktörler ile fibrozis gelişiminde suçlanan sitokin ve büyüme faktörlerinin sorumlu oldukları ileri sürülmüştür (63).

Diyabetli hastalarda böbrek bozukluğunun patogenezinde tetikleyici faktörün glomeruler hiperfiltrasyon veya glomeruler filtrasyon hızında (GFR) artmanın olduğu söylenebilir. İdrarda protein atılımı ve mikroalbuminuriye rağmen ortalama GFR de artışın nedeni glukoz intoleransın giderek kötüleşmesidir. Hipergliseminin renovasküler sistemi etkilemesi ve büyüme faktörlerinin uyarılışına bağlı olarak diyabetik glomeruloskleroz ortaya çıkabilir. İlerleyici parankimal hasar sonucunda glomerüllerin seçici geçirgenliğini bozularak ve proteinlerin glomeruler kapillerden filtre olmasına sebep olur. Proksimal tubuluslarda, inflamatuvar ve vazoaaktif aracı moleküllerin inflamasyonu sonucu zaman içinde renal skar gelişir. Ayrıca nefropatinin gelişiminde rol oynayan diğer faktörler içinde, sistemik hipertansiyon, genetik faktörler, fazla protein alımı, hiperlipidemi gibi nedenlerde sayılabilir (64,65).

1) Hemodinamik Faktörler

Glomeruler Hiperfiltrasyon:

Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde, insülin direnci sonucu yüksek seviyedeki insülin, glomeruler hipertrofiyi agra ve ederken yükselen glukoz ise glomeruler hiperfiltrasyonun gelişmesine neden olmaktadır. Bütün bunların sonucunda ise glomeruler kapillerlerdeki plazma akım hızında, hidrostatik basınçta ve intraglomeruler basınçtaki artış glomerulosklerozun gelişimine yardımcı olmaktadır.

İnsan çalışmalarında ve deneysel diyabet modellerinde diyabetin tanı alması ile beraber görülen erken dönemde izlenen ilk bulgu glomeruler hipertansiyon ve hiperfiltrasyondur. Hiperfiltrasyonun nedeni afferent arteriyoler vazodilatasyon ve intraglomeruler basınç ve renal kan akımındaki artıştır. Glomeruloskleroz ve interstisyel fibrozisin oluşumunda önemli bir rol oynayan, sitokin ve growth faktörlerin salınımına neden olan olay glomeruler hemodinamikler ve glomeruler hipertansiyona bağlı gelişen shear stres (kan akış gerilimi) ve mekanik zorlanma olaylarıdır.

Hiperfiltrasyonun nedeni tam olarak gösterilmemiş de olsa; nitrik oksit, atrial natriüretik peptid, prostanooidler, insülin benzeri büyüme faktörleri gibi birçok nörohumoral aracılı molekülün sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda diyabetik modellerde siklooksijenaz-2 (COX-2) upregulasyonu ve intrarenal anjiotensin II (AT-II) düzeylerinde artış gösterilmiştir ve bunlar diyabette suçlanan hemodinamik etkileri açıklayabilir (63).

Hipertansiyon

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda gelişen nefropati ile hipertansiyon oluşumu arasındaki ilişki tamamen farklıdır. Tip 1 DM'li hastalarda ancak mikroalbuminüri ile kendini gösteren nefropati gelişiminden sonra kan basıncı yükselmeleri olmakta iken, Tip 2 DM'li hastalarda ise, nefropati gelişmeden önce de kan basıncı artışı mevcuttur.

Kan basıncı seviyesindeki artış, aynı zamanda proteinüri gelişimini de doğrudan etkilemektedir. Tip 1 DM ve Tip 2 DM'li hipertansif hastalarda arteriyal kan basıncındaki büyük değişiklikler sonucunda glomerüler perfüzyon basıncını ve GFR'yi normal sınırlar içinde tutabilme yeteneği bozulmuştur. Ayrıca distal tübüler sıvıdaki sodyum konsantrasyonundaki artış, RAAS'ini sürekli olarak stimüle etmektedir. AT-II; vazokonstriktif olduğu gibi ilerleyici renal hasara daha da fazla yardımcı olan mitojenik ve fibrojenik özelliklere de sahip bir maddedir (66).

Daha iyi glisemik kontrol, agresif kan basıncı azalması ve anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACEİ) kullanımının nefropatiyi önemli oranda iyileştirdiği gösterilmiştir. AT-II'nin hemodinamik etkilerinin haricindeki fibrozis yapıcı etkisi ve DM'de görülen PKC aktivasyonuna katkıda bulunması ayrıca reaktif oksijen türlerinin yapımı üzerine de etkisi düşünüldüğünde bu grup ilaçların yararlı etkiler göstermesi doğaldır (67).

2) Metabolik Faktörler:

Hiperglisemi

DN patogenezinde de diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi kronik hipergliseminin rolü tartışılmazdır. Kronik hipergliseminin SDBY'ne hangi mekanizma ile neden olduğu henüz kesin olarak bilinmemesine karşın, AT-II, endotelin, ileri glikasyon son ürünleri (AGE=advanced glikozilasyon end products) ve büyüme faktörleri gibi bazı solubl faktörlerin etkileşimi ile renal mikrosirkülasyonda glomerüler hiperfiltrasyon ve glomerüler kapiller basınç artışı gibi hemodinamik bazı değişikliklere neden olduğu söylenebilir. Bu etkilerin birçoğu anjiotensin reseptörleri aracılığı ile meydana gelmektedir (25).

Endotel ve epitelyum hücrelerinde (podositler) fibrotik bir sitokin olan transforming growth faktör beta (TGF- β) yapımı hiperglisemi tarafından indüklenir. Ayrıca hiperglisemi DN'nin ilk bulgularından olan ekstraselüler matriks artışı ile beraber bazal membran kalınlaşmasına da yol açabilir. Hipergliseminin olumsuz etkilerinin çoğunluğunun damar geçirgenliği dolayısıyla da damar fonksiyonları üzerine bazı etkilere sahip olan, (serin-treonin kinaz ailesinin bir üyesi) PKC aktivasyonu üzerinden olduğu söylenebilir. Özellikle de membrana bağlı PKC'nin izoformu olan PKC-II aktive olmuştur. PKC'nin bu izoformunun antagonistleri ile deneysel modellerde yapılan çalışmalarda TGF- β aşırı ekspresyonunun, glomerüler hipertrofi ve proteinürinin azalmış olduğu gösterilmiştir (34).

Kan şekeri kontrolünün diyabetin kronik komplikasyonları üzerine etkisi ile ilgili iki büyük çok merkezli çalışmada, iyi kan şekeri kontrolünün böbrek hastalığının ilerlemesini ve yavaşlattığı gösterilmiştir (68,69).

Bunu destekleyen bulgu olarak diyabetik lezyonları olan böbreğin non-diyabetik alıcıya transplantasyonu sonrası lezyonların gerilediği gösterilmiştir. Bu bulgular diyabetik glomerüloskleroz gelişiminde en önemli faktörün metabolik bozukluklar (hiperglisemi) olduğunu göstermektedir. Hiperglisemi glomerüler bazal membranda tip-4 kollagen ve fibronektin yapımında artış, elektronegatifliği sağlayan heparan sülfat proteoglikan sentezinde azalma şeklinde biyokimyasal değişikliklerden sorumludur (34). Kollajen, hücre dışı matriks ve glomerul bazal membranın yapı taşlarından biridir. Diyabetteki kollajen artışı insülin tedavisi ile

önlenebilir. Bunlara ilaveten diyabette glomerul bazal membran yapısında yer alan glukozaminoglikan heparan sülfatın da azaldığı tespit edilmiştir. Glomerüler kapiller duvarının negatif elektrik yükünü sağlayan sialik asit ile birlikte heparan sülfattır. Diyabette glomerül kapiller duvarının negatif yükünün azalmasının nedeni heparan sülfat ve sialik asitin ortamda azalmasıdır dolayısıyla bu bozukluklar filtrasyon bariyerinin zedelenmesinde neden olarak erken dönem nefropati patogenezinde rol oynar. Bütün bu olayların sonucunda proteinler tubuluslara ve mezengioma geçerek fibrozis artışına neden olmaktadır (70).

Poliol Yolunun Aktivasyonu ve Sorbitolün Etkisi

Sorbitol, intraselüller glukozun aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile gerçekleşen reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Kronik hiperglisemi özellikle lens, retina, böbrek gibi glukoz alımının insülininden bağımsız olduğu dokularda, hücre içi glukoz düzeyinde artışına neden olur ve sonuçta bu aşırı miktardaki glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşmüş olur. Hücre içinde fazla miktarda biriken sorbitol hücre içi osmolariteyi artırırken miyoinozitol seviyesini düşürür ayrıca NAD^+ ve NADPH enzim kofaktörleri üzerine etkili oksidatif hasar oluşturur.

Proteinlerin Nonenzimatik Glikasyonu ve AGE Oluşumu

Kronik hiperglisemi amino asitlerin ve proteinlerin non-enzimatik glikasyonuna yol açan bir faktördür. Öncelikle glukoz non-enzimatik olarak amino guruplarına bağlanarak Schiff bazları oluşur, sonrasında ise Schiff bazlarına göre daha stabil fakat hala reversibl olan Amadori ürünlerine dönüşür. Amadori bileşikleri ise zaman içinde cross-linkler oluşturup reorganize olarak, daha da stabil bir ürün olan AGE'leri meydana getirir (71).

Hem dolaşan proteinler hem de doku veya membran proteinleri glikozillenebildiği gibi proteinler dışında nükleik asitler ve lipitler de glikozillenebilir. Klinikte uzun dönem glukoz düzeyini değerlendirirken kullandığımız bir Amadori bileşiği olan HbA1C'de non-enzimatik glikozillenmenin güzel bir örneğidir. AGE bileşiklerinin, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu, ekstrasellüler matriks sentezi, hücre hipertrofisi gibi kimyasal ve biyolojik birçok etkileri vardır. Diyabet dışında AGE'nin kanda biriktiği diğer durumlar ise yaşlılık ve böbrek yetersizliğidir. Deneysel DN çalışmalarında glomerüllerde ve nefropatili

hastaların kanında da AGE birikimi gösterilmiştir. Ayrıca RAGE (Reseptor of AGE) olarak isimlendirilen, AGE'lerin bağlandıkları reseptörlerde gösterilmiş ve bu reseptörlerin varlığı böbrek glomerüllerinde, tubuluslarda, podosit hücrelerinde varlığı saptanmıştır (72).

3) Genetik

DN oluşumu ile ilgili gen, açıkça gösterilememiş olmasına rağmen, ailevi yatkınlık genetik bir kusurun varlığını akla getirmektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve AT-II reseptör gen bölgelerinin polimorfizmleri en çok araştırılmış olanlarıdır. ACE geninin tanımlanan delesyon/insersiyon (D/I) polimorfizmi karşılaştırılacak olursa, AT-II düzeylerinin, homozigot delesyon polimorfizmi olan hastalarda (DD genotip) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar D/I polimorfizminin, DN'nin ortaya çıkmasından ziyade ilerleme hızı üzerine önemli etkileri olduğu üzerine yoğunlaşmıştır. Ayrıca apolipoprotein E, endotelial nitrik oksit sentetaz, TGF- β polimorfizmleri de çalışılmış fakat henüz DN ile arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir (34).

4) Sitokinler

DN sadece anormal renal fonksiyon tablosu ile kalmaz, aynı zamanda hastalığın temel nedenlerinden olan hücre dışı matriks birikimi gibi patolojik değişiklikleri de içerir.

Böbrekte hücre dışı matriksin yapısında tip IV kollajen gibi yapısal proteinler ve TGF β gibi skleroz yapma potansiyeli olan büyüme faktörlerini içeren bir dizi sitokin bulunmaktadır. Bu sitokinlerin özellikle de TGF β nın diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikiminde anahtar bir görev aldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda TGF β karşıtı antikorların tedavide uygulanması ile TGF β 'nın blokajı sayesinde diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikimi ve diyabetle ilişkili renal hipertrofinin önleyebileceği söylenebilir.

Mesengial hücrelerde AII'nin invitro olarak TGF β aracılığı ile kollajen IV üretimini artırdığı gösterilmektedir. Bir çok çalışmada elde edilen invitro ve invivo bulgulara göre de AII ve AGE gibi DN deki rolü kesin olarak kabul edilmiş medyatörlerin TGF β gen ifadesini artırdıkları ileri sürülmektedir. Diyabette, bir

hayvan modeli olan subtotal nefrektomi modelinde ACEI ya da AII reseptör antagonizmi sayesinde AII'nin invivo inhibisyonu ile TGF β 1 gen ifadesinin azalmasının bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Tekrar edecek olursak bu tedaviler sadece hücre dışı matriks birikiminin azalmasına yol açmaz aynı zamanda glomerüler ve tubulointerstisyel hasarı gerileterek renal fonksiyonların korunmasına da neden olur.

AII' nin yanı sıra TGF β 'yı indükleyen farklı bir uyarıcı da endotelin gibi diğer bir vazoaaktif hormondur. Diyabetik böbrekteki matriks birikiminin nedenini sentezin arttığı kadar yıkımının azaldığı görüşüne bağlarsak bunun muhtemelen TGF β 'nın biyolojik fonksiyonu ile bağlantılı olduğu söylenmektedir (73). PDGF (Platalet kaynaklı büyüme faktörü), EGF (Epidermal Growth Factor) ve IGF'yi (insülin benzeri büyüme faktörü) de içeren bir grup sitokin de diyabetik böbrekte düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Etkilenen bu sitokinlerin üstlendiği rol tam olarak bilinmemektedir (74).

5) Sigara Alışkanlığı:

Sigara içimi diyabette, primer hipertansiyonda, böbreği tutan sistemik hastalıklarda, primer glomerüler hastalıklarda ve kronik hemodiyaliz hastalarında veya böbrek transplantasyonu sonrasında böbrek dokusuna zarar vererek SDBY'ne gidişi artırmaktadır (75). Sigara bir oksidan ajan olarak TGF- β 1 aracılığı ile DN'nin patogeneğinde yer almaktadır (76).

6) Dislipidemi:

Proteinürisi olan DN'li hastalarda artan aterosjenik lipid fraksiyonları ile birlikte giden bu tablo aterosklerotik vasküler komplikasyonlara eşlik etmektedir. Mezengiyal matriksin genişlemesi ve DN'nin ilerleyici özellik kazanmasına neden olan bir diğer faktör olan dislipidemi, çeşitli büyüme faktörleri aracılığı ile bu patolojik süreçlere neden olmaktadır. Ayrıca DN'de lipid nefrotoksitesi ile birlikte AT-II'nin de potansiyel etkileşimi bulunmaktadır. Meydana gelen bu patolojik mekanizma bazı sitokin kodlayan genlerin ekspresyonlarını arttırarak böbrek dokusunda lipid yüklü makrofaj infiltrasyonuna, ekstrasellüler matriks birikimine ve sonunda böbrek hasarına yol açmaktadır. Ayrıca oksidatif stres ve okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerini çoğaltarak glomerül kapillerindeki permeabilityi arttırmakta ve glomerüler kaçak hızlandırmaktadır (77).

7) Irk:

Pima kızılderiileri, Amerika'da yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler ve Karayibliler'de diğer toplumlara ve beyaz ırka gore DN gorulme oranı daha fazladır (78).

8) Cinsiyet:

Diyabetik nefropati Tip 1 DM'de erkeklerde 1.7 kat, Tip 2 DM'de ise yine erkeklerde 5 kat fazladır (78).

9) Diyabetin başlama yaşı:

11-20 yaş arasında ortaya çıkan Tip 1 DM'li hastalarda risk daha fazladır (78).

Diyabetik Nefropatide Tanı ve Tarama

Tip 2 diyabetli hastalarda mikroalbuminurinin taranması tanı anında gerçekleştirilmelidir. Tip 1 diyabette mikroalbuminuri nadiren kısa surede meydana geldiğinden dolayı Tip 1 diyabetli hastalarda tarama 5 yıllık bir hastalık suresinden sonra başlar. Tip 2 diyabette ise başlangıcının tam tarihindeki guluk nedeni ile boye bir tarama hemen tanı anında yapılmalıdır. Başlangıç taramasından sonra ve nceden gosterilmiş mikroalbuminuri olmadığında ise mikroalbuminuri için tarama yıllık olarak yapılabilir.

Mikroalbuminuri taraması için  yontem kullanılabilir :

- 1- Rastgele idrar rneğinde albumin/kreatinin oranının lumu
- 2- Kreatinin klirensinin eş zamanlı lumune imkan tanıdığı için kreatininle birlikte 24 saatlik idrar toplanması
- 3- Zamanlı idrar toplanması (dort saatlik ya da gecelik gibi)

İdrarla albümin itrahi $>30\text{mg/gün}$ ise mikroalbuminürinin varlığından söz edilir. Kısa süreli hiperglisemi, idrar yolu infeksiyonları, egzersiz belirgin hipertansiyon, kalp yetmezliği, ateşli akut hastalık gibi faktörler idrarla albümin atılımında geçici yükselmelere sebep olabilir. Tarama için en ideal zaman sabah saatleri alınan ilk idrar örneğidir. Hastanın, araya giren herhangi bir akut hastalık olmadığı ve glukozunun istikrarlı olduğu bir dönemde ve idrar yolu infeksiyonu semptomları bulunmadığında gerçekleştirmek en doğrusudur. Ayrıca gündüz saatlerinde albümin atılım hızı değeri gece değerinden yaklaşık %25 daha yüksek olabileceği gibi, günden güne de %40-50 oranında bir biyolojik değişkenlik gösterebilir (79,80).

Tablo 6. Üriner albumin ekskresyonu (UAE) değerlendirmesi (23)

Kategori	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
	Albumin/kreatinin oranı (mg/g)	*UAE (mg/gün)	UAE hızı ($\mu\text{g/dk}$)
Normaalbünürü	< 30	< 30	< 20
Mikroalbuminürü	30 - 299	30 - 299	20 - 199
Makroalbuminürü	≥ 300	≥ 300	≥ 200

*UAE: Üriner albumin ekskresyonu

Mikroalbuminürü Tip 1 DM’de nefropatiye ilerleme oranına katkı sağlarken ,Tip 2 DM’de ise daha çok KVH’ya bağlı mortalite artışı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (4).

Tip 1 DM’de mikroalbuminüriden DN’ye ilerleme süresi yaklaşık olarak ortalama sekiz yıldır. Mikroalbuminürik dönemden DN’ye ilerleme hızı ise Tip 1 DM için yılda %4, Tip 2 DM için yılda %4,7’ dir (58). DN’nin en erken ve ilk bulgusu GFR artışıdır. GFR tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra düşmeye başlar. Bu dönemi mikroalbuminürü ($\geq 30\text{ mg/gün}$ ya da $20\ \mu\text{g/dk}$) takip eder. Başlangıçtan yaklaşık 10-15 yıl sonra, hipertansiyonun da eşlik ettiği, klinik albüminürü dönemine geçilir ($\geq 300\text{ mg/gün}$ ya da $\geq 200\ \mu\text{g/dk}$). Belirgin nefropati oluştuktan sonraki dönemde, tedavisiz olgularda GFR her yıl yaklaşık 1–24 mL/dk azalırken, kan basıncı ve

albüminüri eş zamanlı olarak artar ve hastaların %40–50’de nefrotik sendrom gelişir (81).

Mikroalbüminürinin erken DN için bir belirleyici ve ileride gelişebilecek klinik nefropatinin önemli bir habercisi olduğunun gösterilmesinden sonra günümüzde birçok klinik çalışma erken nefropatinin geri çevrilmesini hatta mümkün olduğu kadar hiç oluşmadan önlenmesini amaçlanmaktadır. Mikroalbüminüri ve proteinüri gelişimiyle ilgili birbiri ile bağlantılı bazı bulgular mevcuttur. Her yıl, mikroalbüminürisi olan diyabet hastalarının yaklaşık %4’ünde proteinüri gelişecektir. Ayrıca mikroalbüminüri varlığı aşikar nefropati geliştirme riskini %42 oranında artırmaktadır (82).

İnatçı mikroalbüminürisi olan normotansif Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalar üzerinde yapılan randomize klinik çalışmalar ACEİ üriyer albümin atılım hızını azalttığını ve klinik olarak aşikar diyabetik nefropatiye doğru ilerlemeyi geciktirdiğini, hatta önleyebildiğini göstermektedir (25). Çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre hipergliseminin, mikroalbüminürinin ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde katkısı olduğunu, buna karşın iyi glisemik kontrol ile de mikroalbüminürinin dolayısıyla da DN’nin başlamasının önlenebileceği veya geciktirilmesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmaya göre ise mikroalbüminüri ve retinopati için eşik HbA1C değeri %8 olarak gösterilmiştir (83).

DN’nin tanısında GFR ölçümünden de yararlanılabilir. Bunun için Cockcroft-Gault denklemi veya kreatinin klirensi hesabı kullanılabilir (Tablo 8). Bu formül eğer kadın için uygulanacaksa 0,85 ile çarpılmaktadır (80). GFR referans aralığı 80–130 mL/dk/1,73m² (genç bireylerde). 50 yaştan sonra ise 10 yılda bir ~10 mL/dk azalmaktadır (59).

Tablo 7. Kreatinin Klirensi ve Cockroft-Gault formülü (25)

$$\text{Kreatinin klirensi (mL/dk)} = \frac{[140 - \text{yaş(yıl)}] \times \text{Beden ağırlığı(kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}}$$

$$\text{Kreatinin klirensi (mL/dk)} = \frac{\text{idrar kreatinin(mg/dL)} \times \text{Günlük idrar hacmi(mL)}}{\text{Serum kreatinin(mg/dL)} \times 1440}$$

Diyabetik Nefropatinin Evrelemesi (84)

DN Mogensen ve Christensen tarafından 5 evrede tanımlanmıştır.

Evre 1 (Hipertrofi-Hiperfiltrasyon Dönemi)

Bu dönemde GFR ve böbrek plazma akımı artmıştır. Bu evrede böbrek hacmi ile hiperfiltrasyonu arasında oldukça yakın bir ilişki vardır.

Evre 2 (Sessiz Dönem)

Bu dönemde GFR düzeyindeki artış devam ederken idrarda albüminüri normal sınırlar içindedir. Kan basıncı ise çoğunlukla normaldir. Birinci evreden klinik olarak ayrılamayan bu evrede böbrekte glomerül bazal membranında kalınlaşma, mezengium hacminde artış gibi önemli patolojik değişiklikler bulunur.

Evre 3 (Mikroalbuminüri)

Genellikle diyabet başlangıcından yaklaşık 5 ila 10 yıl sonra görülen mikroalbuminüri evresidir. Bu evrede albumin 24 saatlik süre içerisinde 300 mg'ın üzerine çıkmaktadır. GFR düzeyi ise bazal membran kalınlaşması ve interstisyumun hacim artışı ile orantılı olarak azalmaktadır.

Evre 4'de (Aşık Nefropati),

İdrarda proteinüri miktarının artması ile glomerular hasar devam eder. GFR yılda yaklaşık %10 azalmaktadır. Kan basıncı ne kadar kontrolsüzse GFR düzeyindeki azalma da o oranda hızlı gelişmektedir.

Evre 5'de (Fibrozis-Skleroz- Son Dönem Böbrek Yetmezliği),

Bu dönemde artık kronik renal yetmezlik gelişmiştir. Hastalarda aşık proteinüri meydana geldikten ortalama 7-8 yıl sonra renal replasman tedavisi gerekmektedir. Bu dönem aynı zamanda SDBY evresi olarak da adlandırılmaktadır.

Diyabetik Nefropatiden Korunma

Hastalıktan korunmanın yolları DN'nin oluşumuna ve ilerleyişine katkıda bulunan faktörleri yok etmek veya etkilerini hafifletmektir. Hastaların kalıtsal yapılarını değiştirmek şimdilik mümkün olmadığından mevcut fenotipik etmenlerle mücadele edilmesi gerekmektedir. Diyet DN'den korunmada ilk sırada gelir. Özellikle kırmızı et tüketimi yani çok yüksek proteinli diyet ve kızartma yöntemi ile hazırlanmış yiyecekler oksidatif stres sürecini arttıran ve hızlandıran besinler olduğu için hiç önerilmemelidir. Proteinli ve fosforlu yiyeceklerden fakir diyet GFR'de düşme eğilimi gösteren hastalarda olumlu etkiler sağlamıştır (85). Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımı için ideal olan 0,8g/kg/gün olmalıdır. Günlük protein ihtiyacını glisemi, kardiyovasküler risk faktörleri veya GFR azalma hızı üzerine etkileri olmayacağı için daha fazla azaltılması önerilmez. D vitamini eksikliği varsa düzeltilmelidir (23).

DN'li hastaların çoğunda lipoprotein düzeylerindeki bozuklukları yansıtan HDL kolesterolde azalma, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliseritte ise artma gibi dislipidemi bulguları saptanır. Bu lipidlerin glomerüler ve tübülointerstisyel hasara yol açma mekanizması sitokin, kemokin, reaktif oksijen tipleri aracılığı ile olmaktadır (86). Bu nedenlerden dolayı hastaların diyetlerinde doymuş yağ asitlerinin oranını en aza indirmek, omega 3 ve 5 gibi yağ asitlerinin diyetlerine eklenerek doymamış yağ asitlerini arttırmak ve bunlardan zengin yiyecekleri tercih etmek gerekmektedir (86).

Diyabetik Nefropati Tedavisi:

Mikrovasküler komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati) önlemek için hedeflenen HbA1C düzeyi %6,5-7 olmalıdır, ayrıca sıkı glukoz kontrolünün ateroskleroza önlediği yönünde artan bulgular mevcuttur. DM hastalarında kolesterol düzeylerinde genelde yükselmeler olduğundan LDL-K < 100 mg/dL, KVH varlığında 70 mg/dL, HDL-K > 40 mg/dL ve trigliseridlerin < 150 mg/dL düzeyinde olması önerilmektedir (87). Ayrıca kan basıncına dikkat edilmelidir. Optimal Hipertansiyon Tedavisi (HOT: Hypertension Optimal Treatment) çalışması, diastolik kan basıncı 80 mmHg düzeyindeki diyabet hastalarında kardiyovasküler koruma ve diastolik kan basıncı arasında doğal bir ilişki olduğunu açıkça göstermiştir (88). Proteinürik ileri böbrek hastalığı olan kişilerde renal koruma için 125/75 mmHg'lik kan basıncı düzeylerinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (88). Tedavinin amacı, mikroalbuminüriden aşikar nefropatiye ilerlemenin önlenmesi ve aşikar nefropatili hastalarda da böbrek fonksiyonunun azalmasının ve kardiyovasküler olayların ortaya çıkışının önlenmesidir (89). Bir antihipertansif ajan seçmeden önce hedeflerin farkında olmak gerekir. Bu hedef sadece kan basıncını 130/80 mmHg'nin altına düşürmeyi değil aynı zamanda böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatmayı ve KVH riskini azaltmayı da kapsamalıdır. İlk klinik çalışmalar, ACEİ'nin kan basıncından bağımsız böbrek koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir ve bu etkinin proteinürideki azalmalarla ilişkili olduğu varsayılmaktadır (89). ACEİ veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin efferent arteriollerde dilatasyon yaparak glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyonu azaltıcı etkileri vardır. Hemodinamik etkileri yanında bu grup ilaçlar anjiyotensin II'nin proliferatif ve fibrotik etkilerini de geriletirler. Ayrıca antiproteinürik etkileri de gösterilmiştir. Tüm sayılan nedenlerle bu grup ilaçlar diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolünde seçkin ilaçlardır. Ancak bu ilaçlar ile takip sırasında hastalar tedavinin ilk haftasında serum kreatinin ve potasyumu açısından yakından izlenmelidir (89). Eğer kan basıncı kontrolü sağlanamazsa tedaviye öncelikle diüretikler eklenmelidir. Hedef kan basıncına ulaşılamadığında non-dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerler, α -blokerler veya β -blokerler gibi diğer antihipertansif ilaçlar eklenmelidir (88).

2.7. YAĞ DOKUSU

Adipoz doku pre-adipositler, matür adipositler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi çok çeşitli hücre tiplerinden oluşmaktadır. Yağ doku yerleşim bölgesine ve rengine göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) olarak sınıflandırılır. Adipoz doku organizmanın en büyük enerji kaynağıdır.

Yağ dokunun fiziksel koruma, ısı üretimi, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama gibi görevlerinin yanında adipositlerden ve adipositler arasındaki stromal hücrelerinden salgılanan protein yapıdaki adipokinlerin sayesinde parakrin, otokrin ve endokrin etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (90).

Yağ dokusunun içeriği metabolik kapasiteye bağlı olarak değişebilir. Örneğin visseral yağ doku içeriği ile subkütanöz yağ dokusunun içeriği birbirinden farklıdır. Adipokin sentezi depo yağlarında daha fazladır fakat dolaşımdaki adipokinlerin tamamı adipoz doku kökenli değildir (91).

Adipoz doku major abdominal organların etrafında visseral yağ dokusu olarak bulunmakta ve KVH'lar, Tip 2 DM, böbrek, karaciğer hastalıkları ve kanser gibi obezite ile bağlantılı hastalıkların patogeneğinde, subkutan yağ dokusuna göre daha fazla rol oynamaktadır (92).

Özellikle beyaz yağ dokusu büyük ölçüde protein sinyallerini ve adipokin adı verilen resistin, leptin, adiponektin, adipsin, Transforming Büyüme Faktörü - alfa (TGF- α), prostaglandin, sinir büyüme faktörü (NGF), VEGF, Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) gibi faktörleri salgılayan en önemli endokrin ve sekretuar organdan biridir.

Bunlara ilaveten son yıllarda yeni keşfedilmiş adipokinler de vardır bunlar; omentin, visfatin, chemerin , apelin, Retinol bağlayıcı protein (RBP4), vaspin dir.

Adipokinler üç grupta toplanır: (93,94)

1. İnflamasyonda rol alanlar (IL-1 B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β)
2. İnsülin direnciyle ilişkili hormonlar (Resistin, Visfatin Leptin, Adiponektin)

3. Akut faz reaktanları (PAI-1,Serum Amiloid A)

Yağ kitlesinin arttığı durumların bazılarında adipokinlerin de miktarı artmaktadır. Bu proteinlerden TNF, İnterlökin-6 (İL6), resistin ve visfatin obezitede meydana gelen insülin direncinin ortaya çıkmasında önemlidir (95). Ayrıca leptin ve adiponektin gibi adipokinler ise iskelet kasındaki yağ asitlerinin β oksidasyonunu uyarak insülinin daha az kullanılmasına neden olmaktadır (96).

2.8. VİSFATİN /PBEF/ NAMPT

Visfatin geni 491 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 52 kDa olan ve 7. kromozomun uzun kolu üzerinde bir polipeptid olarak kodlanmaktadır (7). Nampt'ın nikotinamide olan substrat spesifitesinden sorumlu olan, proteinin 219. Aspartik asid (Asp) aminoasidir. Bu ilişki, nikotinamidin amid grubu ile Asp aminoasidi arasında hidrojen bağı kurulması ile oluşmaktadır (92).

Visfatin ilk olarak 1994 Samal ve arkadaşları tarafından lenfositlerden salgılanan, sitokin benzeri yeni moleküller aranırken keşfedilmiştir (97). Bulunan bu yeni molekülün B hücre prekürsörlerinin gelişiminde kök hücre faktörünün ve İL7'nin etkilerini potansiyelize ederek güçlendirdiği bulunmuş ve bu nedenden dolayı da pre-B hücre koloni artırıcı faktör (PBEF) olarak adlandırılmıştır. Visfatinin ilk zamanlarda bir sitokin olarak kabul edilmesinin nedeni B hücre maturasyonunu uyarması ve nötrofil apoptozisini inhibe etmesinden dolayıdır. Ayrıca visfatin lökosit aktivasyonunu, proinflamatuvar sitokin yapımını ve adezyon moleküllerinin sentezini de artırmaktadır. Daha sonra aynı yapı nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan nikotinamidten, nikotinamid mononükleotid (NMN) sentezini sağlayan nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak tanımlanmış ve bir enzim olarak kabul edilmiştir (98). Visfatin 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından adipoz dokudan salındığı gösterilerek yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır (7).

Visfatin hücrenin sitoplazma ve nükleusunda saptanmış olup, başlıca visceral yağ dokusu olmak üzere, akciğer, dalak, beyin, böbrek ve testis gibi pek çok organ ve dokuda bulunduğu söylenebilir. Ayrıca, sinovyal sıvı, plazma ve lökosit, makrofaj, epitelyal hücrelerde de bulunabilir. Bu nedenle aslında vücutta her yerde

bulunduğu söylemek yanlış değildir. Bu durum PEBF olarak hücresele döngüde bulunduğu için düşünölmüş olabilir (99).

Visfatin subkutanöz adipoz hücrelerinde de ekprese edilmiş olmasına rağmen özellikle visseral adipoz dokuda üretilen bir proteindir (7). Visfatin düzeyleri ile visseral doku artışı arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmaktayken subkutan doku ile arasında böyle bir korelasyon bildirilmemiştir. Visseral doku ile bağlantısı sebebiyle de visfatin adını almıştır. Visfatin, kemik iliği, iskelet kası, karaciğer ve lenfositlerde de bulunabilir (100).

2.8.1 Visfatinin üretimi ve biyolojik etkileri

2.8.1.1 Visfatinin İnsülinomimetik Etkisi:

Son çalışmalara göre PBEF/Nampt/visfatinin pankreatik β -hücre fonksiyonunda önemli bir rolünün olduğunu aşikar şekilde bilinmektedir (101). Visfatinin plazma glikoz seviyelerini düşürücü etkileri vardır dolayısıyla insülinomimetiktir. İlk olarak Fukuhara ve ark. tarafından 2005 de yapılan araştırmalar sonucu insülin benzeri etkileri olduğu ileri sürölen visfatinle ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, farelerde plazma glukozunu düşürdüğu ve hücre kültürlerinde insülin benzeri etkileri olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla visfatin antidiyabetik bir adipositokin olarak tanımlanmıştır. Visfatinin preadipositlerde trigliserit sentezini artırdığı, adiposit ve myositlerde glikoz alınımını artırdığı, hepatositlerden ise glikoz çıkışını azalttığı yapılan hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir (92).

Hipoksi, inflamasyon ve hiperglisemi gibi faktörler visfatin düzeyini artırırken, insülin ve somatostatin ise visfatin düzeyini azaltır. Visfatin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde pankreas β hücrelerinde glukoz ile salınan insülin salınımını etkileyerek önemli rol oynar (92).

2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada visfatinin biyolojik etkileri değerlendirilmiş ve bu çalışmada farelere verilen rekombinant visfatinin akut intravasküler enjeksiyonunun plazma glukoz düzeyini ilk 30 dakikada düşürdüğu gösterilmişti. Visfatinin kronik verilmesinde ise, farelerde PG ve insülin düzeyleri üzerine etkisinin zayıfladığı bildirilmiştir. Çalışmada yapılan ileri analiz verileriyle, visfatinin insülinomimetik etki gösteren bir adipositokin olduğu yorumu yapılmıştır (7). Visfatinin invitro olarak, insülin reseptörü-I ve II'yi

(IRS-1 ve IRS-2) etkileyerek, tirozin fosforilasyonunu artırdığı, insüline benzer şekilde hem PI3K hem de MAP kinaz yolağını uyardığı gösterilmiştir. Visfatinin insülin reseptörüne bağlanma afinitesi insülin ile benzer bulunmuştur. İnsülin reseptörlerini direkt aktive etmekle beraber insülinden farklı olarak, IGF-1 reseptörüne bağlanma afinitesi son derece zayıftır (102). Bu bulgular doğrultusunda visfatinin, insülin reseptörünü insülinden farklı bir yolla aktive ettiği ve insülinomimetik etkisini hem parakrin, hem de hormonal yolla gösterdiği ileri sürülmüştür (7).

Visfatin insülin reseptörüne insülinden uzak bir yerden bağlanır ve hepatositlerden glikoz salınımını azaltıp periferal dokulardaki glikoz kullanımını teşvik ederek hipoglisemik etkiyi meydana getirmektedir (7). Deney hayvanlarında plazma visfatin seviyelerindeki 3 pikomol'lük azalma glikoz seviyesinde 10-20 mg/dl'lik bir yükselmeye neden olmaktadır. Bu veriler visfatinin plazma glukoz düzeylerini düşürmede fizyolojik bir role sahip olduğunu destekler niteliktedir. Sirkulasyondaki visfatin konsantrasyonlarının hiperglisemi ile orantılı bir şekilde arttığı da çalışmalarda gösterilmiştir (7). Visfatin insülin ile benzer reseptör afinitesine sahip olmasına rağmen plazma konsantrasyonları insülinden 40-100 kat daha düşüktür (92).

Özetle pek çok kanıt visfatin ile insülinin, *invivo* ve *invitro* olarak ortak özellikler taşıdığını göstermektedir. Fakat visfatin ve insülin arasında bazı önemli farklılıklardan birisi, insülin açlık ve tokluk durumunda önemli ölçüde etkilenirken, farelerde yapılan çalışmada açlık ve tokluk durumunda visfatin düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (102). Plazma visfatin düzeyleri açlık koşullarında insülin düzeylerinin %10'u iken, beslenmeyle %3'ü kadardır. Visfatinin plazmadaki bu düşük konsantrasyonu nedeniyle, plazma glukozu üzerine etkisi, insüline kıyasla ılımlı kalmaktadır (7). Her ne kadar visfatinin insülinomimetik ve antiapoptotik etkileri arasındaki bağlantılar tam olarak aydınlatılmamışsa da visfatin, adipoz doku, insülin rezistansı ve inflamasyon arasında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmektedir. İnsülinomimetik özellikleri olan visfatinin keşfi ile glukoz ve lipid homeostazisi, adiposit proliferasyonu ve difereransiyasyonu ile insülinle ilişkili metabolik olaylara yeni bir ışık tutmuştur. Visfatinin visseral dokudaki artışından dolayı, visfatin ve metabolik sendrom arasındaki ilişki araştırmalara kaynak olmuştur (7).

2.8.1.2 Visfatin ve inflamasyon

Visfatin inflamasyonda çok önemli bir mediyatördür. Moschen ve arkadaşları rekombinant visfatinin doza bağımlı olarak proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklediğini göstermiştir (103). Ayrıca visfatin aktive T hücrelerinin önemli kositimulatuvar moleküllerinin yüzey ekspresyonunu artırır, ayrıca monositler için potent kemotaktik faktör olarak da bilinmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada intraperitoneal visfatin enjeksiyonu ile dolaşımdaki İL-6 seviyesini güçlü bir şekilde artırdığı gösterilmiştir. Visfatin inflamatuvar stimulusa cevap olarak nötrofillerden sekrete edilirler ve apoptozisi inhibe ederler. Visfatin sepsiste nötrofillerden yüksek oranda eksprese edilir ve bu hastalarda nötrofillerin ömrünün kısalmasına yardım ederler (104). İnvitro çalışmalarda visfatin ICAM (intraselüler adezyon molekülü) hücre adezyon moleküllerini indükleyerek endotel hücrelerine lökosit adezyonunu artırır. Visfatinin bu proinflamatuvar etkisi ateroskleroz gelişimini de artırmaktadır (105). Visfatin monositte matrix metalloproteinase-9 (MMT-9), aktivitesini, mononükleer hücrelerde ise İL8 ve TNF α seviyesini artırır. Visfatinin çoğu patolojik süreçte ana inflamatuvar araç olduğunu çalışmalardan çıkan sonuçlara göre söylenebilir (106).

Adipositlerden sekrete edilen seks hormonları ve metabolik hormonlar tarafından visfatin ekspresyonu hormonal olarak düzenlenir. Yapılan çalışmalar preadipositlerden visfatin salınımını, deksametazon, GH (growth hormon), TNF- α ve izoproterenolün uyardığını göstermiştir (107). İnflamasyona maruz kalmış insan monositik hücrelerinde de visfatinin aşırı sekresyonu görülmüştür. IL- α ve TNF- γ gibi inflamatuvar mediatörler nötrofil apoptozisini inhibe ederek monositlerde visfatinin artışına neden olur (104).

2.8.1.3 Visfatin ve Endotel Hücreleri

Visfatinin endotel hücrelerinden sekresyonuna ait herhangi bir kanıt bulunmasa da, endotel hücrelerinde eksprese edildiği kabul edilmektedir. Visfatin proanjiojenetik bir moleküldür. Hipoksi anjiogenez için oldukça önemli bir faktördür ve visfatin gen transkripsiyonunun ve hipoksi aracılığı ile aktive olduğu gösterilmiştir. Anjiogenezi kolaylaştıran enzimlerden matriks metalloproteinaz

(MMP)-2 ve 9'un aktivitesini artırarak, MMP doku inhibitörlerinin seviyelerini azaltması ise visfatinin diğer etkileri arasındadır (92)

Visfatinin proliferatif etkilerinin bir bölümünden endotel hücre proliferasyonu ve yeni damar oluşumunda kilit noktada olan VEGF sorumludur. Visfatin bu etkilerini PI3K/Akt (fosfatidilinozitol 3-kinaz/Akt) ve ERK1/2 (ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz) yolağı aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştirdiği söylenebilir. Visfatinin indüklediği anjiogeneze yol açan diğer aracı moleküller ise monosit kemotaktik protein-1 ve fibroblast büyüme faktörü-2'dir. İnsan umbilikal ven endotel hücre kültüründe (HUVECs) yapılan çalışmalarda visfatinin hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu kolaylaştırabileceği gösterilmiştir (108).

DM endotelial disfonksiyon gelişimine neden olan hastalıklardan biridir. Bunun yanı sıra kronik böbrek hastalıkları da endotelial disfonksiyon için iyi bilinen bir risk faktörüdür (92). Visfatinin kreatinin klirensi ile negatif korelasyonu tespit edilmiştir. Visfatin seviyesi üriner albümin ekskresyonu ile ilişkilidir. Son zamanlarda visfatin diyabetik, KBY hastalarda endotel disfonksiyonunun güçlü bir göstergesi olan "akıma bağlı dilatasyon" ile ilişkili gösterilmiştir. Visfatinin seviyesinin yükselmesinde GFR'nın azalması katkıda bulunabilir (109).

Yine de glikoz homeostazisinde visfatinin fizyolojik rolüne ait veriler sınırlıdır. Diyabet tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmesi için visfatin hedef bir nokta teşkil etmektedir.

2.8.2 Visfatin Polimorfizmi

Visfatin geni 7q22.2 bölgesinde yer alan 34.7 kb uzunluğunda, 11 ekson ve 10 introndan oluşur. Visfatin viseral yağ hücreleri tarafından eksprese edilen yeni bir adipositokindir. Visfatin homodimer yapıda olup, her monomer 22- β tabaka ve 15- α heliks yapıdan meydana gelmekte ve üç domainden (A,B,C) oluşmaktadır (92).

Bilindiği gibi visfatinin antiapoptotik özellikleri de mevcuttur. İnsan rekombinant visfatin tedavisi inflamatuvar sitokinler olan IL1, IL6, TNF-alfa salgılanmasını artırır (107). Fakat visfatin genindeki polimorfizm sonucunda nötrofil apoptozisin de inhibe olabileceği rapor edilmiştir (110). Ayrıca, farelere visfatin verilmesinin plazma glukoz düzeyini düşürdüğü ve visfatin için heterozigot olan farelerin, homozigot (vahşi tip) olanlara göre daha yüksek plazma glukoz düzeylerine

sahip olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar diyabetik hastalarda plazma visfatin düzeylerinin kontrollere göre iki kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular glukoz metabolizmasında ve Tip 2 DM patogenezinde visfatinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Yine de diğer adiponektinlerdeki gen varyasyonlarının Tip 2 DM riskini etkileyebileceği bildirilmesine rağmen visfatin gen polimorfizmi ve Tip 2 DM arasındaki ilişki hala çok net bilinmemektedir (111).

Bugüne kadar promotor ve kodlayan bölge içerisinde 20'nin üzerinde SNP (Tek nükleotit polimorfizmi =single nucleotide polymorphism)) olduğu bildirilmiştir. Mesela obezite ve Tip 2 DM ile ilgili çalışmalarda şu visfatin gen polimorfizimleri değişik populasyonlarda çalışılmıştır: rs2110385, rs1737358, rs11977021, rs1319501, rs4730153, rs7789066, rs9770242, -948 G-T, -882 G-C, -520 G-A, rs1319501, g.-404 C-A, -356 G-A, -348 C-A, -295 G-C ve -1535C-T bunlardan bazılarıdır (12,111,112,113,114).

Çalışmaların önemli bir kısmında promotor bölgede yerleşen polimorfizmler ile obezite bağlantılı parametreler arasında ilişki saptanmıştır. rs1319501, -948 G-T, rs9770242 ve -1535 C-T polimorfizimleri promotor bölgesindeki obezite ile ilişkisi farklı toplumlarda gösterilmiş polimorfizimlerdir (12,111,114)

NAMPT genindeki çeşitli sıklıktaki polimorfizmlerin obezite, dislipidemi, inflamasyon, ve Tip 2 DM'i içeren çeşitli patolojik ve fizyolojik fenotiplerle ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Promotor varyantı rs9770242 olan T alelinin, yüksek açlık plazma glukozu, yüksek insülin düzeyleri ve visseral yağ dokuda subkutan yağ dokuya oranla daha yüksek NAMPT mRNA ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farklı populasyonlarda, SNP, promotor bölgesi (-948 G > T, rs1319501) 5' bölgesi olduğu varsayılan diğer SNP'lerle tam veya orta düzey bağlantı dengesizliğindedir.

Daha yüksek plazma visfatin / NAMPT düzeylerinin T aleli riski taşıyanlara bir yönelimi olduğu söylenebilir ama kardiyovasküler hastalık ile allelik ilişkisi plazma NAMPT düzeylerinden bağımsızdır. Aynı alelin daha yüksek insülin ve glukoz düzeyleri ve artmış visseral/subkutan yağ NAMPT mRNA ekspresyon oranıyla ilişkili olduğunun gösterilmesi önemli bir noktadır. NAMPT hem hücre içi hem de hücreler arası yerleşir. Hücre içi NAMPT havuzu dokulardaki etkisini hücre dışından daha iyi yansıtabilir. Dahası, hücre içi NAMPT'nin plazma NAMPT

konsantrasyonlarını yansıtmayı yansıtmadığı, hücre içi NAMPT konsantrasyonları üzerinde etkisi olan bir genotipin bulunup bulunmadığı net değildir. Plazma NAMPT düzeyleri üzerindeki genotiple ilişkili etki tanımlamaları hala sınırlıdır (115).

Wang ve arkadaşlarına ait bir çalışmada NAMPT geninde -1535C > T polimorfizmi (rs61330082) nin C alelinin proinflatuar durumla ve artmış NAMPT düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterildi (116). Yine kardiyovasküler hastalıklarla ilgili rs61330082, rs2505568, rs9034 gen polimorfizmleri çalışılmış ve rs2505568 dilate kardiyomyopati ile ilişkili bulunmuştur (117).



3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1.Olgular:

Çalışmamıza 200 DM hastası ve 100 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 300 kişi katılmıştır. Hasta grubunda 133 kadın 67 erkek, kontrol grubunda ise 58 kadın 42 erkek hasta mevcuttu. Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan bireyler, Şubat 2015-2016 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne gelen DM tanısı konan hastalardır. Kontrol grubu olarak ise DM hastalığı olmayan ayrıca sistemik herhangi bir hastalığı olmayan (Koronar kalp hastalığı, diyabet, karaciğer ve böbrek patolojisi gibi) bireylerin örnekleri kullanılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaların ayrıntılı öyküleri, yaş, cinsiyet, hastalığın süresi, kullandıkları ilaçlar ve ek hastalıkları kaydedildi. Çalışmamız için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15-KAEK-014 proje numarası ile gerekli onay alınmıştır.

3.2.Ölçümler:

Tüm hastaların kan basınçları, boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü. VKİ: kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların kan basınçları hasta oturur durumda ve en az 10 dakika istirahat sonrası civalı sfigmometre (ERKA marka) ile ölçüldü. Seçilen hastaların aynı gün istenen tetkiklerinden açlık kan glukozu , BUN, kreatinin, lipit parametreleri, elektrolitleri ve HbA1c düzeyleri hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi.

Çalışmada kontrol ve hasta grubundaki kişilerden venöz kan örnekleri 8-12 saat açlık sonrası sabah jelli vakumlu düz biyokimya tüpüne ve K₃-EDTA içeren tüp olmak üzere 2 adet tüpe alındı. Tam kan örnekleri DNA izolasyonu yapılmak üzere gerekli örnek sayısı tamamlanıncaya kadar +4 °C buzdolabında muhafaza edildi. Jelli düz biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlardan visfatin düzeyi için ELISA yöntemi ile

çalışılmak üzere küçük hacimli tüplere konularak çalışma gününe kadar - 80°C’de saklandı.

Ayrıca hastalarda nefropati düzeyini tespit etmek üzere 24 saatlik idrar istendi. Hastalara nasıl toplanacağı hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Mikroalbuminüri için hastalara sabah ilk idrarı takiben plastik şişelere 24 saatlik tüm idrarları toplatıldı. 24 saatlik idrarda mikroalbumin, total protein ve kreatinin ölçümleri yapıldı.

3.2.1 Biyokimyasal Ölçümler

Ölçülen Analitler

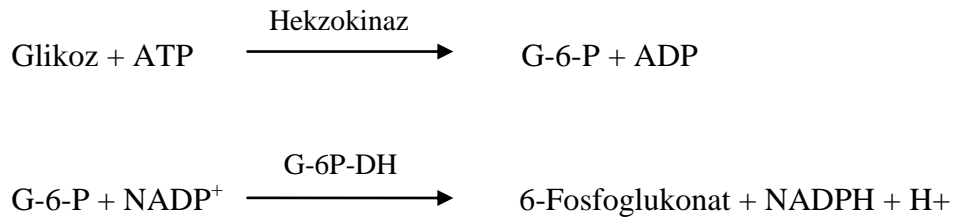
Hastalardan biyokimya tetkikleri için alınan numunelerden Açlık kan glukozu, HbA1c, BUN (kan üre azotu), Kreatinin, Trigliserit, LDL, ALT, Kalsiyum, Sodyum ,Klor, Potasyum ve 24 saatlik idrar örneklerinde de kreatin, mikroalbumin, protein hesabı ölçümleri yapıldı.

Ölçüm Yöntemleri

Serum Glukoz Düzeylerinin Ölçümü

Serum glukoz düzeylerinin analizleri, Hekzokinaz ile birlikte enzimatik referans yöntemine göre Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnosticcs GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Glukoz, heksokinazın katalize ettiği reaksiyonla ATP tarafından fosforile edilerek Glukoz-6-P’ a dönüştürülür. Glukoz-6-P’ da Glukoz-6-P dehidrogenaz (G-6.PDH) tarafından 6 Fosfoglukonat’a okside olur. Aynı zamanda NAD, NADH’a indirgenir. Reaksiyon sırasında NADPH oluşum oranı glukoz konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

Ölçüm aralığı 0.11-41.6 mmol/L (2-750 mg/dL)



Trigliserit Ölçümü

Trigliserit ölçümü kolorimetrik enzim testi prensibi ile Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak göre çalışıldı. Ölçüm aralığı: 8.85-885 mg/dL (0.1-10.0 mmol/L)

LDL Kolesterol Ölçümü

Kolorimetrik enzim testi prensibi ile Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Ölçüm aralığı: 3,86-548 mg/dL (0,10-14,2 mmol/L)

Hemoglobin A1c Ölçümü

HbA1c tayini, hemolize tam kan için türbidimetrik inhibisyon immünolojik testi (TINIA) prensibi ile Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Bu yöntemde, lökositlerin neden olabileceği interferansı ortadan kaldırmak için hemoliz reaktifi içinde deterjan olarak TTAB (Tetradesiltrimetilamonyum bromür) kullanılır. Aşağıdaki basamaklara göre çalışılır:

1-Numune ve R1'in (tampon/antikor) eklenmesi

Numune içindeki glikohemoglobin (HbA1c) anti-HbA1c antikor ile reaksiyona girer ve çözünür antijen-antikor kompleksleri oluşur. Spesifik HbA1c antikor yeri HbA1c molekülü üzerinde sadece bir yerde bulunduğu için, çözünmez komplekslerin oluşumu meydana gelmez.

2-R2'nin (tampon/polihapten) eklenmesi ve reaksiyonun başlaması

Polihaptenler fazla anti-HbA1c antikorları ile reaksiyona girip, çözünmez antikor polihapten kompleksi oluşturur ve bu kompleks türbidimetrik olarak ölçülebilir. Nihai sonuç mmol/mol HbA1c veya % HbA1c olarak ifade edilir ve HbA1c/Hb oranından aşağıdaki şekilde hesaplanır:

Protokol 1 (IFCC'ye göre mmol/mol HbA1c):

$$\text{HbA1c (mmol/mol)} = (\text{HbA1c/Hb}) \times 1000$$

Protokol 2 (DCCT/NGSP'ye göre % HbA1c):

$$\text{HbA1c (\%)} = (\text{HbA1c/Hb}) \times 91.5 + 2.15$$

Beklenen değerler:

Protokol 1 (IFCC'ye göre mmol/mol HbA1c): 29-42 mmol/mol

Protokol 2 (DCCT/NGSP'ye göre % HbA1c): % 4.8-5.9

Alanin aminotransferaz (ALT) ölçümü

Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Ölçüm aralığı: 5-700 U/L

Serum BUN Ölçümü

Üreaz ve glutamat dehidrojenaz ile kinetik test prensibine göre Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak aşağıdaki basamaklara göre çalışıldı.

Serum Kreatinin ölçümü

Ölçüm kinetik kolorimetrik Jaffé yöntemine göre Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Ölçüm aralığı: 0.17- 24.9 mg/dL (15-2200 µmol/L)

Serum kalsiyum ölçümü

Fotometrik olarak ile Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır. Ölçüm aralığı: Serum/plazma: 0.8-20.1 mg (0.20-5.0 mmol/L)

Serum Potasyum Ölçümü

İyon seçici elektrot yöntemi ile Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır. Referans aralığı: 3.5-5.4 mmol/L

24 saatlik İdrarda Mikroalbumin

24 saatlik idrarda mikroalbuminuri varlığı immunotürbidimetrik yöntemle belirlenir. Örnekteki antijenlerle reaksiyona giren anti-albumin antikorlarının ve

antijen-antikor komplekslerinin oluşturduğu aglutinasyon, türbidimetrik olarak Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics GmbH marka ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır. Ölçüm aralığı: 3-400 mg/L

3.2.2.Visfatin Seviyesinin ELİSA Yöntemi ile Tespit Edilmesi

Visfatin seviyesi Human Visfatin ELISA kiti (YH marka, Cat.No:YHB3408Hu) kullanılarak, sandwich Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile, Organon Teknika Microwell System cihazında üretici firmanın test prosedürüne göre tespit edilmiştir.

Kitlerde Visfatin'e karşı spesifik antikorlarla kaplı plate bulunmaktadır. Standartlar ve örnekler inbübe edildikten sonra enzim işaretli sekonder antikorlar kuyucuklara eklendi. Sonra substrat solusyonu eklenerek oluşan renklenme 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Örneklerdeki Visfatin enzim konsantrasyonu, standartların oluşturduğu eğri kullanılarak ng/ml cinsinden hesaplandı.

3.2.3. DNA İzolasyonu:

Tam kandan DNA izolasyonu; Vivantis firmasının kiti (GF-1 Blood DNA Extraction Kit) kullanılarak yapılmıştır. Aşağıdaki deney protokolü uygulanmıştır.

- EDTA'lı tüpte bulunan kan oda sıcaklığına getirildikten sonra alt-üst edilerek homojenize edilmiştir.
- EDTA'lı tüpte bulunan tam kandan 200 µL propilen tüpe alınmıştır.
- Propilen tüpe alınan tam kanın üzerine 200 µL bağlayıcı solüsyon (Binding Buffer) ve 20 µL Proteinaz K konduktan sonra karıştırılmıştır.
- Isı bloğunda 10 dakika boyunca 65°C sıcaklığında inkübe edilmiştir.
- 200 µL etanol üzerine eklendikten sonra karıştırılmıştır.
- Filtreli tüpe konulan karışım 1 dk 5,000 x g'de santrifüj edilmiştir.
- Dipte kalan sıvı uzaklaştırılmıştır.
- Filtreli tüpe 500 µL birinci yıkama solüsyonu (wash buffer 1) eklenmiştir.
- 1 dk 5,000 x g'de santrifüj edilmiştir.
- Dipte kalan fazla sıvı uzaklaştırılmıştır.
- 500 µL ikinci yıkama solüsyonu (Wash Buffer 2) filtreli tüpe eklenmiştir.
- 5,000 x g'de 1 dk santrifüj edilmiştir.

- Dipte kalan fazla sıvı uzaklaştırılmıştır.
- 500 µL ikinci yıkama solüsyonu (Wash Buffer 2) tekrar filtreli tüpe eklenmiştir.
- 5,000 x g' de 3 dk santrifüj edilmiştir.
- Daha sonra filtreli tüp yeni bir propilen tüpe alınmıştır.
- 3 dakika 14,000 x g' de santrifüj edilmiştir.
- Daha sonra filtreli tüp tekrar yeni bir propilen tüpe alınmıştır.
- 100 µL elüsyon solüsyonu (Elution Buffer) filtreli tüpe konulmuştur.
- 5,000 x g' de 1 dk santrifüj edilir ve filtre uzaklaştırılmıştır.
- Kalıp DNA propilen tüpte bulunmaktadır.

Çalışmalarda elde edilen bu materyal DNA olarak kullanılmıştır.

3.2.4. Visfatin Geninde Polimorfizm Tespiti:

Visfatin Gen Bölgesine Ait Primer ve Prob Tasarımı

Visfatin rs61330082 gen bölgesinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılması için kullanılan primer- probe dizileri aşağıdaki gibidir.

Forward Primer : 5'-AAACACAGGGAAGATCAACCA -3'

Reverse Primer : 5'-TGGTAGTGGAAGTGTGAATTGAG -3'

3.2.4.1. Visfatin Gen Polimorfizmi için ProfLex PCR

Cihazında uygulanan PCR Protokolü

Tablo 8. PCR Koşulları

İçerik	Hacim
H ₂ O	2 µL
Forward Primer	1 µL(10 nmol)
Reverse Primer	1 µL(10 nmol)
Master Mix	10 µL
Kalıp DNA	6 µL
Toplam hacim	20 µL

Hazırlanan PCR karışımı polimorfizm tespiti yapmak üzere ProFlex marka PCR cihazına yerleştirildi ve Tablo 11’de gösterilen PCR prosedürü izlenecek şekilde PCR işlemi başlatıldı.

Tablo 9. PCR prosedürü

PCR Aşaması	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Denaturasyon	95°C	300 sn(5dk)	1
Amplifikasyon	95°C	40 sn	40
	52.5°C	30 sn	
	72°C	60 sn	
Soğutma	72°C	420 sn(7 dk)	1

Tablo 10. PCR Ürünü Saflaştırma Protokol

	PCR ürünü	Exosap	TOTAL
Tek yön	5 µL	1.5 µL	6.5 µL

Tablo 11. PCR Saflaştırma Programı

PCR PROGRAMI	
37 °C	15 dk
95 °C	15 dk

3.2.4.2. Visfatin Gen Polimorfizmi İçin Sanger Sekans PCR Protokolü

Tablo 12. Sekans PCR Koşulları

Ürün	Miktar
PCR ürünü	5 µL
Primer(F/R) (3.2 pmol)	1 µL
Floresan işaretli Dye Terminatör	0.5 µL
Terminatöt Dilüsyon Buffer	3.5 µL
TOTAL	3.5 µL

Tablo 13. PCR Programı

PCR PROGRAMI		
95°C	30sn	} x30
95°C	10 sn	
50°C	5 sn	
60°C	240 sn(4dk)	
4°C	∞	

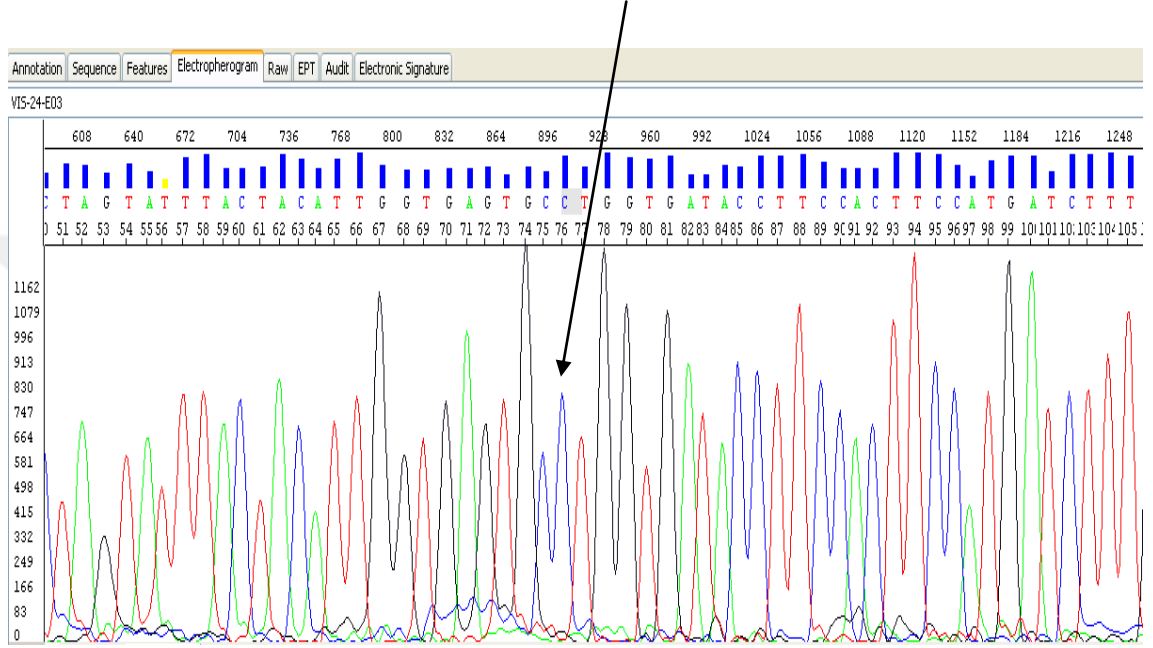
Sekans PCR Saflaştırma Protokol

Sephadex ile jel filtreleme metodu kullanılarak saflaştırma gerçekleştirilir.

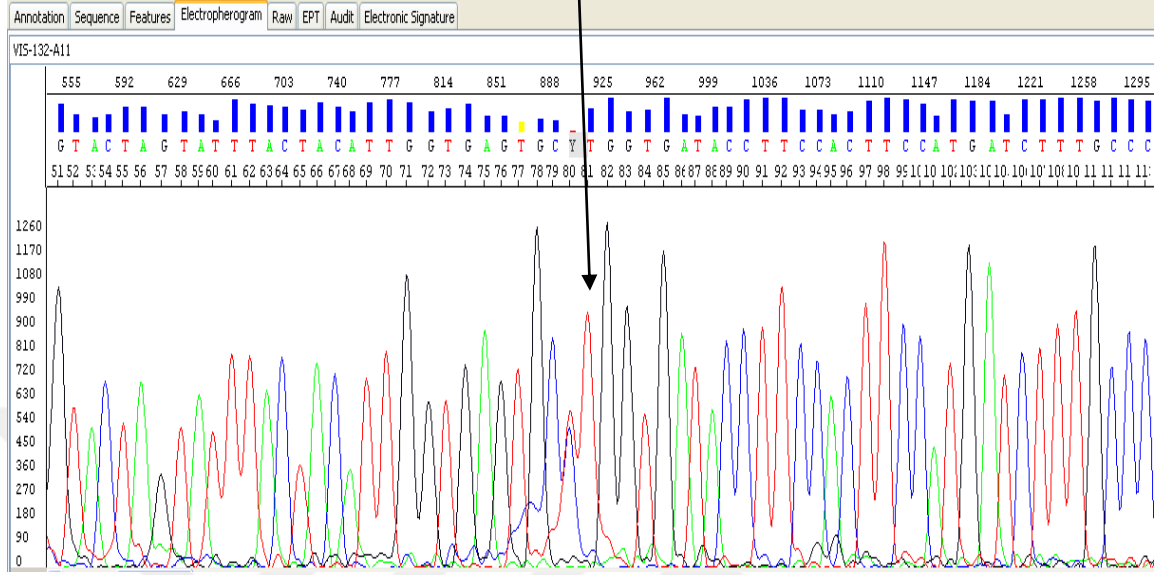
1. 25 örnek için 1.5 g sefadex tartılır ve 20 ml'ye saf su tamamlanarak vortekslenir.
2. Kolonlara 850-900 µL hazırlanan sefadex solüsyonundan konulur.
3. 4600 rpm'de 2 dakika santrifüj edilir. Kolon hazırlanmış olur.
4. Sekans PCR ürününün hepsi kolona yüklenir.
5. 4800 rpm'de 2 dakika santrifüj edilir.
6. Alt tüpte kalan sıvı cihaz plate yüklenir.
7. Üzerine 5 µL formamid konulur.

Çalışmamız sonucunda sekans cihazında visfatin polimorfizmi açısından değerlendirdiğimiz CC, CT ve TT genotiplerin ait görüntüler aşağıda verilmiştir.

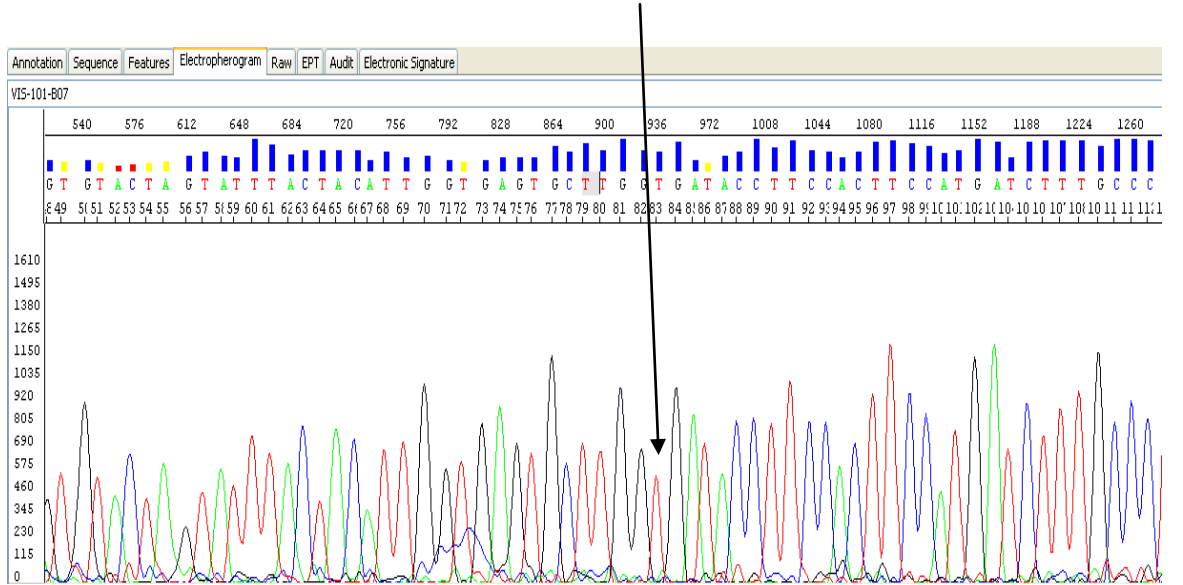
Şekil 4. Homozigot CC genotipine ait mavi renkle ifade edilen C piki



Şekil 5. Heterozigot CT genotipine ait mavi ve kırmızı renklerin çakışması ile ifade edilen CT piki



Şekil 6. Homozigot TT genotipine ait kırmızı renkle ifade edilen mutant TT piki



3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi ve Tek Yönlü Varyans Analizinden yararlanılmaktadır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanılmaktadır. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4. BULGULAR

Çalışmaya kontrol ve hasta olmak üzere toplam 300 birey katıldı. Sağlıklı kontrol grubu 100 (58 kadın, 42 erkek), T2DM'li hasta grubu 200 (133 kadın, 67 erkek) bireyden oluşmaktaydı. Bu hastaların ortalama yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, hastalık sürelerine ait özellikler Tablo 16'da görüldüğü gibiydi.

Tablo 14. Kontrol ve T2DM hasta grubuna ait demografik özellikler

Değişkenler	Grup		t	p
	Kontrol	Hasta		
Yaş	51,26±7,10	53,19±7,18	1,917	0,056
Kilo	72,47±10,29	83,71±13,49	7,333	<0,05
Boy	1,69±0,08	1,63±0,08	5,587	<0,05
Bel çevresi	78,77±11,5	101,39±11,33	16,218	<0,05
VKİ	25,49±2,82	31,55±5,52	10,316	<0,05
Hastalık yılı	-	9,77±5,55	-	-
SKB	-	133,88±18,3	-	-
DKB	-	79,35±8,69	-	-

Yaş ortalaması kontrol grubunda 47,32±9,15 yıl, hasta grubunda 56,4±9,04 ise olarak bulundu.Yaş ortalamasında kontrol grubu ile T2DM grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0,05$) mevcuttu (Tablo 14) .

VKİ ortalamaları, kontrol grubunda 25,49±2,82 kg/m^2 , hasta grubunda ise 31,55±5,52 kg/m^2 tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark ($p<0,05$) vardı (Tablo 14).

Bel çevresi ortalaması, kontrol grubunda (78,77±11,5cm), hasta grubunda ise (101,39±11,33 cm) cm olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı ($p<0,05$) fark mevcuttu (Tablo 14).

Boy ortalamaları, kontrol grubunda (1,69±0,08 cm), hasta grubunda ise (1,63±0,08 cm) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p<0,05) vardı (Tablo 14).

Tablo 15. Kontrol ve T2DM hasta grubuna ait biyokimyasal parametreler ve Visfatin değerleri (nicel)

Değişkenler	Grup		t	p
	Kontrol	Hasta		
Glukoz	88,36±8,05	172,77±68,29	12,307	<0,001
Visfatin	51,97±33,33	48,29±26,75	1,035	0,337
BUN	13,72±2,98	16,84±10,84	2,822	<0,001
Kan kreatin	0,78±0,14	0,88±0,49	1,903	0,012
Kalsiyum	9,42±0,56	9,59±0,56	2,539	0,012
ALT	15,12±5,84	22,84±15,9	4,700	<0,001
Trigliserid	-	163±74,06	-	-
LDL	-	139,76±34,92	-	-
Sodyum	-	139,81±2,35	-	-
Potasyum	-	4,82±0,38	-	-
Klor	-	100,96±4,01	-	-
HbA1C	-	7,93±1,56	-	-
Mikroalbuminüri	-	7,7[3,85-34,98]	-	-

Veri Ortalama±Standart sapma, yada ortanca[Ç1-Ç3] olarak sunulmaktadır. İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı

Kan glukoz ortalaması kontrol grubunda (88,36±8,05 mg/dl) T2DM hasta grubunda ise (172,77±68,29 mg/dl) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p<0,001) vardı (Tablo 15).

BUN değerleri ortalaması kontrol grubunda (13,72±2,98 mg/dl), T2DM hasta grubunda ise (16,84±10,84 mg/dl) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p<0,001) vardı (Tablo 15).

Kan kreatin ortalaması kontrol grubunda (0,78±0,14 mg/dl) T2DM hasta grubunda ise (0,88±0,49mg/dl) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p=0,012) vardı (Tablo 15).

Kan kalsiyum ortalaması kontrol grubunda (9,42±0,56 mg/dl) T2DM hasta grubunda ise (9,59±0,56 mg/dl) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p=0,012) vardı (Tablo 15).

Kan ALT ortalaması kontrol grubunda (15,12±5,84 U/L), T2DM hasta grubunda ise (48,29±26,75 U/L) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p<0,001) vardı (Tablo 15).

Visfatin değerleri kontrol grubunda (51,97±33,33 ng/ml), T2DM hasta grubunda ise (48,29±26,75 ng/ml) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo16. Demografik özelliklerin hasta grubunda polimorfizme göre dağılımı (n=200)

Değişkenler	Polimorfizm			F	p
	CC (n=91)	CT (n=83)	TT (n=26)		
Yaş	56,13±8,11	56,57±9,65	56,81±10,4	0,080	0,923
Hastalık yılı	9,89±6,41	9,83±4,83	9,12±4,52	0,205	0,815
SKB	131,43±20,63	136,08±15,87	135,38±16,3	1,515	0,222
DKB	78,64±9,59	79,78±8,06	80,42±7,32	0,604	0,547
Boy	1,64±0,08	1,63±0,08	1,63±0,07	0,302	0,740
Kilo	82,65±12,42	84,36±13,99	85,38±15,6	0,575	0,564
VKİ	31,02±5,3	31,85±5,31	32,43±6,84	0,871	0,420
Bel çevresi	99,92±10,63	103,16±10,73	100,88±14,81	1,812	0,166

Veri Ortalama±Standart sapma olarak sunulmaktadır. Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı

Tablo 17. Biyokimya parametrelerinin ve Visfatin düzeyinin hasta grubunda polimorfizme göre dağılımı (n=200)

Değişkenler	Polimorfizm			F	p
	CC (n=91)	CT (n=83)	TT (n=26)		
Visfatin	52,22±28,48	47,3±26,19	37,66±18,66	3,158	0,045
Glukoz	163,83±62,54	179,51±71,57	182,5±75,52	1,454	0,236
HBA1C	7,65±1,35	8,07±1,63	8,47±1,88	3,477	0,033
BUN	17,65±13,41	15,81±7,65	17,32±9,46	0,655	0,520
Kan Kreatin	0,91±0,61	0,85±0,4	0,87±0,24	0,371	0,691
Trigliserid	154,56±68,92	169,66±81,16	171,27±66,9	1,090	0,338
LDL	137,93±33,05	143,97±39,39	132,72±23,71	1,261	0,286
Kalsiyum	9,56±0,57	9,59±0,58	9,69±0,46	0,514	0,599
Sodyum	139,93±2,28	139,7±2,47	139,69±2,28	0,249	0,780
Potasyum	4,79±0,36	4,82±0,36	4,89±0,48	0,656	0,520
Klor	101,05±2,84	100,58±2,88	101,88±8,4	1,079	0,342
ALT	32,05±22,87	30,83±18,5	32,38±21,05	0,095	0,909
Mikroalbuminüri	7,54[3,51-39,37]	9,57[4,04-34,54]	7,7[3,84-37,42]	0,185	0,912

Veri Ortalama±Standart sapma, yada ortanca[Ç1-Ç3] olarak sunulmaktadır.

Visfatin değerleri polimorfizm grubuna göre sırasıyla ; CC (52,22±28,48 ng/ml), CT (47,3±26,19 ng/ml) ve TT (37,66±18,66 ng/ml) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p=0,045) vardı (Tablo 17).

HBA1C ortalaması polimorfizm grubuna göre sırasıyla; CC (%7,65±1,35), CT (%8,07±1,63) ve TT (%8,47±1,88) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p=0,033) vardı (Tablo 17).

Tablo 18. Tablo 17’de anlamlı ANOVA sonrası çoklu karşılaştırmalar

Bağımlı Değişken	(I) Polimorfizm	(J) Polimorfizm	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	P
HBA1C	CC	CT	-0,421	0,234	0,173
		TT	-0,828	0,344	0,044
	CT	CC	0,421	0,234	0,173
		TT	-0,407	0,347	0,472
	TT	CC	0,828	0,344	0,044
		CT	0,407	0,347	0,472
Visfatin	CC	CT	4,918	4,017	0,440
		TT	14,557	5,885	0,038
	CT	CC	-4,918	4,017	0,440
		TT	9,639	5,947	0,239
	TT	CC	-14,557	5,885	0,038
		CT	-9,639	5,947	0,239

Çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi kullanıldı

ANOVA sonrası çoklu karşılaştırmalar sonucu ; HBA1C ortalaması polimorfizm grubunda CC ve TT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p=0,044) gösteriyordu (Tablo 18).

ANOVA sonrası çoklu karşılaştırmalar sonucu; Visfatin değerleri polimorfizm grubunda CC ve TT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p=0,038) tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 19. Kontrol grubunda Visfatin değerlerinin (nicel) polimorfizme göre Değerlendirmesi

	Polimorfizm			F	p
	CC	CT	TT		
Visfatin	53,35±33,97	48,79±33,66	59,61±25,54	0,345	0,709

Visfatin değerleri kontrol grubundaki polimorfizm grubuna göre sırasıyla; CC (53,35±33,97 ng/ml), CT (48,79±33,66 ng/ml) ve TT (59,61±25,54 ng/ml) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark ($p>0,05$) bulunamadı (Tablo 19).

Tablo 20. Demografik zelliklerin HBA1C'ye göre dağılımı

Değişkenler	HBA1C		t	p
	6,5 ve altı	6,5 zeri		
Yaş	54,68±9,03	56,8±9,03	1,302	0,194
Hastalık yılı	8,34±4,91	10,1±5,66	1,764	0,079
SKB	129,74±17,47	134,85±18,4	1,555	0,122
DKB	78,18±9,03	79,62±8,62	0,914	0,362
Kilo	80,21±11,5	84,53±13,82	1,788	0,075
Boy	1,64±0,08	1,63±0,08	0,399	0,691
Bel evresi	98,18±9,7	102,14±11,58	1,951	0,052
VKİ	30,04±4,5	31,9±5,68	1,890	0,060

Tablo 21. Biyokimya parametrelerinin ve Visfatin düzeyinin HBA1C grubuna göre dağılımı

Değişkenler	HBA1C		t	p
	6,5 ve altı	6,5 üzeri		
Glukoz	117,5±22,46	185,73±68,98	10,448	0,001
Visfatin	48,14±28,32	48,32±26,46	0,038	0,970
Trigliserid	146,43±60,05	166,88±76,62	1,537	0,126
LDL	142,96±45,21	139,01±32,16	0,510	0,613
BUN	19,52±18,41	16,21±8,07	1,082	0,286
Kan Kreatin	1±0,83	0,85±0,37	1,117	0,271
Kalsiyum	9,62±0,53	9,58±0,57	0,397	0,691
Sodyum	140,29±2,05	139,69±2,41	1,413	0,159
Potasyum	4,72±0,39	4,84±0,37	1,703	0,090
Klor	101,34±2,44	100,88±4,3	0,639	0,524
ALT	32,2±24,92	31,45±19,82	0,200	0,841
Mikroalbuminüri	5,87[2,12-22,62]	8,53[4,56-37,42]	1,806	0,071

HBA1C düzeyleri % 6,5 altındaki hasta grubunda , kan glukozu ortalaması (117,5±22,46 mg/dl), % 6,5 üzerindeki hasta grubunda ise (185,73±68,98 mg/dl) tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı (p<0,001) fark mevcuttu (Tablo 21).

Tablo 22. Hastalardaki 24 saatlik İdrar Mikroalbumin değerine göre demografik özelliklerin dağılımı

Değişkenler	24 Saatlik idrarda		t	p
	Normoalbuminüri	Albuminüri		
Yaş	55,94±9,06	57,65±8,95	1,188	0,236
Hastalık yılı	9,01±4,52	11,8±7,35	2,605	0,01
SKB	131,75±16,81	139,63±20,92	2,749	0,007
DKB	78,97±8,79	80,35±8,44	0,996	0,320
Kilo	82,63±13,02	86,65±14,4	1,883	0,061
Boy	1,63±0,08	1,65±0,08	1,751	0,082
Bel çevresi	100,29±11,28	104,35±11,04	2,271	0,024
VKİ	31,38±5,44	32,01±5,74	0,719	0,473

Hastalık yılı ortalaması 24 saatlik idrardaki mikroalbumine göre normoalbuminürik hasta grubunda ($9,01\pm 4,52$ yıl), albuminürik hasta grubunda ise ($11,8\pm 7,35$ yıl) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark ($p=0,01$) vardı (Tablo 22).

Sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması, 24 saatlik idrardaki mikroalbumine göre normoalbuminürik hasta grubunda ($131,75\pm 16,8$ mm/Hg), albuminürik hasta grubunda ise ($139,63\pm 20,92$ mm/Hg) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark ($p=0,07$) vardı (Tablo 22).

Bel çevresi ortalaması, 24 saatlik idrardaki mikroalbumine göre normoalbuminürik hasta grubunda ($100,29\pm 11,28$ cm), albuminürik hasta grubunda ise ($104,35\pm 11,04$ cm) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark ($p=0,024$) vardı (Tablo 22).

Tablo 23. Biyokimya parametrelerinin ve Visfatin düzeyinin, hastalardaki 24 saatlik İdrar Mikroalbumin değerine göre dağılımı

Değişkenler	24 saatlik idrarda		t	p
	Normoalbuminüri	Albuminüri		
Glukoz	$170,91\pm 68,8$	$177,79\pm 67,27$	0,632	0,528
HBA1C	$7,91\pm 1,62$	$7,97\pm 1,41$	0,215	0,830
Visfatin	$47,91\pm 26,9$	$49,29\pm 26,56$	0,322	0,748
Trigliserid	$165,23\pm 76,64$	$156,96\pm 66,88$	0,701	0,484
LDL	$140,49\pm 34,85$	$137,8\pm 35,36$	0,483	0,630
BUN	$15,38\pm 5,73$	$20,8\pm 18,14$	2,159	0,035
Kan Kreatin	$0,8\pm 0,22$	$1,09\pm 0,84$	2,428	0,018
Kalsiyum	$9,63\pm 0,5$	$9,47\pm 0,69$	1,612	0,111
Sodyum	$139,63\pm 2,16$	$140,28\pm 2,79$	1,736	0,084
Potasyum	$4,83\pm 0,35$	$4,79\pm 0,45$	0,512	0,610
Klor	$100,8\pm 4,22$	$101,4\pm 3,41$	0,925	0,356
ALT	$31,86\pm 21,06$	$30,87\pm 20,34$	0,298	0,766

BUN (Kan üre azotu) ortalaması 24 saatlik idrar mikroalbuminine göre, normoalbuminürik hasta grubunda ($15,38\pm 5,73$ mg/dl), albuminürik hasta grubunda ise ($20,8\pm 18,14$ mg/dl) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark ($p=0,035$) vardı (Tablo 23).

Kan kreatinini ortalaması 24 saatlik idrar mikroalbuminine göre, normoalbuminürik hasta grubunda ($0,8\pm 0,22$ mg/dl), albuminürik hasta grubunda ise ($1,09\pm 0,84$ mg/dl) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark ($p=0,018$) vardı (Tablo 23).

Tablo 24. Hasta ve Kontrol Grubunun Polimorfizme göre dağılımı

		Polimorfizm			χ^2	p
		CC	CT	TT		
Grup	Kontrol	58(38,9)	37(30,8)	5(16,1)	6,564	0,038
	Hasta	91(61,1)	83(69,2)	26(83,9)		

Tablo 25. Visfatin değerlerinin (nicel) gruba göre değerlendirmesi (TT grupta)

	Grup		p
	Kontrol	Hasta	
Visfatin	59,61±25,54	37,66±18,66	0,03

TT alleleline sahip hasta ve kontrol grubundaki visfatin değerleri; kontrol grubunda (59,61±25,54), hasta grubunda ise (37,66±18,66) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p=0,03) vardı (Tablo 25).

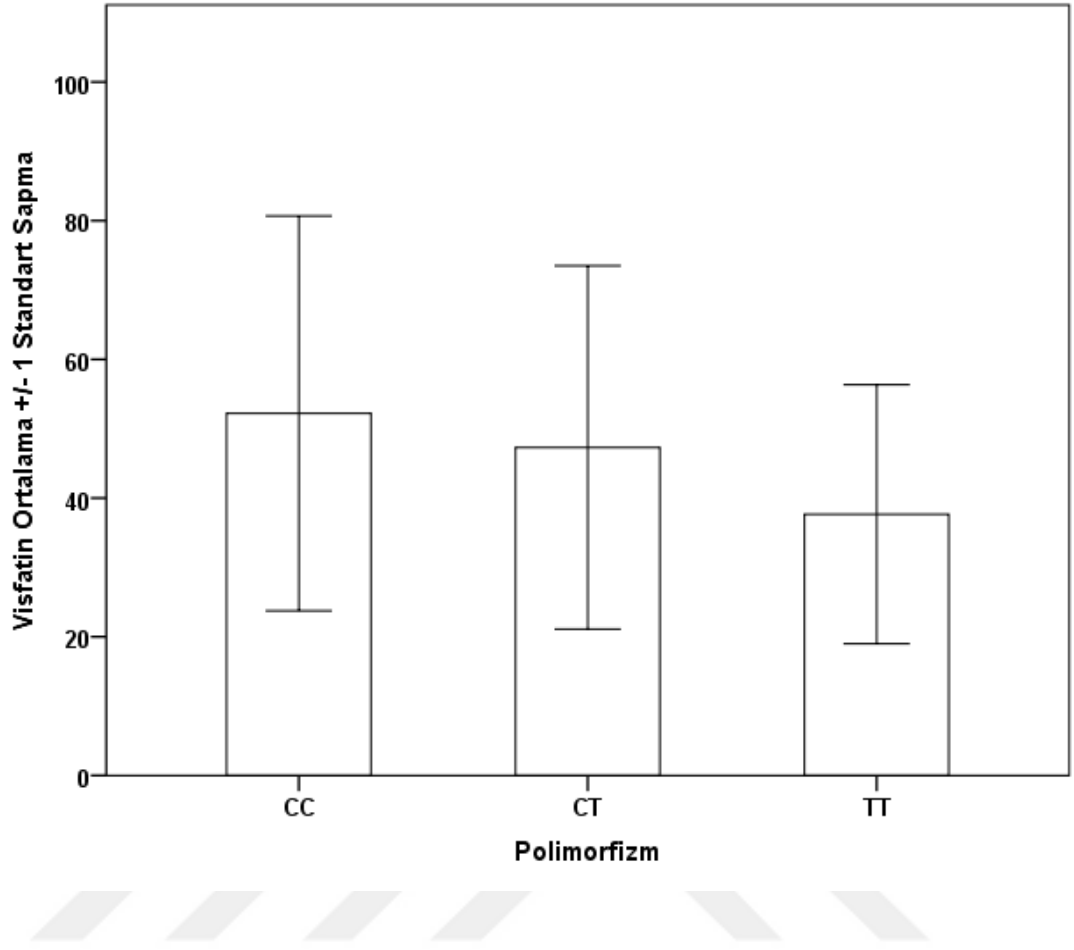
Tablo 26. İkili korelasyon analizi sonuçları

		Glukoz	Visfatin	HBA1C	Mikroalbuminüri
Glukoz	r	1	-0,06	0,759	-0,099
	p		0,297	0	0,162
	n	300	300	200	200
Visfatin	r	-0,06	1	0,018	0,020
	p	0,297		0,8	0,783
	n	300	300	200	200
HBA1C	r	0,759	0,018	1	-0,084
	p	0,000	0,800		0,235
	n	200	200	200	200
Mikroalbuminüri	r	-0,099	0,020	-0,084	1
	p	0,162	0,783	0,235	
	n	200	200	200	200

Tablo 27. Regresyon analizi sonuçları

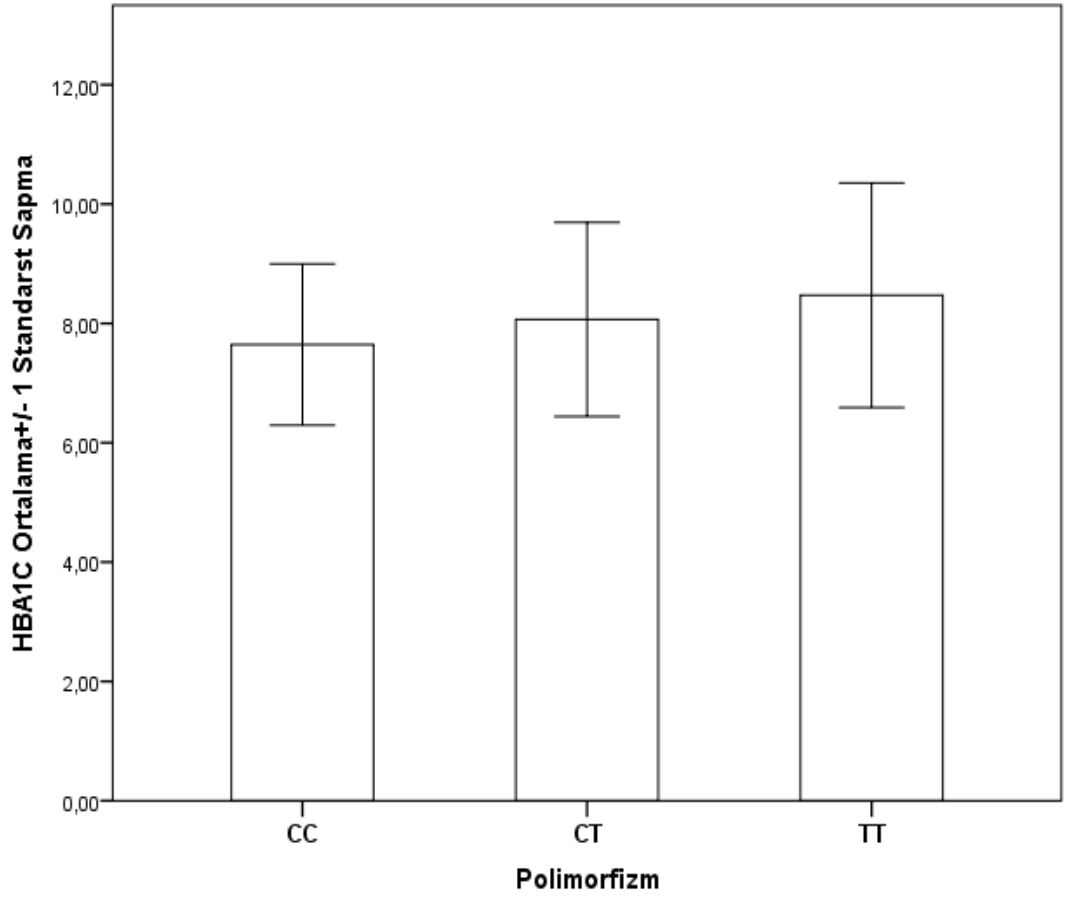
Model	Standartlaştırılmamış katsayı		Standartlaştırılmış Katsayı	t	p
	B	Standart Hata	Beta		
1	Sabit	151,686	7,832	19,368	<0,001
	Visfatin	-0,143	0,136	-0,060	0,297

a. Bağımlı Değişken: Glukoz



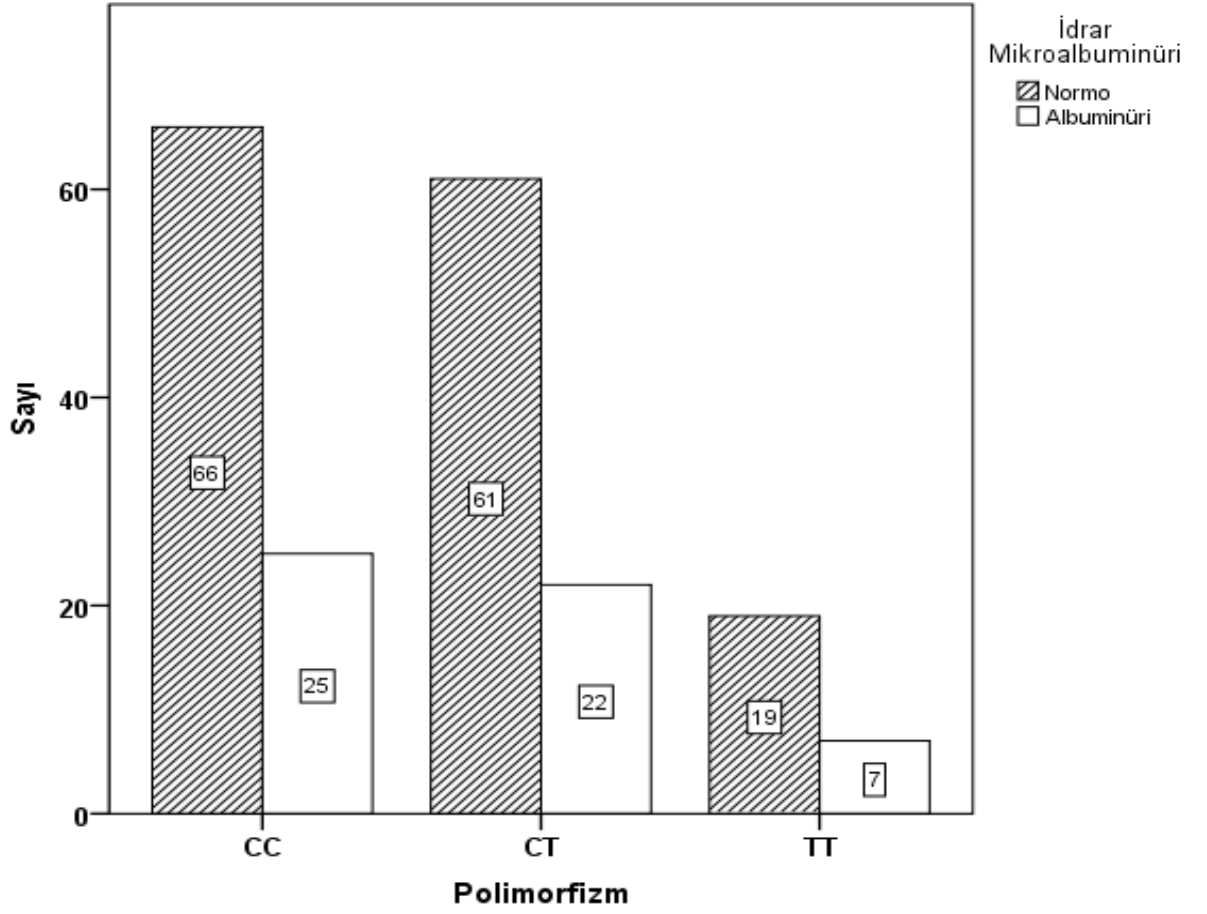
Şekil 7. Visfatin değişkeninin polimorfizm gruplarına göre dağılımı

Visfatin ortalamasında polimorfizm gruplarından CC ($p < 0.05$) grubunda ,TT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (Şekil 7).



Şekil 8. HbA1C değişkeninin polimorfizm gruplarına göre dağılımı

HbA1C ortalama değerlerinde polimorfizm gruplarından TT ($p < 0.05$) grubunda, CC grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (Şekil 8).



Şekil 9. İdrar Mikroalbumin değişkeninin (nitel) polimorfizm gruplarına göre dağılımı

İdrar Mikroalbuminine göre albuminürik hasta sayısı yüzde olarak polimorfizm gruplarında sırasıyla CC>TT>CT şeklinde değerlendirilmiştir (Şekil 9).

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalık olup, Türkiye dahil dünya genelinde prevalansı hızla artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre dünya genelinde 2012 yılı itibariyle 371 milyon diyabet hastası olup, 2030 yılında 552 milyona ulaşması beklenmektedir (20). Kronik ve ilerleyici bir hastalık olan diyabet günümüzün ve geleceğin çok önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gerek iş gücü kaybı, gerekse getirdiği maliyetler nedeniyle üzerinde önemle durulan bir konudur. Bu açıdan özellikle de komplikasyonların gelişimini önlemek veya en azından yavaşlatmak morbidite ve mortalite azaltımının temel taşlarındandır.

Tip 2 DM, insülin sekresyonunda bozulma, insülin direnci, aşırı hepatik glukoz üretimi ve anormal yağ metabolizması ile karakterizedir. Özellikle visseral veya santral obezite T2DM'de çok yaygındır. Tip 2 diyabete eşlik eden, santral veya visseral yerleşimli obezitenin, patojenik sürecin bir parçası olduğu düşünülmektedir (25). Çalışmamızda da VKİ değerlerinin diyabetli hastalarda yüksek olması bu bilgiyi desteklemektedir.

Yağ dokusunun hormonal işlevleri olan bir organ, adipositokinlerin hormon olarak adlandırıldığı günümüzde metabolik sendrom, diyabetes mellitus başta olmak üzere inflamasyon, ateroskleroz, obezite gibi daha birçok iç içe geçmiş önemli sorunda adipositokinlerin, patogeneze ve tedavi modalitelerindeki yerleri araştırılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin organ olduğunu göstermiştir. Beyaz yağ dokusu, ihtiyaç fazlası enerjiyi trigliserid halinde yağ hücresinde depolar ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma verebilir.

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji deposudur ve enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler gibi) kontrol edilir. Yağ dokusunun aktif endokrin organ olmasının nedeni birçok sitokin (adipokin/adipositokin) ve hormon salgılama fonksiyonuna sahip olmasındandır. Bu adipokinler enerji dengesi, glukoz homeostazisi, lipid

metabolizması ya da inflamasyonu kapsayan bir çeşit biyolojik fonksiyonlara sahiptirler (118).

Son yıllarda tanımlanan bir adipokin olan visfatin bu moleküllerden biridir, hem nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT), hem de Pre-B cell colony enhancing faktör-1 (PBEF-1) olarak bilinen ve birçok dokuda bulunan bir enzimdir. Bu molekül nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) sentezinin hız sınırlayıcı basamağını katalizleyen intraselüler bir enzimdir ve hücre hasarı belirteci olarak salgılanabileceği düşünülmektedir (119). Bilindiği gibi NAD enerji biyosentezinde rol oynayan bir moleküldür. Bu nedenle, visfatinin hücrelerin enerji mevcudiyeti, fonksiyonu ve yaşamı için kritik bir önemi olduğu kanıtlanmıştır. İnflamasyon, hipoksi, kötü beslenme ve artmış enerji açığı durumunda visfatin hücrenin yaşaması ve fonksiyonları için destekleyicidir (120).

Bu protein-adipoz doku ilişkisi üzerine ilk yapılan çalışma 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından yayınlanarak, PBEF olarak bilinen proteinin, hem insanlarda hem de farelerde visceral adipoz dokudan daha fazla salgılandığı ortaya konulmuş ve „visfatin“ olarak anılmaya başlanmıştır. Aynı çalışmada visfatinin biyolojik etkileri değerlendirilerek farelerde rekombinant visfatinin akut intravasküler enjeksiyonunun plazma glukoz düzeylerini dakikalar içerisinde düşürdüğü gösterilmiş, visfatin kronik maruziyette ise farelerde plazma glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkisinin zayıfladığı ifade edilmiştir. Aynı çalışmada, visfatinin insülin-mimetik etki gösteren bir adipositokin olduğu yorumu da yapılmıştır. Fukuhara ve ark. nın bu ayrıntılı, iyi planlanmış çalışmaları, visfatin adlı adipositokinin, metabolik hastalıkların patogeneziindeki yerini, tanısını, tedavi yollarına alternatif yaklaşımlar getirip getiremeyeceğine yönelik konumunu belirlemek için yapılan yeni çalışmalara ön ayak olmuştur. (17, 102).

Bu çalışmada 200 diyabet hastası ve 100 sağlıklı kontrolde visfatin düzeylerine bakılmış ve hastalarda kontrole göre anlamlı olmayan bir azalma bulunmuştur. Açlık kan glukoz değerleri ise hastalarda kontrollerden anlamlı olarak yüksektir. Visfatin düzeyleri ile glukoz değerlerinin korelasyonuna bakıldığında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r=-0.60$, $p=0.297$). HbA1C değerleri de hastalarda anlamlı olarak yüksek iken visfatinle arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu hastalarda visfatin düzeyi artmadığı için glukoz azaltıcı etkisi de gözlenememiştir. Hastaların vücut kitle indeksi yüksek olmasına rağmen visfatinin

artmaması yağ dokudan visfatin salınımını baskılayıcı mekanizmaların varlığını düşündürmektedir.

DN renal replasman tedavisine başlanan hastalarda KBY'nin önde gelen bir nedenidir ve kardiyovasküler mortalitede artışla ilişkilidir. DN klasik olarak proteinüri (>0,5 g/24 saat) varlığı şeklinde tanımlanır. Hem Tip I DM'nin hem de Tip II DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olan DN, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) gelişimine neden olan önemli bir faktördür. Tip 1 ve Tip 2 diyabeti olan hastaların yaklaşık %30-35'inde diyabetik nefropati gelişmektedir. Diyabetik nefropati dünyada ve ülkemizde SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Tanım olarak DN, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albumin atılımıdır. DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik birçok belirti ortaya çıkmaktadır (58).

DN için hiperglisemi ve arterial hipertansiyon iki temel risk faktörüdür. Ancak, hiperglisemi ve kan basıncı uzun süre yüksek olsa da, hastaların sadece yaklaşık % 40'ında diyabetik nefropati gelişimi görülür. Risk oluşturan bu durum bazı duyarlılık faktörlerine bağlanmaktadır. DN'ye duyarlılığın yanı sıra, tartışmasız diğer bir risk faktörü ise "glisemik kontrol derecesi"dir. Ayrıca genetik faktörler, özellikle ailesel yatkınlık, diyabetik nefropati gelişiminde önemli role sahiptir (58). Yapılan ailesel çalışmalarda hem tip I hem de tip II DM'de diyabetik nefropatinin gelişimi için genetik bir katkı olduğu belirlenmiştir (121).

Diyabete bağlı nefropatinin erken dönemde saptanabilmesi hem yaşam kalitesinin artırılması hem de toplum ve bireye yükleyeceği maliyetlerin önlenmesi açısından çok önemlidir. Ancak diyabetik böbrek hasarı klinik olarak sessiz seyrettiği için bu amaca ulaşmak oldukça güçtür (122).

Visfatinin insülin duyarlılaştırıcı etkisi ile glukozu düşürücü etkisinden dolayı visfatin gen mutasyona uğramış farelerde plazma glukoz seviyelerinin yüksek tespit edildiği çalışmalarda rapor edilmiştir (7). İnsüline duyarlı çeşitli hücre kültürlerinde yapılan ilk çalışmalar sonucunda, visfatinin insülinomimetik etkisi, protein kinaz B ve mitojen aktive eden protein kinaz gibi sinyal kinazlarını downregüle ederek ve IRS-1 ve IRS-2 gibi insülin reseptörlerinin fosforilasyonunu, reseptörlere

insülininden farklı bir bölgeye bağlanmak suretiyle yaptığı gösterilmiştir. İn vitro yapılan visfatin tedavisinin yapıldığı bir çalışmada visfatinin adipositlerde ve myositlerde glukoz uptakeini artırdığı ve hepatositlerden glukoz serbestleşmesini inhibe ettiği gösterilmiştir (7). İnsan osteoblastlarında da visfatinin insülin benzeri etkisi IRS-1 ve IRS-2 gibi insülin reseptörlerinin visfatinle tirozin fosforilasyonuna uğradığı gösterilmiştir (123). Visfatinin mezengial hücrelerde aktivite mekanizması GLUT 1 protein ekspresyonu ve hücre membranına göçü üzerinden tanımlanmıştır (124). Visfatin glukozun böbrek hücresi içine alınması ile diyabetik böbrekte upregüle olarak intrasellüler insülin sinyal yollarını ve proinflamatuvar mekanizmaları aktive eder (123). Bu çalışmada 200 diyabet hastasının 24 saatlik idrar mikroalbuminüri düzeyleri değerlendirildiğinde albuminüri olan diyabet hastaları ile olmayanlar karşılaştırıldığında visfatin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmadaki diyabet hastalarının visfatin düzeyleri kontrole göre fark göstermediği için nefropati gelişiminde de fark göstermemiştir. Fakat TT allelinde ise visfatin düzeyleri daha düşük bulunmuş ve bu grupta idrar albümini de en düşük olarak bulunmuştur. Diğer yandan 200 diyabet hastasından CC alleleline sahip olanlarda visfatin düzeyleri artmış ve bu grupta idrar mikroalbumin düzeyi en yüksek bulunmuştur. Bu da visfatin artışı ile hücre içinde uyarılan insülin-sinyal yolları ve proinflamatuvar mekanizmalarla nefropati gelişmesini açıklamaktadır.

Visfatin gen polimorfizmi ve buna bağlı olarak değişen visfatin düzeyleri çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır. Togunaga ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada visfatin gen varyantları tip 2 diyabetli hastaların serum trigliserit, HDL-kolesterol düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (111). Saddi-Rosa ve ark. tip 2 diyabeti olan ve koroner anjiyografi yapılan hastalarda yaptıkları çalışmada visfatin gen varyantlarını koroner arter hastalığı ile ilişkili bulmuşlardır (115). Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında 24 saatlik idrar albumin değerleri visfatinin rs61330082 gen bölgesindeki polimorfizm değerlendirilmiştir. TT polimorfizmi olan diyabetik nefropatili hastalarda visfatin düzeyleri daha düşük iken CT polimorfizmi olan hastalarda artmış ve CC polimorfizmi olan hastalarda da daha yüksek bulunmuştur. Visfatin tek nükleotid polimorfizmi (SNP) diyabetik nefropatide Demir ve ark. tarafından bakılmış visfatin düzeyleri ve polimorfizmlerde bu çalışmadakine benzer sonuçlar elde edilmiştir. 30 diyabet hastası ve 30 diyabetik nefropatili hastanın karşılaştırıldığı çalışmada spot idrardaki protein değerleri ele alınmıştır (125). 24

saatlik idrar değerlerinin karşılaştırılması ve geniş hasta popölasyonu ile bu çalışma visfatin gen polimorfizminin Türk toplumundaki oranına ışık tutan ilk çalışmadır. Nefropati açısından bakıldığında 24 saatlik idrar hastaların takibinde daha değerli kabul edilmektedir. Bu çalışmada 24 saatlik idrarda atılan albümin düzeyleri visfatin gen allelerine göre farklılık göstermektedir. Visfatin allelerinin varlığı kontrol grubunda farklılık göstermeyip hastalarda anlamlı fark elde edilmiştir. Bu da visfatin gen polimorfizmine sahip olmanın diyabet hastalığı ve nefropati gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir.

Özetle son zamanlarda tanımlanan adipokin olan visfatin çoğunlukla visseral yağ dokusundan üretilir. İnsülinomimetik etkisinin olduğu öne srlmştir. Metabolik insülinomimetik etkileri örneğin glukoz uptakenin artması ve trigliserid birikimi kültüre edilmiş adiposit, miyosit ve hepatositlerde gösterilmiştir. Kompetitif inhibisyon vasıtasıyla visfatinin insülin reseptörünü aktive ettiği gösterilmiştir. Visfatin hepatositlerden glukoz salınımını ve periferel dokulardan glukoz utilizasyonunu stimüle etmek vasıtasıyla hipoglisemik etki gösterir (7).

Bu bulgular, insülin direnci ve beraberindeki metabolik hastalıkların patogenezi anlamada, alternatif tedavi seçeneklerini oluşturmada visfatinin yeni bir umut olabileceği fikrini getirmiştir. İnsülinomimetik etkisi, obez ve diyabetik kişilerde artmış bulunması ve aterosklerozda rol alması nedeniyle iskemik vasküler olaylardaki rolü ile dikkat çekmektedir. İn vivo ve in vitro çalışmalarla visfatinin insülin resistansı, tip 2 DM, endotelial disfonksiyon ve artmış inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (14).

Diyabet hastalarında çalışma planlamak hastaların kronik bir hastalıkla uzun yıllar yaşıyor olmaları düzenli veya düzensiz ama muhakkak en az bir ilaç kullanıyor olmaları nedeniyle oldukça güçtür. Ayrıca metabolik değişiklikler de diyabet sürecine doğrudan etki etmekte ve visfatin gibi yağ doku hormonları da bu beslenme tarzından dolaylı da olsa etkilenmektedir. Tüm bu zorluklara rağmen diyabet grlme sıklığı nedeniyle diyabetik nefropati ise tüm dünyada en sık böbrek yetmezliği nedeni olması nedeni ile araştırmalara çok yoğun bir şekilde konu olmaktadır. 200 diyabet hastasının biyokimyasal değerleri, visfatin ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak visfatin diyabet hastalarında arttığına ve azaldığına dair farklı sonuçlar olsa da hastalığın dönemine göre farklılık gösterebilmektedir.

Visfatin polimorfizmi visfatin düzeylerini değiştirmektedir. Ayrıca nefropati derecesi de visfatin polimorfizminden etkilenmektedir. Ama diyabet hastalarında özellikle nefropati açısından visfatin düzeylerinin ne yönde değiştiği ile ilgili hastaların uzun süreli takip edilip farklı zamanlarda bakılan visfatin düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Visfatin polimorfizminin ise diyabet gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Diyabet hastalarının özellikle komplikasyonların gelişimi açısından visfatin gen polimorfizmi açısından değerlendirilmesi bu konuya daha da ışık tutacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37: s81-90.
2. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, Zeeuw D, Grunfeld JP and et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The Renal Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 761–767.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
4. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001; 60:2041-2055.
5. Leehey DJ, Singh AK, Alavı N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney International*, Vol. 58, Suppl. 77 (2000), pp. s93-98.
6. Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26: 409-420.
7. A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa, K. Segawa, M. Tanaka, K.Kishimoto, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin, *Science* 21 2005: 426–430.
8. Arner P. Visfatin-a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 28-30.
9. Chen MP, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2006; 91: 295-9.

10. Haider DG, et al. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91: 1578-81.88.
11. Filippatos TD, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38: 71-2.
12. Bailey SD, et al. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes* 2006; 55: 2896-902.
13. Zhang YY, et al. A visfatin promoter polymorphism is associated with low grade inflammation and type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 2119-26.
14. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 796-800.
15. Yılmaz MI, Sağlam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Çağlar K, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol DialTransplant* 2008; 23(5): 1621-7.
16. Yılmaz MI, Sağlam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Çağlar K, Eyileten T, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clin Transplant* 2009; 23(2): 241-8.
17. Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman's Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease. Çevirenleri: V.Cesur, N.Kemal, 1.Baskı, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara 1992 cilt 2.
18. Hatemi H: Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel tip dergisi* 1996; 7: 497-499.
19. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. *Nobel Tıp Kitabevi* 2. Baskı, 2001; 51-389
20. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas* 6th edition. 2013; s32-34

21. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19: s3-7.
22. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL, "Diabetes and its Management" 5 th ed. Blackwell Co, p:193, 1994.
23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2016.
24. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et all. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal Of Epidemiology.* 2013; 28: s169-180.
25. Biberoglu K, Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti.2013; s 2275-2309
26. Inzucchi SE, Sherwin RS. Diabetes Mellitus. Goldman L, Schafer AI (editors). Goldman's Cecil Medicine. Twenty-fourth edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
27. Khan MI, Weinstock RS. Diabetes Mellitus. McPherson RA, Pincus MR (editors). Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Twenty- Second edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 214-217.
28. Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T , İliçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara. 2003; 2279-2232.
29. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2016; 39: s13-22.
30. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334.
31. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): Analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275-278.

32. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-1478.
33. Yılmaz T. Tip 1 Diabetes Mellitus: İmamoğlu Ş (editör) *Diabetes Mellitus*. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-6.
34. Gedik VT, Çetinkalp Ş, Kabalak T, Yılmaz MT, İmamoğlu Ş, Çorakçı A, Tüzün M, Yeşil S. *Diabetes Mellitus*. Erol Ç. *İç Hastalıkları* 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008; 3797-3822.
35. Maraschin JF, Murussi N, Witter V, Silverio SP. *Diabetes Mellitus Classification*. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95:e40-e47.
36. Sluik D, Boeing H, Montonen J, Pischon T, Kaaks R, Teucher B et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 22-34.
37. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 476279.
38. Gastaldelli A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 60-65.
39. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 32-42.
40. Nolan CJ. Failure of islet β -cell compensation for insulin resistance causes type 2 diabetes: what causes non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1594-1597
41. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş, Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. In: *Diabetes Mellitus Mayıs 2000, Gri Tasarım*, pp: 37-46.
42. TURDEP-II Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II), 2010.
43. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154: 554-559

44. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblik T, et al. Intensive Glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1421-1425
45. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011; 305: 1350-1351
46. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006; 333: s475-480
47. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *American Diabetes Association Diabetes Care* 2003 Jan; 26(suppl 1): s28-s32
48. Jonsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002; 45: s5-12.
49. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1873–1880
50. Bakçecik N, Diyabet ve akut durumlar, Erişim: http://www.tdhd.org/dhd_kitap/11_blm.pdf 16.05.2015
51. Yılmaz C, Saygılı F, Ozgen Ag, Bayraktar F. Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet, Servier Araştırma Grubu 2001, 2. baskı
52. Stratton, IM, Kohner, EM, Aldington, SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001; 44:156-163
53. Cebeci Z, Akarçay K, Diyabetik retinopati. Erişim: www.klinikgelisim.org.tr/kg_25_2/4.pdf 14.08.2015
54. Mohamed, Q, Gillies, MC, Wong, TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298: 902-916.
55. Ballone, E, Colagrande, V, Di Nicola, M, Di Mascio, R, Di Mascio, C, Capani, F. Probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy. *Stat. Med*. 2003; 22: 3889-3897.

56. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in glomeruli of the kidney. Am J Pathol 1936; 12: 83-97.
57. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 12-7.
58. Avcı E, Çakır E, Microvascular Complication of Diabetes Mellitus: Diabetic Nephropathy. Selçuk Tıp Derg 2014;30(Ek Sayı-1): 15-18
59. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005;28:164-176.
60. Ritz E, Zeng X. Diabetic nephropathy - Epidemiology in Asia and the current state of treatment. Indian J 2011; 21(2): 75-84.
61. Çetinkaya A. Diyabetik nefropati ve tedavisi. Editor: Yılmaz T. Diabetes mellitusun tedavisi 2003: 117-122.
62. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care. 2004; 27:S79-S83
63. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT. Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. J Clin Invest. 2001; 107(7):889-98.
64. Giunti S, Barit D, Cooper ME. Mechanisms of diabetic nephropathy. Hypertension 2006;48: 519-526
65. Ritz E. Diabetic Nephropathy. Saudi J Kidney Dis Transplantation 2006; 17(4): 481- 490
66. Büyükdevrim AS, Büyükbeşe MA, Davutoğlu M. Diyabetik nefropati. Klinik moleküler patogenezi klasik ve moleküler tedavi. İstanbul: Turgut yayıncılık, 2005; 432-529, 136-342.
67. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin and diabetic nephropathy. Trends in Endocrinology and Metabolism 2003;274-281.
68. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive therapy on the development and progression of long-term

complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993;329:977-986.

69. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group.Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS).Lancet 1998;352:837-853.

70. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002;19(2):113-121.

71. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Phatologic Basis of Diseases. 17th edition 2005, Chapter 20, page 955-1021.

72. Thomas MC, Baynes JW, Thorpe SR, Cooper ME. The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease. Curr Drug Targets. 2005;6(4):453-74

73.Robyn G. Langham, Transforming Growth Factor- β in Human Diabetic Nephropathy Effects of ACE inhibition, Diabetes Care December 2006 vol. 29 no. 12 s:2670-2675

74.Navarro-González JF, Mora-Fernández C,The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy . J. Am. Soc. Nephrol. 19: s:433-442, 2008.

75. Orth SR, Viedt C, Ritz E. Adverse effects of smoking in the renal patient. Tohoku J Exp Med 2001;194:1-15.

76. Mur C, Claria J, Rodela S, Lario S, Campistol JM, Titos E, et al. Cigarette smoke concentrate increases 8-epi-PGF 2α and TGF β 1 secretion in rat mesangial cells. Life Sci 2004;75:611-621

77. Nosadini R, Tonolo G. Blood glucose and lipid control as risk factors in the progression of renal damage in type 2 diabetes. J Nephrol 2003;16 Suppl 7:42-47.

78. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1127-1133.

79. Cohen DL, Close CF, Viberti GC. The variability of overnight urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic and normal subjects. Diabet Med 1987;4:437-440.

80. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353-355.
81. Evrenkaya R. Diyabetik Nefropati. *Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Kitabı: Özata M, Yöner A.(Editör) . 1.Baskı. 2006; İstanbul Medikal Yayıncılık 359-366.*
82. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Jama* 1997;278:2069-2074.
83. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, Wantman M, Cohen SE, Laffel LM, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000;49:94-100.
84. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-1084.
85. Zheng F, He C, Cai W, Hattori M, Steffes M, Vlassara H. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:224-237.
86. Chen HC, Guh JY, Chang JM, Hsieh MC, Shin SJ, Lai YH. Role of lipid control in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005:60-62.
87. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2006;29:877- 882.
88. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-351.

89. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
90. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003; 3: 705-13.
91. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines—energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006; 136: 1935-9.
92. Uzun G, Özdem S, Visfatin and its Effects. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013; 11(3): 119-130.
93. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.
94. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 64-73.
95. Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab*, 2004; 6: 271-79.
96. Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ et al. Physiological Regulation of Hypothalamic Interleukin-1beta (IL-1{beta}) Expression by Leptin and Glucocorticoids: Implications for Energy Homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004; 287: 1107-13.
97. Samal B, Sun Y, Steans G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and Characterization of the cDNA Encoding a Novel Human Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor. *Mol Cell Biol* 1994;14(2):1431-7.
98. Sommer G, Garten A, Petzold S, et al. (2008) Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)*. 115:13-23.
99. Adeghate E. Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions. *Curr Med Chem*. 2008; 15, 1851-62.

100. Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(2):164-70.
101. Rabe K, et al. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med.* 2008 Nov-Dec; 14(11-12): 741–751.
102. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006;49:1909-14.
103. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H: Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178, 1748–1758.
104. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC: Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004;113, 1318–1327.
105. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, Jang HO, Yun I, Kim KW, Kwon YG, Yoo MA, Bae MK: Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783, 886–895.
106. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Dahl A, Michelsen A, and all. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007;115:972–980.
107. Kralisch S, Klein J, Lossner U et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3 L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005; 185: 1-8.
108. Adya R, Tan BK, Punn A, Chen J, Randeve HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008; 78(2): 356-65.
109. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus *Metabolism*, 56 (2007), pp. 451–458.

110. Kralisch S, Klein J, Bluher M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 863-72.
111. Tokunaga A, Miura A, Okauchi Y, Segawa K, Fukuhara A, Okita K, Takahashi M, Funahashi T, Miyagawa J, Shimomura I, Yamagata K. The -1535 promoter variant of the visfatin gene is associated with serum triglyceride and HDL-cholesterol levels in Japanese subjects. *Endocr J*. 2008 r;55(1):205-12.
112. Böttcher Y, Teupser D, Enigk B, Berndt J, Klötting N, Schön MR, Thiery J, Blüher M, Stumvoll M, Kovacs P. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 1;91(7):2725-31.
113. Körner A, Böttcher Y, Enigk B, Kiess W, Stumvoll M, Kovacs P, et al. Effects of genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) on obesity, glucose metabolism, and blood pressure in children. *Metabolism* 2007; 56:772-7.
114. Johansson LM, Johansson LE, Ridderstråle M. The visfatin (PBEF1) G-948T gene polymorphism is associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in obese subjects. *Metabolism*. 2008 Nov;57(11):1558-62.
115. Saddi-Rosa P, Oliveira C, Crispim F, Giuffrida FM, de Lima V, Vieira J, Doria A, Velho G, Reis A. Association of circulating levels of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/Visfatin) and of a frequent polymorphism in the promoter of the NAMPT gene with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic subjects. *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12:119.
116. Wang LS, Yan JJ, Tang NP, Zhu J, Wang YS, Wang QM, Tang JJ, Wang MW, Jia EZ, Yang ZJ, et al: A polymorphism in the visfatin gene promoter is related to decreased plasma levels of inflammatory markers in patient with coronary artery disease. *Mol Biol Rep* 2011, 38:81.
117. Dou Q, Peng Y, Zhou B, Zhang K, Lin J, Dai X, Zhang L, Rao L. Association of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (NAMPT) Gene Polymorphisms and of Serum NAMPT Levels with Dilated Cardiomyopathy in a Chinese Population. *Int. J. Mol. Sci*. 2015 Sep; 16(9): 22299-22318; doi:10.3390/ijms160922299.

118. Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2008; 19: 277–286.
119. Wang T, Zhang X, Bheda P, Revollo J, Imai S, Wolberger C. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD⁺ biosynthetic enzyme. *Nat Struct Mol Biol* 2006; 13: 661-2.
120. Yang H, Yang T, Baur JA et al. Nutrient-sensitive mitochondrial NAD⁺ levels dictate cell survival. *Cell* 2007; 130: 1095-107.
121. Krolewski AS, Neg DP, Canani LH, Warram JH. Genetics of diabetic nephropathy: how far are we from finding susceptibility genes?. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2001; 31: 295 -15.
122. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McElduff P, Gibson JM and et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 88–92.
123. Xie H, Tang SY, Luo XH et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80: 201-10.
124. Song HK, Lee MH, Kim BK, Park YG, Ko GJ, Kang YS, et al. Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F1485-94.
125. Demir S, Özgöz A ve ark. Visfatin polymorphism may increase tendency to diabetic nephropathy. *Nephrology Reviews* 2012; Volume 4:e4