T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN TİP-2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN TEDAVİ SEÇİMİNDE C-PEPTİDİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gonca İVECEN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MELTEM SERTBAŞ

İSTANBUL
2024

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN TİP-2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN TEDAVİ SEÇİMİNDE C-PEPTİDİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gonca İVECEN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MELTEM SERTBAŞ

İSTANBUL
2024

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimimin son yılında vefat haberiyle bizi derin bir üzüntüye boğan, endokrinoloji bölümünü sevmemi sağlayan, bilgi ve tecrübesiyle bize ışık olan, her daim özleyeceğim çok sevdiğimiz sayın Prof. Dr. Seda SANCAK NURDAN hocamızı saygı ve minnetle anıyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bizlere yol gösteren, her daim yanımızda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen klinik şefimiz, değerli hocam sayın Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR ‘e,

Tez danışmanım olarak bana tüm desteğini sağlayan ve asistanlığım boyunca bana yardımını esirgemeyen, bana her zaman bir abla olan sevgili sayın Doç. Dr. Meltem SERTBAŞ’a,

Tez sürecimde bana çok yardımcı olan, bilgi ve tecrübesi ile bizleri her daim destekleyen sayın Yaşar SERTBAŞ’a

Asistanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen, her zaman destek gördüğüm bize öğretileri ile bilgilendiren sayın Başasistan Doç. Dr. Nalan OKUROĞLU’na,

Bilgi ve tecrübesi ile bizlere destek olan, yardımını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Aydın ATAKAN’a

Eğitim sürecimde her zaman aile gibi olduğumuz ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ağabey ve abla gibi sevdiğim uzman hekimlerimize,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum ve birlikte bir aile gibi çalıştığımız tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim süresince bana hep destek olan her daim yanımda olan sevgili eşim Erdem İVECEN’ e

Yetişip bugünlere gelmemi sağlayan emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili ailem Fatma ve Sabri ÇETİN’e ve bana bugüne kadar hep destek olan kardeşim Samet ÇETİN’e sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gonca İVECEN

İstanbul/2024

İÇİNDEKİLER

sayfa

TEŞEKKÜRLER……iv

TABLOLAR DİZİNİ……..vi

ŞEKİLLER DİZİNİ……...vii

SİMGELER VE KISALTMALAR…….viii

ÖZET……ix

ABSTRACT…….xi

1.GİRİŞ VE AMAÇ……..1

2.GENEL BİLGİLER……..3

2.1.DİYABETES MELLİTUS……..…….3

2.1.1. TANIM VE TARİHÇE…….……..……..3

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ …….…...……3

2.1.3. TANI KRİTERLERİ ……...…..……5

2.1.4. SINIFLANDIRMA…….…..……5

2.1.5. TARAMA PROGRAMI……..…..……7

2.1.6. PATOGENEZ…….…..…….8

2.1.7. KOMPLİKASYONLAR……..……..…9

2.2. C-PEPTİD, İNSÜLİN VE İNSÜLİN DİRENCİ…….…...15

3.GEREÇ VE YÖNTEM……..……..…....20

3.1. ETİK KURUL…….…..……..20

3.2. HASTA SEÇİMİ…….……..……20

3.3. VERİ KAYITLARI VE ÇALIŞMA PARAMETRELERİ……..…….……21

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ……...…..……..22

4.BULGULAR……...…….23

5.TARTIŞMA……...……...33

6.SONUÇLAR……...……..36

7.KAYNAKLAR…….……37

TABLOLAR DİZİNİ **sayfa**

TABLO-2.1 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri……...…..5

TABLO-2.2 Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması……..6

TABLO 2.3 Diyabet Riski Yüksek Bireyler ve Önerilen Tarama Sıklığı…….…….....7

TABLO-2.4 Diyabet Komplikasyonları……..….10

TABLO-2.5 Diyabetik Nefropatinin Patolojik Sınıflandırılması……11

TABLO-2.6 Proteinüri Sınıflandırılması…….……..…12

TABLO-2.7 Diyabetik Nöropati Sınıflandırılması…….……..15

TABLO-4.1 Demografik Bilgiler ve Klinik Özellikler……23

TABLO-4.2 Hastaların Laboratuvar Verileri……...……25

TABLO-4.3 Hastaların ilaç dağılımı……26

TABLO-4.4 KBY ve DM ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması……27

TABLO-4.5 Proteinüri ve GFR Arasındaki İlişki ……...….28

TABLO-4.6 Proteinüri ve DM ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması 29

TABLO-4.7 Böbrek Fonksiyon ve Diyabet Parametreleri Korelasyonu…….….31

ŞEKİLLER DİZİNİ **sayfa**

ŞEKİL-4.1 GFR ile Açlık C-Peptid İlişkisi……32

ŞEKİL-4.2 GFR ile Tokluk C-Peptid İlişki……32

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti

ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri

ASN: Amerikan Nefroloji Derneği

ATP: Adenozin Trifosfat

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diyabetes mellitus

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

GBM: Glomerüler Bazal Membran

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1

HbA1c: Hemoglobin A1c

HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KDIGO: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

NDDG: National Diabetes Data Group

NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

SGLT-2: Sodyum Glukoz Transporter 2

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Tip-2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastaların Tedavi Seçiminde C-Peptidin Rolü

Amaç: Tip-2 diyabetes mellitus, insülin direnci ve/veya insülinin yetersiz sekresyonu ile karakterize, hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Tip-2 diyabetes mellitus tanılı hastaların insülin ve/veya oral antidiyabetik ilaç seçimlerinde, pankreas adacık β hücrelerinin fonksiyonunun değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Pankreas adacık β hücre fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan en önemli parametre, c-peptiddir. Böbrek, c-peptid metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır. Diyabet veya diyabet dışı nedenlerle kronik böbrek yetmezliği gelişen ve filtrasyon yeteneği bozulan hastalarda c-peptidin metabolize edilmesinin de zamanla bozulacağı ve pankreas adacık β hücre fonksiyonunu net olarak yansıtamayacağı düşünülmektedir. Bu durumda kronik böbrek yetmezliği olan Tip-2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda hastalığın seyri hakkında fikir sahibi olmak ve insülin başlanmasına ve/veya hangi oral antidiyabetik ilacın seçileceğine karar vermek açısından pankreas adacık β hücre fonksiyonunun değerlendirilmesinde, c-peptid düzeylerinin yanıltıcı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği gelişerek GFR<60 ml/dk/1,73m^2 olan Tip-2 diyabetes melitus hastalarında, diyabetin seyrinin değerlendirilmesi ve tedavi seçimi için c-peptid değerinin prediktif açıdan anlamlı olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Aralık 2023-Şubat 2024 tarihleri arasında retrospektif, kesitsel-analitik bir çalışma olarak yapıldı. Ekim 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları, nefroloji ve endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniklerine müracaat eden E11.8 ve E11.9 ICD kodu ile kayıtlı hastalar tarandı ve çalışmaya dosyalarında kanda kreatinin, üre, açlık ve tokluk c-peptid, açlık ve tokluk insülin, HbA1c, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, lipid paneli (LDL, Trigliserid) ve spot idrarda kreatinin, spot idrarda mikroalbumin parametreleri bulunan, insülin kullanımı olmayan ve diyabet süresi en az 5 yıl olan 228 hasta seçildi. Hastalar, GFR ≥ 60 ml/dk/1.73m^2 ve GFR <60 ml/dk/1.73m^2 olarak 2 gruba ayrıldı. Hasta grupları arasında yaşları, diyabet süreleri, komorbid durumları, diyabet komplikasyonları, kullandığı ilaçlar, HbA1c, açlık-tokluk

kan şekerleri, açlık-tokluk insülin, açlık-tokluk c-peptid, serum kreatinin, lipit profili ve spot idrarda mikroalbumin/spot idrarda kreatinin oranı parametreleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında, açlık-tokluk c-peptid değişim oranları (%) ve açlık-tokluk insülin değişim oranları (%) karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 228 hastanın 41'inde (%18,0) Kby (GFR <60 ml/dk/1.73m^2) mevcuttu. Gruplar arasında diyabet süreleri, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c değeri, tokluk insülin, trigliserid ve Ldl değerleri için anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Açlık c-peptid ortalaması, Kby olan grupta, Kby olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. (4,36±1,94 ng/ml ve 2,73±1,14 ng/ml, p<0,001). Tokluk c-peptid ortalaması, Kby olan grupta, Kby olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. (8,46±3,94ng/ml ve 6,42±2,86 ng/ml, p=0,003). Uyarı (tokluk) ile c-peptid düzeyindeki ortalama artış oranları, Kby olmayan grupta, Kby olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. (%150,84±107,53 ve %106,45±87,46; p=0,006). GFR ile açlık c-peptid arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı (r=-0,354 p<0,001). GFR ile tokluk c-peptid arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon saptandı (r=-0,230 p<0,001).

Sonuç: Diyabet veya diyabet dışı nedenlerle kronik böbrek yetmezliği gelişen tip-2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda açlık ve tokluk c-peptid düzeylerinin daha yüksek olmasına rağmen uyarıya c-peptid yanıtının daha düşük olmasından dolayı sadece açlık c-peptid düzeyinin bakılması, pankreas adacık β hücre fonksiyon değerlendirilmesi için yanıltıcı olabilir. Bu hastalarda pankreas beta hücre rezervinin değerlendirilmesinde, glukoz uyaranına yanıtı gösteren açlık-tokluk c-peptid değişim oranı kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: c-peptid, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus

ABSTRACT

The Role of C-Peptide in the Treatment Selection of Patients Diagnosed with Type-2 Diabetes Mellitus with Chronic Kidney Disease

Aim: Type-2 diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia associated with insulin resistance and/or insufficient insulin secretion. Evaluating the function of pancreatic islet β cells is crucial for selecting insulin and/or oral antidiabetic medications in patients diagnosed with type-2 diabetes mellitus. The most important parameter used in the evaluation of pancreatic islet β cell function is c-peptide. Kidney plays a key role in c-peptide metabolism. In patients developing chronic kidney failure due to diabetes or non-diabetic causes, and where the filtration capacity is impaired, it is believed that the metabolism of c-peptide will also deteriorate over time and may not accurately reflect pancreatic islet β cell function. In patients with chronic kidney failure and diagnosed with type 2 diabetes mellitus, it is considered that assessing pancreatic islet β cell function based on c-peptide levels might be misleading for understanding the course of the disease and making decisions regarding the initiation of insulin and/or the selection of oral antidiabetic medication. The aim of this study is to investigate whether the c-peptide levels are predictive in assessing the course of diabetes and treatment selection in patients with type-2 diabetes mellitus who develop chronic kidney failure with GFR <60 ml/min/1.73m^2.

Materials and Methods: This study was conducted as a retrospective, cross-sectional-analytical study between December 2023 and February 2024. Patients registered with ICD codes E11.8 and E11.9 who applied to the internal medicine, nephrology, and endocrinology and metabolism outpatient clinics at Istanbul Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between October 2022 and October 2023 were screened. 228 patients were selected who had parameters including HbA1c, fasting blood glucose, postprandial blood glucose, fasting and postprandial insulin, fasting and postprandial c-peptide, creatinine, spot urine microalbumin, and spot urine creatinine, did not use insulin, and had a minimum diabetes duration of 5 years. The patients were divided into 2 groups: those with GFR ≥ 60 ml/min/1.73m² and those with GFR <60 ml/min/1.73m². Age, duration of diabetes, comorbid conditions, diabetes complications, medications used, HbA1c, fasting-postprandial blood

sugars, fasting-postprandial insulin, fasting-postprandial c-peptide, serum creatinine, lipid profile and spot urine microalbumin/spot urine creatinine ratio parameters were compared between the patient groups. The fasting-postprandial c-peptide (%) and fasting-postprandial insulin (%) change rates among groups were compared.Statistical analyses were conducted using the SPSS 22.0 software package.

Results: In the study, 41 out of the 228 included patients (18.0%) had Chronic Kidney Disease (GFR <60 ml/min/1.73m²). No significant differences were observed between the groups in terms of diabetes duration, fasting blood glucose, postprandial blood glucose, HbA1c value, postprandial insulin, triglyceride, and Ldl values (p>0,05). The mean fasting c-peptide level was significantly higher in the group with kronik kidney failure compared to the group without kidney failure (4,36±1,94 ng/ml and 2,73±1,14 ng/ml, p<0,001). Similarly, the mean postprandial c-peptide level was significantly higher in the group with kronik kidney failure compared to the group without kidney failure (8,46±3,94 ng/ml and 6,42±2,86 ng/ml, p=0,003). The rate of average increase in c-peptide levels after stimulation (postprandial) was significantly higher in the group without kidney failure compared to the group with kidney failure (%150,84±107,53 and %106,45±87,46; p=0,006). There is a moderate negative correlation between GFR and fasting c-peptide levels (r:-0.354; p: <0.001). There is a negative correlation between GFR values and postprandial c-peptide levels (r:-0.230; p: <0.001).

Conclusion: In patients diagnosed with type-2 diabetes mellitus who develop chronic kidney failure due to diabetes or non-diabetic causes, with a GFR <60 ml/min/1.73m², despite higher fasting and postprandial c-peptide levels, the lower response of c-peptide to stimuli, Relying solely on fasting c-peptide levels could be misleading for assessing pancreatic islet β cell function. In these patients, the change rate of fasting-postprandial c-peptide levels, demonstrating the response to glucose stimulation, can be used to assess pancreatic beta-cell reserve.

Keywords: C-Peptide, Chronic Kidney Disease, Diabetes Mellitus

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Tip-2 diyabetes mellitus, yetersiz insülin sekresyonu ve/veya insülin direnci ile karakterize metabolik bir bozukluktur (1). Tip-2 diyabetes mellitus tedavisinde hastalara genel olarak, oral antidiyabetik ilaç tedavileri tercih edilmektedir. Tip-2 diyabet hastalarında, zaman içerisinde pankreas adacık β hücre fonksiyonunda ilerleyici bir kayıp görülebilir ve insülin sekresyonu azalarak şeker regülasyonu bozulabilir (2). Tip-2 diyabetes mellitus seyrinde hastanın mevcut durumu dikkate alınarak, insülin tedavisi başlanması ve/veya oral antidiyabetik ilaçlarının değiştirilmesi gerekebilir (3). Hastalarda tedavi seçimini yaş, diyabet süresi, gelişen diyabet komplikasyonları, kronik hastalıkları, hiperglisemi düzeyi, HbA1c düzeyi, lipit profili ve endojen insülin rezervi gibi birçok faktör etkilemektedir. Diyabetin yaşam boyu devam eden bir hastalık olması sebebiyle diyabet seyri boyunca rezidüel insülin sekresyonunun değerlendirilmesi, insülin tedavisi ile diğer oral antidiyabetik ilaçlar arasında seçim yaparken önemli olacaktır (1). Rezidüel insülin sekresyonunun değerlendirilebilmesi için insülinin salgılandığı pankreas adacık β hücrelerinin fonksiyonunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Pankreas adacık β hücrelerinin fonksiyonunun değerlendirilmesi için pratikte kullanılabilen en önemli parametrelerden biri de c-peptiddir.

C-peptid, 31 amino asitten oluşan bir peptid hormonudur ve insülinin, pankreas adacık β hücreleri tarafından salgılanan proinsülinden ayrılması sırasında oluşmaktadır. İnsülin ve c-peptid aynı salgı veziküllerinden aynı zamanda salgılanır ve dolayısıyla c-peptidin salgılanmasına yönelik fizyolojik uyarılardan en önemlisi, insülindeki gibi kan glikoz seviyesinin artışıdır (4). C-peptid kanda ve idrarda ölçülebilir ve sadece endojen salınan insülini yansıtmaktadır. İnsülin salgılanmasından sonra portal ven ile karaciğere ulaşır ve büyük bir kısmı hepatik reseptörlere bağlanıp karaciğerden ilk geçişte metabolize olurken, c-peptid hepatik metabolizmaya çok daha az eğilimlidir ve hepatik metabolizmaya katılmamaktadır. Aynı zamanda, insülin konsantrasyonu immünolojik testler ile ölçülebilmesine rağmen çoğunlukla kararsızdır ve tutarsız ölçümlere neden olabilir (5). Ayrıca insülin ölçümlerinde insülin tedavisi gören hastalarda eksojen ve endojen insülin ayrımı yapılamaz. Pankreas adacık β hücreleri tarafından insülinle aynı molar oranda kana salgılanan ve hepatik metabolizmaya katılmayan c-peptid, pankreas adacık β hücre fonksiyonunun izlenmesinde kullanılır. Başka bir deyişle, c-peptid, endojen insülin salınımının iyi bir göstergesidir ve tedavi seçeneklerini değerlendirmede c-peptid düzeyi, insülinden daha yaygın olarak kullanılmaktadır (6).

Kandaki c-peptidin %60-69'u glomerüllerde filtrasyona uğrar ve %80'i böbrek tübülleri tarafından geri emilir ve böbrekte metabolize edilir (7). Böbrek, c-peptidin hem sistemik dolaşımdaki seviyelerinin düzenlenmesinde hem de c-peptidin metabolize edilmesinde anahtar rol oynamaktadır (8). Kronik böbrek yetmezliği, diyabet veya diyabet dışı nedenlerle nefronların progresif ve geri dönüşsüz şekilde kaybı ile karakterize ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesi (GFR) <60 ml/dk/1,73m^2) sonucu sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesinde, metabolik-endokrin gibi birçok hayati vücut fonksiyonlarının kronik ve ilerleyici şekilde bozulması olarak tanımlanır. C-peptid değerlendirmesi kronik böbrek yetmezliğinde dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir (8). Kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda c-peptidin metabolize edilmesinin de zamanla bozulacağı düşünülmektedir. Metabolizması bozulan ve böbrekten atılımı azalan c-peptid, pankreas adacık β hücre fonksiyonlarının azalmasına rağmen kanda olması gereken değerden daha yüksek olarak ölçülebilir. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliği gelişip glomerüler filtrasyon hızı azaldığında c-peptid düzeylerinin pankreas adacık β hücre fonksiyonunu net olarak yansıtamayacağı düşünülmektedir. Bu durumda kronik böbrek yetmezliği gelişmiş Tip-2 diyabetik hastalarda insülin tedavisine başlanması ve/veya oral antidiyabetik tedavinin revize edilmesi açısından pankreas adacık β hücre fonksiyonunun değerlendirilmesinde ölçüt olarak c-peptid düzeylerinin alınması yanıltıcı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği gelişerek GFR<60 ml/dk/1,73m^2 olan Tip-2 diyabetes melitus hastalarında, diyabetin seyrinin değerlendirilmesi ve tedavi seçimi için c-peptid değerinin prediktif açıdan anlamlı olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. TANIM VE TARİHÇE

Diyabetes mellitus, pankreas adacık β hücrelerinden insülin sekresyonunun ve/veya sekrete edilen insülinin periferik hücrelerdeki etkisinin bozulması nedeni ile ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen, vücutta pek çok organı etkileyerek multisistemik tutuluma yol açan ve hiperglisemi ile seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabetes mellitus, çevresel faktörler ve genetik faktörlerin etkileri ile meydana gelmektedir ve farklı tiplere ayrılır. Dünya genelinde sıklığı gittikçe artan diyabetes mellitus, ciddi bir mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır.

Diyabetin tarihçesi, ilk çağlara kadar uzanmaktadır. Eski mısır ve hint papirüslerinde diyabet hastalığının tanımına rastlanmıştır. Bu papirüslerde çok su içip, çok idrara çıkan kişilerin idrarına sinek ve karıncaların toplanma nedeninin bu kişilerin idrarının tatlı olması nedeniyle olabileceği anlatılmıştır. M.S. 1. Yüzyılda ‘Diabetes’ adını ilk defa Kapadokya’da yaşayan Arateus kullanmıştır. 1674 yılında İngiltere’de Willis, çok su içen ve sık idrara çıkan diabetes olarak tanımlanan hastaların idrarının tadına bakmış ve hastalığı ‘Diabetes Mellitus’ olarak adlandırmıştır. ‘Diabetes’ kelimesi eski Yunancada ‘sifon’ anlamındadır ve aşırı idrar yapımını ifade eder. ‘Mellitus’ kelimesi ise eski Yunancada ‘mel’(bal) kelimesinden geliştirilmiştir. 1869 yılında Paul Langerhans, pankreasta küçük hücre gruplarını keşfetmiş ve ‘Langerhans adacıkları’ olarak isimlendirmiştir. 1875’te Cloude Bernard, diyabetin ana patogenezinde karaciğerin olduğunu bildirmiş, 1889’da ise Minkowski, asıl patogenez sorumlusunun pankreas organının olduğunu keşfetmiştir. 1921’de Dr. Banting ve öğrencisi Best tarafından insülinin keşfedilmesi ve diyabet patogenezinin aydınlatılması, diyabet hastaları için dönüm noktası olmuştur.

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Hem Tip-1 diyabet hem de Tip-2 diyabet sıklığı, dünya genelinde artış göstermektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF) Diyabet Atlası

(2021) verilerine göre, yetişkin nüfusun (20-79 yaş arası) yaklaşık %10,5'inin, yani 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu ve neredeyse yarısının da diyabet hastası olduğunun farkında olmadığı bilinmektedir (9). IDF tahminlerine göre 2030 yılına kadar 643 milyon kişinin, 2045 yılına kadar %46'lık bir artışla yaklaşık 783 milyon kişinin diyabet hastası olacaktır (9). Dünya çapında diyabet prevelansının artmasıyla birlikte bakım maliyetlerinin de arttığı bildirilmiştir (10). Diyabetli kişilerin %90'ının Tip-2 diyabet olduğu bilinmektedir. Şehirleşme, nüfusun yaşlanması, fiziksel aktivitede azalma ve obezitenin artışıyla birlikte Tip-2 diyabetin sıklığı tüm dünyada çok daha hızlı bir şekilde artmaktadır. Tip-1 diyabet ise yılda %3-5 oranında artış göstermektedir.

Diyabet önemli bir ölüm nedenidir ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'ndan alınan Diyabet Atlası (2021) verilere göre, diyabetin dünya çapında yılda 4 milyondan fazla ölüme yol açtığı, 20-79 yaş arası bireylerin tüm ölüm nedenlerinin %14,5'inin diyabet nedenli olduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO) verilerine göre, ölüme neden olan hastalıklar arasında 7. Sırada diyabet yer almaktadır. Diyabet olan hastaların %75'inin düşük-orta gelirli ülkelerde yaşadığı tespit edilmiştir.

IDF Diyabet Atlası (2021) verilerine göre, Türkiye'de 2011 yılında yaklaşık 3,5 milyon diyabetli kişi varken, 2021 yılında yaklaşık 9 milyon kişinin diyabet hastası olduğu ve teşhis edilmemiş diyabetli kişi oranının %41,8 olduğu bildirilmiş ve bu rakamların yapılan tahmine göre, 2030 yılında yaklaşık olarak 10,8 milyon, 2045 yılında ise 13,4 milyon olacağı bildirilmiştir. 20-79 yaş arasında diyabet prevelansı, 2021 yılında %14,5 ve bu yüzdelerin yapılan tahmine göre 2030 yılında %16,2, 2045 yılında ise %17 olacağı bildirilmiştir. 2021 yılında Türkiye'de diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından nefropati %3,4, nöropati %14,9 retinopati %6,2, makrovasküler koplikasyonlardan koroner arter hastalığı %12,9 periferik arter hastalığı %0,7 serebrovasküler hastalık %1,5 kalp yetmezliği %2,1 olarak görüldüğü bildirilmiştir (9).

IDF dışında Türkiye'de yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri de TURDEP Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması) olmuştur. Son güncel çalışma olan Turdep-II, 2010 yılında tamamlanmış ve 20 yaş üzeri 26.499 kişi ile çalışma yapılmıştır. Diyabet sıklığı, Türkiye'de %13,7 olarak bildirilmiştir. Kadın ve erkek arasında diyabet sıklığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Turdep-I çalışmasından sonraki 12 yıllık süreçte diyabet prevelansının %90 arttığı, obezitenin %44 arttığı vurgulanarak

diyabetin ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından ulusal stratejilerin geliştirilmesinin gerekliliği anlatılmıştır (11).

2.1.3.TANI KRİTERLERİ

Diyabetle ilgili semptom varlığında veya riskli kişilerde, açlık serum glukozu, herhangi bir zamanda ölçülen rastgele serum glukozu, hastaya uygulanan 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGGT) veya HbA1c değerine bakılarak tanı koyulabilir. Diyabetes mellitus tanısı için bu 4 kriterden birinin karşılanması yeterlidir. 'Bozulmuş açlık glukozu' ve 'bozulmuş glukoz toleransı' tanıları için iki kriter karşılanması gerekmektedir.

TABLO-2.1 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

	DİYABETUS MELLİTUS	**BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU**	**BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI**
Açlık Plazma Glukozu	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl
Rastgele Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl
OGGT' de 2. Saat Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dl	---	---
HbA1c	≥ %6,5	---	---

2.1.4. SINIFLANDIRMA

Diyabetes mellitus sınıflandırılması, ilk kez 1979'da National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından yapılmıştır. 1985 yılına gelindiğinde, World Health Organization (WHO) diyabetin geniş bir sınıflamasını yapmıştır ve diyabeti 'insüline bağımlı diyabet' ve 'insüline bağımsız diyabet' olarak ayırmıştır. Daha sonrasında 1997 yılında American Diabetes Association (ADA) tarafından başka bir diyabet sınıflaması geliştirilmiştir. ADA, güncel diyabet sınıflamasına göre; diyabetes mellitus, 4 klinik tipte sınıflandırılmıştır. 1-Tip-1 Diyabetes mellitus 2-Tip-2 Diyabetes mellitus 3-Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve 4-sekonder diyabet (spesifik diyabet türleri) (12). ADA diyabet sınıflandırılması Tablo-2.2'de gösterilmiştir.

TABLO-2.2 Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması

<table>
<tr><td colspan="2">I. Tip 1 diyabet (mutlak insülin yetersizliğine sebep olan b-hücre yıkımı) a: immün b: idiyopatik</td></tr>
<tr><td colspan="2">II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti)</td></tr>
<tr><td colspan="2">III. Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelikte ortaya çıkar ve genellikle doğumla birlikte düzelir)</td></tr>
<tr><td colspan="2">IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</td></tr>
<tr><td>A-Beta hücre fonksiyonu genetik defekti (monogenik diyabet formları)
➢ 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 (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
➢ 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
➢ 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)</td><td>E- İlaç veya kimyasal ajanlar
➢ Atipik anti-psikotikler
➢ Anti-viral ilaçlar
➢ B-adrenerjik agonistler
➢ Diazoksid
➢ Fenitoin
➢ Glukokortikoidler
➢ a -İnterferon
➢ Nikotinik asit
➢ Pentamidin
➢ Proteaz inhibitörleri
➢ Tiyazid grubu diüretikler
➢ Tiroid hormonu
➢ Vacor
➢ Statinler
➢ Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar</td></tr>
<tr><td>B-İnsülinin etkisindeki genetik defektler
➢ Leprechaunism
➢ Lipoatrofik diyabet
➢ Rabson-Mendenhall sendromu
➢ Tip A insülin direnci
➢ Diğerleri</td><td>F-İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
➢ Anti insülin-reseptör antikorları
➢ Stiff-man sendromu
➢ Diğerleri</td></tr>
<tr><td>C-Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
➢ Fibrokalkulöz pankreatopati
➢ Hemokromatoz
➢ Kistik fibroz
➢ Neoplazi
➢ Pankreatit
➢ Travma/pankreatektomi</td><td>H- İnfeksiyonlar
➢ Konjenital rubella
➢ Sitomegalovirus
➢ Koksaki B
➢ Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</td></tr>
<tr><td>D-Endokrinopatiler
➢ Akromegali
➢ Aldosteronoma
➢ Cushing sendromu
➢ Feokromositom
➢ Glukagonoma
➢ Hipertiroidi
➢ Somatostatinoma
➢ Diğerleri</td><td>G- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
➢ Alström sendromu
➢ Down sendromu
➢ Friedreich tipi ataksi
➢ Huntington korea
➢ Klinefelter sendromu
➢ Miyotonik distrofi
➢ Prader-Willi sendromu
➢ Turner sendromu
➢ Laurence-Moon-Biedl sendromu
➢ Porfiria
➢ Wolfram (DIDMOAD) sendromu</td></tr>
</table>

2.1.5. TARAMA PROGRAMI

Tip-1 Diyabetes mellitus için semptomlar hızlı geliştiğinden tanı hemen koyulmaktadır dolayısıyla tarama programı bulunmamaktadır. Tip-2 diyabetes mellitus için ise diyabet tanı kriterlerini taşıyan ancak asemptomatik olduğu için hastalığından habersiz veya tanı konulduğu sırada komplikasyonların da geliştiği hasta grubunun oldukça fazla olmasından dolayı tarama önerilmektedir. Ayrıca tarama yapılarak, erken tanı koyulabilen hastaların tedavi tercihleri ile hastalığın daha iyi kontrolü yapılabilir. ADA, 35 yaş sonrası her 3 yılda bir ve vücut kitle indeksi (VKİ)>25 kg/ m^2 ve buna ek risk faktörleri olması halinde tarama önermektedir. Tarama kriterleri Tablo-2.3'te gösterilmektedir (12).

TABLO 2.3 Diyabet Riski Yüksek Bireyler ve Önerilen Tarama Sıklığı

1- 35 yaşından itibaren 3 yılda bir ve tercihen açlık plazma glukozu ile tarama yapılmalı
2- VKİ ≥25 kg/m^2 olan asemptomatik bireylerin, ek risk faktörü bulunması halinde yılda 1 taranmalı ➢ 2. Derece yakınında diyabet öyküsü ➢ Diyabet sıklığı fazla olan etnik kökene mensup olma ➢ Makrozomik (>4 kg) bebek doğum yapan ve GDM öyküsü olan kadınlar ➢ Hipertansiyon (KB>140/90 mmHg) ➢ Dislipidemi (HDL<35 mg/dl veya Trigliserid ≥250 mg/dl) ➢ Polikistik over sendromu ➢ İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalık veya bulgular (akantozis nigrikans gibi) ➢ Koroner, periferik ve serebral vasküler hastalıklar ➢ Düşük doğum tartılı doğan bireyler ➢ Sedanter yaşam ➢ Doymuş yağlardan zengin, lifli gıdalardan fakir beslenme ➢ Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç tedavisi görenler ➢ Solid organ transplantasyon öyküsü ➢ Uzun süreli kortikosteroid veya antiretroviral tedavi alanlar
3-Prediyabet tanısı alan bireylerde yılda 1 tarama yapılmalı
4-GDM tanısı alan kadınlarda doğum sonrası diyabet saptanmasa da 3 yılda 1 tarama yapılmalı

2.1.6. PATOGENEZ

TİP-1 DİYABETES MELLİTUS

Tip-1 diyabetes mellitus, pankreas adacık beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucunda mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. Genellikle çocukluk çağı ve adolesan dönemde görülmeye başlar (13). Etiyopatogenezde multifakötriyel etki söz konusudur ancak 3 ana grupta incelenmektedir;

1-Genetik faktörler: Çeşitli gen lokuslarının rolü olduğu düşünülmektedir ve ailede diyabet öyküsü olan kişilerde risk artmıştır.

2-Otoimmünite: Tip-1 diyabetin %90'ı immün kökenli olan Tip-1a ve %10'u antikor negatif Tip-1b olarak görülmektedir (14). Otoimmünite de %70-80 oranında adacık hücre antikoru pozitifliği görülmektedir.

3-Çevresel faktörler: Özellikle genetik yatkınlık bulunan kişilerde çevresel faktörlerin otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. Çevresel faktörler arasında enfeksiyonlar, uygunsuz beslenme, hava kirliliği, antibiyotikler gibi birçok faktör sayılabilir.

Patogenezde ana neden, pankreas adacık β hücre yıkımına bağlı insülin eksikliği/yokluğudur. İnsülin eksikliği ile birlikte anabolizma bozulur ve hücrelere glukoz uptake'i, lipogenez, protein sentezi, glikojenez ve glukoliz bozulur. Bununla birlikte katabolik hormonlar (kortizol, glukagon, epinefrin gibi) katabolizmayı arttırarak, glukoneogenez ve glikojenoliz ile birlikte glukoz düzeyini yükseltir. Dolaşımdaki glukoz düzeyi 180 mg/dl'yi aştığında ise glukozüri gerçekleşmesi ile osmotik diürez, poliüri ve polidipsi semptomları meydana gelir (14). Katabolizma artışı, glikozüri ve poliüri nedeniyle polifaji olmasına rağmen kilo kaybı görülür. Ayrıca poliüri ile birlikte hipovolemi gerçekleşir ve glomeüler filtrasyon azalır, glukoz ve elektrolit filtrasyonu azalır. Bu süreç sonunda kanda glukoz düzeyi daha da artar ve hiperosmolarite, hücresel dehidratasyon gerçekleşir (15). Bununla birlikte katabolizma artışıyla lipoliz artar, lipid sentezi bozularak kolesterol, serbest yağ asitleri ve keton cisimleri artar. Keton cisimleri olan asetoasetat ve beta hidroksibütirat'ın renal kapasiteyi aşan artışlarıyla kanda birikir ve sonuçta diyabetik ketoasidoz tablosu ortaya çıkar. Diyabetik ketoasidoz gelişiminde ise dehidratasyon, asidoz, kussmaul solunum, bilinç değişiklikleri ile komaya neden olabilmektedir (16).

TİP-2 DİYABETES MELLİTUS

Tip-2 diyabetes mellitus, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur ve tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır. Patogenezin temelinde 2 ana neden mevcuttur: pankreas adacık β hücreleri tarafından yetersiz insülin salınımı ve insüline duyarlı olan dokuların insüline yeterli miktarda cevap oluşturamamasıdır (17). İnsülin direncinde hedef dokuların insüline yeterli cevap verememesi ile pankreas adacık β hücreleri daha fazla insülin sekresyonu yapar ve sonuçta hiperinsülinemi meydana gelir. İnsülin direnci nedeniyle hiperinsülinemi durumunu zamanla pankreas adacık hücre rezervi karşılayamaz ve insülin yetersiz sekresyonu oluşur ve aşikar hiperglisemi oluşur. İnsülin yetersiz sekresyonu ile birlikte anabolizma azalır ve insülin karşıtı hormonların (glukagon, kortizol gibi) dolaşımda artmasıyla hepatik glukoz üretimi daha da artar ve diyabetes mellitus gelişir. Ayrıca patogenezde çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlığın rolü oldukça fazladır. Santral obezite, lipid metabolizmasındaki bozukluklar, kötü yaşam tarzı ve beslenme bozuklukları da patogeneze katkıda bulunur. Tip-2 diyabet, genelde erişkinlerde görülmesine rağmen, obezitenin ve kötü yaşam tarzının son yıllarda artmasıyla birlikte çocukluk veya adolesan dönemde de ortaya çıkabilmektedir (18).

Diyabetin en sık komplikasyonları poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, noktüri, kilo kaybı ve bulanık görmedir. Fırsatçı mantar enfeksiyonları görülebilir. Ancak tip-2 diyabette ketoasidoz nadir olarak görülmektedir. İnsülin direncinden diyabetes mellitus gelişimine kadar yavaş bir seyir söz konusu olduğundan kişi de semptom oluşmayabilir ve hasta asemptomatik olduğu için tanı gecikebilir. Bu hastalar, aynı zamanda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından risk altındadır. Tip-2 diyabet hastalarının %75'inde mortalite nedenini koroner arter hastalıkları oluşturmaktadır (18). Bu nedenle riskli kişiler diyabet açısından taranmalıdır.

2.1.7. DİYABET KOMPLİKASYONLARI

Kronik hiperglisemi, diyabet hastalarında komplikasyonların gelişmesinde en önemli faktör olarak bilinmektedir. Diyabete bağlı olarak gelişen komplikasyonlar vücutta birçok sistemi etkileyerek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (19). Diyabet komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar, kötü şeker regülasyonunda, araya enfeksiyonların girmesi veya tedavideki aksaklıklar nedeniyle tetiklenebilir. Tip-1 diyabet ve tip-2 diyabette, şiddetli hiperglisemide (>250 mg/dl) akut komplikasyonlar açısından dikkatli

olunmalı, mental aktivite ve dehidratasyon durumu değerlendirilmelidir. Kronik komplikasyonlar ise vasküler ve non-vasküler olarak ayrılır. Non-vasküler komplikasyonları inatçı enfeksiyonlar, işitme kaybı, cilt değişiklikleri vs. oluşturur. Vasküler komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak ayrılır (Tablo 2.4). Tip-1 diyabette, tanıdan 5 yıl sonra tip-2 diyabette ise prediyabetik dönem olması veya asemptomatik hastaların geç tanı alması nedeniyle tanı anında kronik komplikasyonlar açısından değerlendirme yapılmalıdır.

TABLO-2.4 Diyabet Komplikasyonları

1- Diyabetin Akut Komplikasyonları

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar hiperglisemik durum
- Hipoglisemi
- Laktik asidoz

2- Diyabetin Kronik Komplikasyonları

2.1- Vasküler Komplikasyonlar

2.1.1- Mikrovasküler Komlikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati
- Diyabetik retinopati

2.1.2- Makrovasküler Komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Periferik arter hastalığı

2.2- Non-vasküler Komplikasyonlar

- Dermatolojik
- Enfeksiyonlar
- Katarakt
- Glokom
- Periodontal hastalık
- İşitme kaybı

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

a. DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliğinin tüm dünyada en sık nedenidir (20). Diyabetes mellitus tanısı alan hastaların yaklaşık %25-40'ında diyabetik nefropati görülmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 ml/dk/1,73 m^2 ve/veya 3 aydan uzun süredir idrar albumin/kreatinin oranı >30 mg/g olarak tanımlanmıştır (21). Diyabetik nefropati, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarında progresif azalma ile karakterizedir.

Diyabetik nefropati patogenezinde 3 ana mekanizma tanımlanmıştır:

1-Hücreiçi poliol ve protein kinaz C enzim yolaklarınn aktivasyonu (22)

2-Hiperglisemi nedeniyle ileri glikolizasyonla oluşan son ürünlerin neden olduğu oksidatif stres ve makrofaj aktivasyonu ile glomerüler disfonksiyonun meydana gelmesi (23)

3-Hiperglisemi nedenli glomerüler hiperfiltrasyon oluşması ve buna bağlı glomerüler hipertansiyon gelişmesi.

Diyabetik nefropati tanısı için altın standart, böbrek biopsisidir. Böbrek biyopsisinde görülen en erken bulgu, elektron mikroskopisinde görülen glomerüler bazal membranda kalınlaşmadır. Işık mikroskopisinde ilk saptanan bulgu ise diffüz mezengial genişlemedir (24). Amerikan Nefroloji Derneği (American Society of Nephrology: ASN) tarafından diyabetik nefropati patolojik sınıflandırılması yapılmıştır (25).

TABLO-2.5 Diyabetik Nefropatinin Patolojik Sınıflandırılması

Sınıf	**Tanım ve Tanı Kriterleri**
1	Işık mikroskopisinde hafif veya spesifik olmayan değişiklikler Elektron mikroskopisinde glomerular bazal membranda (GBM) kalınlaşma Kadında GBM>395 nm Erkekte GBM>430 nm
2a	Mezengiumun %25'inden fazlasında izlenen hafif mezengial genişleme, Mesengial proliferasyon alanı <kapiller boşluk alanı
2b	Mezengiumun %25'inden fazlasında izlenen ağır mezengial genişleme, Mesengial proliferasyon alanı <kapiller boşluk alanı
3	En az bir nodüler skleroz alanı (Kimmelstiel-Wilson)
4	Glomerüllerin %50'sinden fazlasında ileri diyabetik skleroz

Diyabetik nefropati tanısı için altın standart böbrek biopsisi olmasına rağmen invaziv işlem olması nedeniyle pratikte tercih edilmez ve tanı, klinik olarak koyulur. Tip-1 diyabet hastalarında tanı konulduktan yaklaşık 5 yıl sonra, Tip-2 diyabet hastalarında ise diyabet tanısı geç konulabildiğinden, tanı anından itibaren diyabetik nefropati açısından tarama

önerilmektedir. Diyabetik nefropati taraması, spot idrarda protein, mikroalbumin, kreatinin ölçümü ile oran hesaplanması veya 24 saatlik idrarda protein seviyesi bakılması ile yapılır.

TABLO-2.6 Proteinüri Sınıflandırılması

	İdrarda Albumin-Kreatinin Oranı (mg/g)
Normal	0-30 mg/g
Mikroalbüminüri	30-300 mg/g
Aşikar Proteinüri	300-3000 mg/g
Nefrotik Proteinüri	>3000 mg/g

Mogensen ve arkadaşları tarafından idrarda albümin atılımına göre diyabetik nefropati klinik evrelere ayrılmıştır (26);

1.Evre: Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Evresi

Böbrek hipertrofisi (%20 oranında artış) ve hiperfiltrasyon (GFR' de %20-40 oranında artış / GFR>135 ml/dk/1,73 m^2) fiziksel aktivite ile geçici albüminüri görülebilir. Glisemik kontrol ile geri döndürülebilir.

2. Evre: Normoalbüminürik Sessiz Dönem

Klinik bulgu görülmez. GFR yüksek/normal görülür. Böbrek biopsisinde, glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve diffüz mezengial genişleme görülür. Egzersizle albuminüri görülebilir.

3.Evre: Mikroalbuminüri Evresi

İdrardan albümin atılımı 30-300 mg/g olarak görülür. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve diffüz mezengiel genişleme daha da artış gösterir. Hipertansiyon görülmeye başlayabilir. Proteinden fakir diyet ve Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ)/ anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi antihipertansif tedavi ile albüminüri azaltılabilir.

4.Evre: Aşikar Diyabetik Nefropati Evresi

Histolojik bulgular belirginleşir, glomerüler skleroz görülür ve hipertansiyon eşlik eder. İdrarda proteinürri >300 mg/g olarak görülür. GFR'de azalma görülür.

5.Evre: Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Üremik Evre)

Üremi, sıvı retansiyonu ve ödem görülür. Serumda üre, kreatinin yüksekliği görülür. Nefrotik sendrom ve hipoalbuminemi eşlik eder. GFR <15 ml/dk/1,73 m^2'nin altına düştüğünde hasta renal transplantasyon veya diyaliz programına alınır.

Diyabetik böbrek hastalığının GFR (ml/dk/1,73m^2)'ye göre evrelere ayrılması:

1. Evre: GFR ≥ 90: normal/artmış GFR ile birlikte böbrek harabiyeti

2. Evre: GFR 60-89: hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek harabiyeti

3. Evre: GFR 30-59: orta derece azalmış GFR ile birlikte böbrek harabiyeti

4. Evre: GFR 15-29: ileri derece azalmış GFR ile birlikte böbrek harabiyeti

5. Evre: GFR <15 veya hemodiyaliz: Son dönem böbrek yetmezliği

GFR'nin değerlendirilmesinde, serum kreatinin konsantrasyonuna dayanan hesaplama formüllerinin kullanımı önerilmektedir (27). GFR hesaplamaları pratikte aşağıdaki formüller ile hesaplanabilir:

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü:

GFR= 186 x Serum Kreatinin$^{-0,999}$ x Yaş$^{-0,176}$ x Üre$^{-0,170}$ x Alb^{0,318}

Kısa MDRD formülü:

GFR= 186 x (serum kreatinin)$^{-1.154}$ x (Yaş)$^{-0.203}$ x (0.742 kadın ise) x (1.212 Afrikalı-Amerikalı ise)

Cockcroft-Gault Formülü:

GFR= (140-Yaş) x Vücut Ağırlığı (kg) / 72 x Serum Kreatinin (mg/dl) x (Kadınlar için 0,85)

CKD-EPI formülü:

GFR=141 x min. (Serum kreatinin / k,1)^{a} x maks. (Serum kreatinin / k,1)$^{-1,209}$ x 0,993^{Yaş} x (Kadınlar için 1,018) x (Siyah ırk için x1,159)

k= kadınlar için 0,7; erkekler için 0,9 a= kadınlar için -0,329; erkekler için -0,411

min= serum kreatinin / k minimumu ya da 1; maks.= serum kreatinin / k maksimumu ya da 1

b. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati (DRP), dünyadaki en sık görme kaybı nedenleri arasında yer alır (19). Görme kaybı, diyabetik retinopatide maküler ödem, retinal yırtılma, hemoraji gelişimi ve neovasküler glokom gelişimine bağlı olmaktadır. Retinopatinin ilk evrelerinde hasta asemptomatiktir olabilir ve retinopati son döneme gelindiğinde septomatik hale gelebilir.

Diyabetik retinopati patogenezinde, temel sorun kronik hiperglisemiye bağlı gelişen mikroanjiopatidir. Erken evrede damar endotelinde bozulma, retinal bazal membranda kalınlaşma sonrasında retinada oluşan kapiller mikroanevrizmalar ve vasküler geçirgenlik artışı görülür. Vasküler geçirgenlik artışıyla birlikte lipid ve protein geçişiyle makülada sert eksuda vasfında ödem gelişir ve görme keskinliği azalır. Aynı zamanda retinal damarlarda görülen mikrovasküler okluzyonlar ve makula iskemisi neovaskülarizasyona neden olur.

Diyabetik nefropati retinada oluşan damar yapısına göre 2'ye ayrılmıştır:

1-Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Farklı düzeylerde sinir lif tabakası infarktları (atılmış pamuk manzarası) görülür. İntraretinal kanamalar, mikroanevrizmalar, sert eksuda, mikrovasküler anormallikler görülür. Görme kaybı maküler ödeme bağlı oluşur. Diyabetik retinopatinin her evresinde maküler ödem görülebilir.

2-Proliferatif Retinopati (PDR)

Optik disk ve retinal damarlarda neovaskülarizasyon görülür. Neovaskülarizasyon oluşmasıyla preretinal/vitröz hemorajiler, retinal yırtılmalar ve fibrosiz görülebilir. Akut kanamalarla geçici görme kaybı olabilir. Retinal yırtılma ve makula iskemisi durumunda ise kalıcı görme kaybı oluşmaktadır.

Tip-1 diyabet hastalarında, diyabet tanısından 3-5 yıl sonra tarama başlanmalı ve yılda bir defa göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Tip-2 diyabet hastalarında ise diyabet tanısı konulduğu anda retinopati taraması da yapılmalıdır. İlk muayenede retinopati saptanmayan veya minimal seviyede retinopati durumunda yılda 1, ileri evre retinopati durumunda 3-6 ay aralıklarla göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Diyabeti olan gebelere ise 3 ayda bir kapsamlı bir şekilde göz muayenesi yaptırılması önerilir. Gestasyonel diyabet gelişen hastalarda ise gebelikte göz muayenesi yapılması gerekli değildir (28).

c. DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabet hastalarının yaklaşık %50'sinde diyabetik nöropati gelişimi mevcuttur. Diyabetik nöropatinin görülme riski, ileri yaş, diyabet süresi, yüksek HbA1c düzeyleri ve hiperglisemi ile ilişkilendirilmiştir. Tip-1 diyabetik hastalar tanıdan 5 yıl sonra, Tip-2 diyabetik hastalar ise tanı anında diyabetik nöropati açısından yılda bir taranması önerilmektedir (29). Diyabetik nöropati için çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından 3 ana başlıkta sınıflandırılmıştır (29).

TABLO-2.7 Diyabetik Noropati Sınıflandırılması

A.Diffüz nöropati	1.Distal Simetrik Polinöropati
	2.Otonomik Nöropati
B. Mononöropati (Mononöritis multipleks)	1.İzole kraniyal veya periferik sinir tutulumu
	2.Mononöritis Multipleks
C. Radikülopati veya Poliradikülopati	1.Radikülоplexus nöropatisi (yani, lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor amyotrofi)
	2.Torasik radikülopati

Diyabetik nöropatinin en sık görülen tipi, distal simetrik polinoropatidir. Distal simetrik polinöropatide alt ekstremite distalinden başlayıp proksimale doğru yayılan duyusal fonksiyon kaybı görülür. Hastalarda uyuşma, ağrı, karıncalanma, elektrik çarpması gibi semptomlarla prezente olur. Semptomlar geceleri şiddetlenir. Otonom nöropatiler, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, ve metabolik semptomlara yol açar. Mononoropatilerde ise ulnar, medial median sinirlerde tuzak nöropatileri ve kranial sinir tutulumları görülebilir.

2.2.1. C-PEPTİD

C-peptid, 31 aminoasitten oluşan peptid yapılı bir moleküldür. C-peptid sentezi, insülin sentezi ile aynı şekilde ve aynı yerde başlar. Pankreas adacık β hücreleri, granüler endoplazmik retikulum içinde preproinsülin molekülünü sentezler. Preproinsülindeki sinyal peptidi, granüler endoplazmik retikulumda kesilir ve böylece proinsülin oluşur. Proinsülin, Golgi cisimciğine taşınır. Golgi cisimciğinde proinsülinin mikrozomal enzimler aracılığı ile parçalanmasıyla C-

peptid ve insülin oluşur. Pankreas adacık β hücreleri uyarılıncaya kadar c-peptid ve insülin pankreas adacık beta hücrelerinde aynı salgı veziküllerinde depolanır. C-peptid sekresyonuna yönelik fizyolojik stimülasyonlar insülindeki gibi serum glukoz düzeyindeki artışlardır (4). Serum glukoz düzeyinin artışı ile birlikte c-peptid, insülinle aynı salgı veziküllerinden eş zamanlı ve aynı molar seviyede salgılanır ve portal dolaşıma katılır. Portal dolaşımla karaciğere ulaşır. İnsülinin büyük çoğunluğu karaciğerde eliminasyona uğrar ancak c-peptid karaciğerde eliminasyona uğramamaktadır. Sistemik dolaşıma katılan c-peptidin %60-69'u glomerüllerden filtrelenir ve %80'i böbrek tübülleri tarafından yeniden emilir ve böbrek tarafından metabolize edilir (7). İnsülin yarı ömrü 5 dakikadır. C-peptid yarı ömrü ise yaklaşık 30 dakikadır.

İnsülin ile aynı salgı vezikülinden ve aynı molar seviyede salgılanan c-peptid, endojen insülin sekresyonunun periferik bir göstergesidir. C-peptid değeri sadece endojen insülin salgısını yansıtması nedeniyle aynı zamanda pankreas adacık β hücre fonksiyonun bir göstergesidir. Özellikle insülin tedavisi alan bireylerde insülin ölçümü ile endojen ve eksojen insülin ayırt edilemediğinden pankreas adacık β hücre rezervini değerlendirilmesinde c-peptid ölçümü daha faydalı olmaktadır. İlk geçişte karaciğer metabolizmasına uğramamasıyla da klinik uygulamada c-peptidin pankreas adacık β hücre fonksiyonunun güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmasına da olanak sağlamıştır (30). C-peptid ölçümü diyabetes mellitusun sınıflandırılmasında ve tedavi yönetiminde önemli bir rol oynar. Serum c-peptid düzeylerinin ölçümü rezidüel pankreas adacık β hücre fonksiyonunun belirlenmesinin yanında pankreas veya adacık hücre nakli olan diyabet hastalarının ve hipoglisemisi olan hastaların incelenmesinde yararlıdır (31). Ayrıca dolaşım sisteminde bulunabilen insülin antikorları nedeniyle insülin ölçülemediği durumlarda veya insülin tedavisi alan hastalarda da endojen insülin salgısını değerlendirmek amacı ile c-peptid düzeylerine bakılabilir.

C-peptid kanda ve idrarda ölçülebilir. Kanda ölçülen C-peptid açlık ya da tokluk (uyarılma sonrası) ölçülebilir. (32) Açlık c-peptid düzeyleri 8 saatlik gece açlığı sonrası ölçülmelidir. Tokluk/uyarılmış c-peptid düzeyi 3 şekilde bakılır:1-Belirlenen standart bir yemek sonrası, 2-Glukagon enjeksiyonu sonrası, 3-En az 75 gr karbonhidrat enerjisi içeren yüksek karbonhidratlı yiyecek/içecek sonrası. C-peptid düzeyleri değerlendirilirken c-peptid salınımını ve metabolizmasını etkileyen faktörler dikkate alınmalıdır. Yüksek glukoz düzeyleri ile pankreas salgısı uyarılarak c-peptid ve insülin salınımı artar. C-peptid düzeyleri eş zamanlı alınan kan glukoz düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir. İnsülin direnci olan bireylerde daha yüksek c-peptid düzeyleri görülecektir. İnkreatinler, c-peptid salınımını arttırabilir. Farklı laboratuvarlarda standardizasyon eksiği nedenli farklı c-peptid değerleri elde edilebilir.

Böbrek, c-peptidin hem dolaşımdaki plazma seviyelerinin düzenlenmesinde hem de c-peptidin metabolik olarak temizlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (8). C-peptidin değerlendirilmesi kronik böbrek yetmezliğinde dikkatli yapılmalıdır (8). GFR'nin azalmasıyla birlikte c-peptidin de filtrasyon kapasitesi azalır ve kan dolaşımındaki c-peptid seviyeleri artabilir. Sonuç olarak, böbrek yetmezliği olan GFR azalan kişilerde c-peptidin kan seviyeleri beklenenden daha yüksek olabilir (33).

2.2.2. İNSÜLİN

İnsülin, molekül ağırlığı 600 dalton ve 51 aminoasitten oluşan polipeptid yapılı anabolik bir hormondur. Başlangıçta pankreas adacık β hücrelerinde tek zincirli 86 aminoasitli preproinsülin (prekürsör) olarak sentezlenir. Sonrasında aminoterminal ucu ayrılarak proinsülin oluşur. Proinsülin, insülin reseptörüne zayıf bağlanan, biyoaktivitesi ise düşük bir peptiddir. Proinsülinden internal rezidü fragmanın ayrılmasıyla 31 aminoasitli c-peptid ve disülfid bağlarıyla bağlı olan 21 aminoasitli insülin A ve 30 aminoasitli insülin B zincirleri meydana gelir. İnsülin A ve B, 51 aminoasitli matür insülini oluşturur.

İnsülin, c-peptid ile birlikte aynı salgı veziküllerinde depolanır. İnsülin salgılanmasının ana düzenleyicisi glukozdur. Plazmada artan glukoz düzeyleri ile pankreas uyarılarak adacık β hücreleri tarafından c-peptid ile birlikte salgılanır. İnsülin vücutta pulsatil bir salınıma sahiptir. Başlıca glukoz, aminoasitler, keton, pankreatik ve gastrointestinal hormonlar (gastrin, glukagon, sekretin gibi), inkreatin ve ilaçlar (sülfanilüreler, β-adrenerjik agonistler gibi) insülin sekresyonunu uyarır. Hipoglisemi, somatostatin ve ilaçlar (alfa-adrenerjik agonist, β-adrenerjik bloker, diazoksit gibi) ise insülin sekresyonunu baskılar. Pankreas adacık β hücrelerinden salgılanmasıyla portal dolaşıma salınır ve karaciğere ulaşır. Salgılanan insülinin yaklaşık %50'si karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrar ve elimine olmayan kısmı sistemik dolaşıma salınır. Sistemik dolaşıma salınan insülin hedef dokulardaki insülin reseptörüne bağlanır ve karaciğer, iskelet kası ve böbrek dahil olmak üzere insülin duyarlı dokular tarafından metabolize edilir (34).

İnsülin, anabolik etkisi ile glukoz, lipit ve protein metabolizmasında önemli rol oynar. İnsülin etkisi, hedef hücre membranının yüzeyindeki insülin reseptörüne bağlanması ile başlar. Özellikle yağ, karaciğer ve kas hücrelerinde insülin reseptörü mevcuttur. İnsülin metabolizmasının ilk yolağı glikolizdir. Glikozun GLUT-4 aracılığı ile hücre içine alınması ve

hücrelerde glikoz yıkımı (glikoliz) ile ATP üretimini uyarır. Karaciğerde glikojenezi uyararak glikozun karaciğerde depolanmasını arttırır. Karaciğerde ketozis, glikoneogenez ve glikojenolizi baskılar. Yağ dokusu ve karaciğerde yağ asidi sentezini ve trigliserid oluşumu ve depolanmasını arttırır (35). Kolesterol biyosentezini uyarır. Kas dokusunda protein yıkımınını inhiber eder, aminoasit alımını arttırır.

İnsülin ölçümü, sağlıklı bir bireyde serum glukoz konsantrasyonu ile korelasyon göstermektedir. Serum glukoz konsantrasyonu düşük iken insülin konstrasyonunun yüksek oluşu 'insülinoma' tanısını düşündürür. Tip-1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda serum glukoz konsantrasyonu yüksek iken insülin konsantrasyonu düşük olarak görülür. Tip-2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ise erken dönemde insülin konsantrasyonu normal/yüksek bulunurken ilerleyen dönemlerde düşük olarak görülmektedir. İnsülin konsantrasyonu, insülin direnci, insülinoma, reaktif hipoglisemi, tirotoksikoz, cushing sendromu, akromegali, feokromasitoma, hipokalemi gibi durumlarda yüksek ölçülebilir. Gebelik durumunda fizyolojik olarak insülin direnci ve yüksek insülin konsantrasyonları oluşur.

2.2.3. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, sistemik dolaşımdaki insüline karşı hedef hücrelerin azalmış cevabı olarak tanımlanır. Azalmış insülin cevabı, karaciğer ve böbrekte glikoz yapımının (glikoneogenez) ve kasta glikoz alımının azalması ile karakterizedir (36). Hiperglisemi ve hiperinsülinemi durumu mevcuttur. İnsülin direnci gelişiminde çeşitli mekanizmalar bildirilmektedir, bunların bazıları; insülin etki mekanizmasında bulunan genetik anormallikler, fetal evrede malnutrisyon oluşu, visseral adipozite artışı. İnsülin direnci genellikle diyabetik olmayan obezitesi olan veya Tip-2 diyabetli hastalarda görülür (37). Ancak herhangi bir hastalığı olmayan normal kilolu bireylerde de görülebilir. Fizyolojik olarak puberte ve gebelik döneminde geçici olarak insülin direnci görülebilir (38). İnsülin direnci olan kişilerde hiperglisemi durumunda pankreas adacık β hücrelerinden çok daha fazla insülin salgılanır ve hastalarda normoglisemi sağlanmasına rağmen bazı hastalarda hiperglisemi durumu devam edebilmektedir. Hiperglisemi devam etme durumu ise pankreas adacık β hücrelerinin hiperinsülinemiyi devam ettirme yeteneğine bağlı olduğu düşünülmektedir (39).

İnsülin direncinin hiperglisemi, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile birlikte görülmesi 'metabolik sendrom' olarak değerlendirilir (40). İnsülin direnci olan bireyler

metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. İnsülin direnci bulunan ve metabolik riski bulunan hastalarda kan basıncı ölçümü, bel çevresi, lipid profili, açlık kan şekeri ölçümleri ile değerlendirilmelidir. Aynı zamanda bu hastalarda Framingham Risk Puanı veya Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) gibi skorlamalar ile 10 yıllık kardiovasküler hastalık (KVH) gelişme riskinin değerlendirilmesi önerilmektedir (41).

İnsülin direnci tanısı, klinik bulgular ve laboratuvar yöntemleri ile konulabilir. Tanı amaçlı çeşitli yöntemler ve hesaplamalar geliştirilmiştir. Altın tanı yöntemi Hiperinsülinemik öglisemik klemp (HEC) testidir ancak invaziv bir yöntem olması, özel ekipman gerektirmesi ile zor ve karmaşık bir test olduğundan pratikte kullanıma uygun değildir ve ancak araştırma amaçlı kullanılabilir (42). Test glukoz kullanım hızını saptamaya yöneliktir ve insülin direnci bulunan bireylerde normal bireylere göre glukoz kullanım hızının daha yavaş olduğunu göstermeye dayanır.

HOMA-IR, kanda eş zamanlı olarak bakılan insülin ve glukoz değeri ile β hücre fonksiyonu ve insülin direnci durumu hakkında bilgi veren insülin direnci hesaplamasıdır. 1985 yılında Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 10 saatlik açlık sonrası kan tetkiki alınmalıdır. Alınan kan örneğinde açlık kan glukoz seviyeleri ve açlık insülin düzeyleri bakılır. HOMA-IR= açlık insülin (mU/L) x açlık glukoz mg/dL) / 405 formülü ile insülin direnci hesaplanır (43). HOMA-IR değerinin 2,5 üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda Hiperinsülinemik öglisemik klemp (HEC) testi ile yüksek korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (44).

Oral glukoz tolerans testi (OGGT)'de insülin direnci olan bireylerde 75 gr glukoz verilmesi sonrası 2. saatte bakılan insülin değerleri >100 IU/ml olarak görülmektedir (45).

Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-(Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment =CIGMA), ile insülin direnci ve pankreas β hücre fonksiyonu değerlendirilebilir (46). 5 mg glukoz infüzyonu başlanarak 0-50-55-60. dakikalarda c-peptid, insülin ve glukoz düzeyleri ölçülerek değerlendirme yapılır.

Minimal Model ile Frequently Sampled İntravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT), 10 saatlik açlık sonrası kan örneği alındıktan sonra 0,5 gr/kg glukoz ıv olarak verilerek yapılır. Yine sonrasında kan örneği alınarak glukoz ve insülin değerleri ile glukoz duyarlılığı değerlendirilir.

3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ETİK KURUL

Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmış ve İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 2023/120 başvuru numarası 2023/21 karar numarası ile 09.11.2023 tarihinde onaylanmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma, Aralık 2023-Şubat 2024 tarihleri arasında İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıklar, nefroloji ve endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniklerinde retrospektif, kesitsel-analitik bir çalışma olarak yapılmıştır.

Evren: ICD kodu E11.8 (İnsülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus, komplikasyon ile birlikte) ve E11.9 (İnsülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus, komplikayon ile birlikte olmayan) olan Tip-2 diyabetes mellitus tanılı hastalar

Örneklem: Ekim 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları ve nefroloji polikliniklerine müracaat eden, insülin kullanmayan ve diyabet yaşı en az 5 yıl olan E11.8 ve E11.9 ICD kodu ile kayıtlı ve dosyalarında kanda kreatinin, üre, açlık ve tokluk c-peptid, açlık ve tokluk insülin, HbA1c, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, lipid paneli (LDL, Trigliserid) ve spot idrarda kreatinin, spot idrarda mikroalbumin parametreleri bulunan hastalar

Ekim 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıklar, nefroloji ve endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniklerine müracaat eden E11.8 ve E11.9 ICD kodu ile kayıtlı hastalar taranmıştır ve dosyalarında HbA1c, açlık kan şekeri, açlık ve tokluk insülin, açlık ve tokluk c-peptid, kreatinin, spot idrarda mikroalbumin ve spot idrarda kreatinin parametreleri bulunan, insülin kullanımı olmayan ve diyabet süresi en az 5 yıl olan 228 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

İnsülin tedavisi alan Tip-2 diyabetik hastalar, diyabet yaşı 5 yılın altında olan hastalar, malignite tanısı olan, kronik karaciğer hastalığı olan, tahlillerin istendiği dönemde akut enfektif

bir durumu olan (hastanemiz crp cut-off değerinin 3 katı ve daha yüksek), immünsüpresif ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. VERİ KAYITLARI VE ÇALIŞMA PARAMETRELERİ

Hastalara ait veriler, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden toplanmıştır. Veri toplama formu iki bölümden oluşturulmuştur. Veri toplama formunun ilk bölümünde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet yaşı, komorbid hastalıklar, kullandığı diyabet ilaçları ve diyabet komplikasyonları yer almaktadır. Veri toplama formunun ikinci bölümünde son 1 yıl içerisinde istenmiş olan kanda kreatinin, üre, açlık ve tokluk c-peptid, açlık ve tokluk insülin, HbA1c, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, lipid paneli (LDL, Trigliserid) ve spot idrarda kreatinin, spot idrarda mikroalbumin değerleri yer almaktadır.

GFR değeri kısa MDRD (Modification of Renal Disease) formülü ile hesaplanmıştır. Kreatinin ölçüm metodunda, gaz kromatografi-izotop dilüsyon mass spektrometri (IDMS) yöntemi kullanılmadığından formülde serum kreatinin değeri 186 ve kadın cinsiyet 0,742 ile çarpılarak hesaplanmıştır. Kısa MDRD formülü: GFR (ml/dk/1.73 m^2) = 186 x (serum kreatinin)$^{-1.154}$ x (Yaş)$^{-0.203}$ x (0.742 kadın ise) x (1.212 Afrikalı-Amerikalı ise)

Proteinüri açısında spot idrarda mikroalbumin ve spot idrarda kreatinin oranı (spot idrarda mikroalbumin (mg) /spot idrarda kreatinin (g)) formülü ile hesaplanmıştır. 30 mg/g üzeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. 30-300 mg/g arası mikroalbuminüri 300-3000 mg/g arası aşikar proteinüri 3000 mg/g ve üzeri nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edilmiştir.

İnsülin direnci, HOMA-IR = (açlık kan şekeri x insülin) /405 formülü ile hesaplanmıştır. 2,5 değeri, insülin direnci için eşik değer olarak kabul edilmiştir.

Açlık-tokluk c-peptid değişim oranı (%) = ((Tokluk c-peptid - açlık c-peptid)/açlık c-peptid)x100 formülü kullanılarak c-peptid artış oranı hesaplanmıştır.

Açlık-tokluk insülin değişim oranı (%) = ((Tokluk insülin - açlık insülin) /açlık insülin)x100 formülü kullanılarak insülin artış oranı hesaplanmıştır.

Çalışma hastaları 2 grupta değerlendirilmiştir. Grup-1'de GFR değeri ≥ 60 ml/dk/1.73m^2 olan insülin kullanmayan ve diyabet yaşı en az 5 yıl olan Tip-2 diyabetes mellitus

tanılı hastalar yer almaktadır. Grup-1, kontrol grubunu oluşturmaktadır. Grup-2'de GFR değeri <60 ml/dk/1.73 m^2 olan insülin kullanmayan ve diyabet yaşı en az 5 yıl olan Tip-2 diyabetes mellitus tanılı hastalar yer almaktadır. Grup-2, çalışma grubunu oluşturmaktadır.

İlk olarak kontrol ve çalışma gruplarında yer alan hastaların yaşları, diyabet yaşları, komorbid durumları, diyabet komplikasyonları varlığı, kullandığı ilaçlar, HbA1c, açlık-tokluk kan şekerleri, spot idrarda mikroalbumin/spot idrarda kreatinin değerleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında açlık c-peptid, tokluk c-peptid, açlık insülin ve tokluk insülin değerleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında açlık-tokluk c-peptid değişim oranları (%) ve açlık-tokluk insülin değişim oranları (%) karşılaştırılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler, SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik (nominal) değişkenlerin sayı, yüzdelik oranları hesaplanarak, sürekli sayısal (scale) değişkenlerin ise ortalama ± standart sapma, ortanca değer, minimum ve maximum değerleri hesaplanarak tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir. Kategorik değişkenler karşılaştırılmasında frekansın 5-25 arasındaki durumlarda Ki-Kare testi ve frekansın 5'in altında olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi aksi durumlarda ise Pearson'un Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu One Simple Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş olup sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma sahip olmadığı saptanmıştır.

Sürekli sayısal değişkenler arasındaki ilişki verilerin normal dağılım göstermemesi ile Sperman Korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı(r) değerine göre; r=0 değişkenler arasında ilişki yoktur, r=±0.1-±0.29 arası düşük, r=±0.3-±0.49 arası orta, r=±0.5-±1.0 arası yüksek korelasyon olarak değerlendirilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup arasında karşılaştırmasında normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edilerek değerlendirilmiştir.

4-BULGULAR

Çalışmaya 38-79 yaş arasında 228 Tip-2 diyabetes mellitus tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastalarının yaş ortalaması 61,59± 9,58 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların 137'si (%60,1) kadın, 91'i (%39,9) erkek idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların diyabet yaşı 5 ile 30 yıl arasında değişmektedir. Hastaların demografik ve Klinik özellikleri Tablo-4.1'de gösterilmiştir.

TABLO-4.1 Demografik Bilgiler ve Klinik Özellikler

Demografik Bilgiler ve Klinik Özellikler	n=228
Yaş (yıl)	61,59±9,58
Yaş aralığı (yıl)	38-79
Diyabet yaşı(yıl)	12,02±5,53
Diyabet yaş aralığı (yıl)	5-30
Vucut Kitle İndeksi (VKİ)	29,86±5,36
VKİ aralığı	17-49
Cinsiyet	
Kadın	137 (%60,1)
Erkek	91 (%39,9)
Eşlik eden Komorbid Hastalıklar	
Hipertansiyon (HT)	133 (%58,3)
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	33 (%14,5)
Hipotroidi	30 (%13,2)
Diğer	32 (%14,0)
Kullanılan İlaçlar	
Metformin	188 (%82,5)
Sülfanilüre	39 (%17,1)
DPP4	112 (%49,1)
SGLT-2	79 (%34,6)
Pioglitazon	20 (%8,8)
GLP-1 analogları	3 (%1,3)
Glinidler	2 (%0,9)
Alfa glukozidaz	2 (%0,9)
Statin	66 (%28,9)
RAS Blokeri (ACEİ/ARB)	129 (%56,3)
DM Kronik Komplikasyonlar	
Diyabetik Retinopati (DRP)	23 (%10,1)
Diyabetik Nöropati	82 (%36,0)
Diyabetik Nefropati	65 (%28,5)
Diyabetik Nefropati Dağılımı	
(GFR<60 ml/dk/1,73 m^2)	41 (%18,0)
Mikroalbüminüri	55 (%24,1)
Aşikar Proteinüri	10 (%4,4)

Çalışmaya dahil edilen Tip-2 diyabet hastalarının aynı zamanda %58,3'ü (133 kişi) Hipertansiyon, %14,5'i (33 kişi) Koroner arter hastalığı ve %13,2'si (30 kişi) Hipotroidi tanılarına sahipti.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, gelişen diyabetin kronik komplikasyonları açısından sorgulanmış olup diyabetik retinopati %10,1 (23 kişi), Diyabetik nöropati %36,0 (82 kişi) olarak görülmüştür. 228 hastanın %24,1'inde (55 kişi) mikroalbümiüri, %4,4'ünde (10 kişi) aşikar proteinüri görülmüştür. Hastaların %18,0'inde (41 kişi) GFR değeri <60 ml/dk/1,73 m^2 olarak saptanmıştır.

Hastaların verilerine göre, hastaların %82,5'si (188 hasta) metformin, %17,1'i (39 hasta) sülfanilüre, %49,1'i (112 hasta) DPP4, %34,6'sı (79 hasta) SGLT-2 inhibitörü, %56,3'ü (129 hasta) RAS Blokeri kullanmaktadır.

Hastaların laboratuvar verilerine göre 228 hastanın ortalama HbA1c= %7,22±1,19 olarak bulunmuştur. Açlık c-peptid ortalaması 3,03±1,45 ng/ml, açlık insülin ortalaması 10,4±7,18 mU/L olarak bulunmuştur. Tokluk c-peptid ortalaması 6,78±3,17 ng/ml, tokluk insülin ortalaması ise 39,33±33,01 mU/L olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 228 hastanın kreatinin ortalaması 0,88±0,33 mg/dl, GFR ortalaması ise 87,82±28,06 ml/dk/1,73 m^2 olarak bulunmuştur. Hastalara ait diğer laboratuvar verileri Tablo-4.2'de gösterilmiştir.

TABLO-4.2 Hastaların Laboratuvar Verileri

n=228	Mean±SD	Median(IQR (25-75))
Açlık Kan Şekeri mg/dl	138,69±41,89	129(40)
Tokluk Kan Şekeri mg/dl	201,87±72,15	192(98)
HbA1c (%)	7,22±1,19	7(13)
Açlık C-peptid ng/ml	3,03±1,45	3(1.7)
Tokluk C-peptid ng/ml	6,78±3,17	6(4)
Açlık C-peptid-Tokluk C-peptid Oranı (%)	142,86±105,42	127(122)
Açlık İnsülin mU/L	10,4±7,18	8(8)
Tokluk İnsülin mU/L	39,33±33,01	31(34)
Açlık İnsülin-Tokluk İnsülin Oranı (%)	353,62±395,17	254(354)
Trigliserid mg/dl	176,59±96,82	152(99)
LDL mg/dl	106,34±37,55	105(50)
Üre mg/dl	35,19±16,15	32(15)
Kreatinin mg/dl	0,88±0,33	1(0,34)
GFR (ml/dk/1,73 m^2)	87,82±28,06	88(41)
İdrar mikroalbumin-idrar kreatinin oranı (mg/g)	62,81±181,75	14(28)

Çalışmaya dahil edilen 228 hastanın proteinüriyi etkileyebilecek ilaç kullanımları, böbrek fonksiyonları ile ilgili GFR ve proteinüri durumuma göre dağılımları incelenmiştir. Tablo-4.3'de hastaların ilaç kullanım dağılımları gösterilmiştir.

TABLO-4.3 Hastaların ilaç dağılımı

n=228	Çalışma grubu (n=41)	Kontrol grubu (n=187)	p	Proteinüri var (n=65)	Proteinüri yok (n=163)	p
SGLT-2 İnhibitörü	7 (%17)	72(%38,5)	**0,009**	20 (%30)	59 (%36,1)	0,437
RAS Blokörü	32 (%78)	97 (%51,8)	**0,002**	43 (%66,1)	86 (%52,7)	0,065

SGLT-2 inhibitörleri kullanımı, kontrol grubunda çalışma grubunda olanlardan anlamlı olarak daha yüksekti (%38,5 ve %17, p=0,009). Proteinürisi olan ve olmayanlarda SGLT-2 inhibitörleri kullanım oranı arasında anlamlı fark yoktu (%30 ve %36,1, p=0,437).

RAS Blokörü kullanımı, çalışma grubunda kontrol grubunda olanlardan anlamlı olarak daha yüksekti (%78 ve %51,8, p=0,002). Proteinürisi olan ve olmayanlarda RAS Blokörü kullanımın oranı arasında anlamlı fark yoktu (%66,1 ve %52,7, p=0,065).

Çalışma evrenini oluşturan toplam 228 hastanın 41'inde (%18,0) hesaplanan GFR<60 ml/dk/1,73 m^2 tespit edilmiş (çalışma grubu), 187'sinde (%82) hesaplanan GFR ≥ 60 ml/dk/1,73 m^2 olup kontrol grubunu oluşturmuştur. Tablo-4.4'te çalışma ve kontrol grubu hastaların diyabetes mellitus ile ilgili laboratuvar parametreleri gösterilmiştir

TABLO-4.4 KBY ve DM ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

		KONTROL GRUBU n=187	ÇALIŞMA GRUBU n=41	p
Diyabet Yaşı (yıl)	Mean±SD	11,79±5,56	13,05±5,35	0,103
	Median(IQR (25-75))	10 (7)	15 (7)	
Açlık Kan Şekeri mg/dl	Mean±SD	138,27±40,87	140,6±46,78	0,978
	Median(IQR (25-75))	129 40)	129 (52)	
Tokluk Kan Şekeri mg/dl	Mean±SD	203,77±73,7	193,21±64,78	0,463
	Median(IQR (25-75))	193 (100)	179 (76)	
HbA1c	Mean±SD	7,24±1,2	7,17±1,12	0,832
	Median(IQR (25-75))	7 (1,5)	7 (1,6)	
Açlık C-peptid Ng/ml	Mean±SD	2,73±1,14	4,36±1,94	**0,000**
	Median(IQR (25-75))	2 (1,44)	4 (2,3)	
Tokluk C-peptid ng/ml	Mean±SD	6,42±2,86	8,46±3,94	**0,003**
	Median(IQR (25-75))	6 (4)	8 (6)	
C-peptid Değişim Oranı (%)	Mean±SD	150,84±107,53	106,45±87,46	**0,006**
	Median(IQR (25-75))	135 (128)	89 (90)	
Açlık İnsülin mU/L	Mean±SD	10,04±7,17	12,03±7,09	**0,048**
	Median(IQR (25-75))	8 (7,5)	10 (10,9)	
Tokluk İnsülin mU/L	Mean±SD	39,2±31,81	39,94±38,46	0,473
	Median(IQR (25-75))	31 (35)	28 (34)	
İnsülin Değişim Oranı (%)	Mean±SD	360,51±347,56	322,2±568,56	**0,022**
	Median(IQR (25-75))	277 (354)	175 (299)	
HOMA-IR İnsülin Direnci	Mean±SD	3,48±2,87	4,28±3,14	0,070
	Median(IQR (25-75))	3 (2,6)	3 (3,5)	
Trigliserid mg/dl	Mean±SD	172,62±86,72	194,68±133,47	0,669
	Median(IQR (25-75))	153 (100)	151 (94)	
LDL mg/dl	Mean±SD	104,77±35,17	113,51±46,75	0,579
	Median(IQR (25-75))	106 (51)	103 (59)	

Çalışma ve kontrol grubu arasında, diyabet süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,103). Laboratuvar tetkiklerinden açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c değeri, tokluk insülin, trigliserid ve Ldl değerleri için her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). İnsülin direnci açısından hesaplanan HOMA-IR değeri için her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,07).

Çalışma grubunun açlık ve tokluk c-peptid düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 4,36±1,94 ng/ml ve 2,73±1,14 ng/ml, p=0,000; 8,46±3,94 ng/ml ve 6,42±2,86 ng/ml p=0,003).

Hastaların açlık-tokluk c-peptid değişim oranları, kontrol grubunu oluşturan hastalarda çalışma grubunu oluşturan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%150,84±107,53 ve %106,45±87,46, p=0,006).

Çalışma grubunun açlık insülin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (12,03±7,09 mU/L ve10,04±7,17 mU/L p=0,048).

Hastaların açlık-tokluk insülin değişim oranları, kontrol grubunu oluşturan hastalarda çalışma grubunu oluşturan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%360,51±347,56 ve 322,2±568,56, p=0,022).

Çalışmaya dahil edilen 228 hastanın %28,5'inde (65 hasta) proteinüri mevcut ve %18'inde (41 hasta) GFR <60 ml/dk/1,73 m^2 olarak görülmüş olup hastalar, filtrasyon yeteneği ve proteinüri açısından incelenmiştir. Proteinüri ve GFR ilişkisi Tablo-4.5'te gösterilmiştir.

TABLO-4.5 Proteinüri ve GFR Arasındaki İlişki

n=228		**KBY GFR<60 ml/dk/1,73 m^2**		p
		YOK	**VAR**	
PROTEİNÜRİ	**YOK**	145	18	0,0036
	VAR	42	23	

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalar proteinüri açısından değerlendirildiğinde çalışma grubundaki 41 hastanın 23'ünde (%56,1) ve kontrol grubundaki 187 hastanın 42'sinde (%22,46) proteinüri saptanmış olup çalışma grubunda proteinüri saptanma oranı belirgin

yüksek saptanmıştır (Ki-kare=8,431, p <0,001). Bu arada proteinüri varlığı ile GFR<60 ml/dk/1,73 m^2 olma ihtimali OR: (23/42) / (18/145) = 4,41 belirgin olarak artmaktadır.

Diyabetik nefropatinin bir göstergesi olan proteinüri ile açlık c-peptid değerleri arasındaki ilişki ve diğer diyabet parametreleri ile ilişkisi Tablo-4.6'da gösterilmiştir. Proteinüri açısından hastalar 'proteinüri var' ve 'proteinüri yok' olarak ikiye ayrılmıştır.

TABLO-4.6 Proteinüri ve DM ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

		PROTEİNÜRİ YOK n=163	PROTEİNÜRİ VAR n=65	P
Diyabet Yaşı (yıl)	Mean±SD	11,8±5,27	12,4±6,16	0,639
	Median(IQR (25-75))	10(7)	11(7)	
Açlık Kan Şekeri mg/dl	Mean±SD	134,7±38,83	148,7±47,47	**0,049**
	Median(IQR (25-75))	128(39)	136(68)	
Tokluk Kan Şekeri mg/dl	Mean±SD	198,17±70,61	211,17±75,63	0,222
	Median(IQR (25-75))	190(94)	200(126)	
HbA1c %	Mean±SD	7,14±1,08	7,44±1,41	0,230
	Median(IQR (25-75))	6,9(1,4)	7,4(1,5)	
Açlık C-peptid ng/ml	Mean±SD	2,8±1,20	3,6±1,85	**0,002**
	Median(IQR (25-75))	2,6(1,35)	3,1(2,54)	
Tokluk C-peptid ng/ml	Mean±SD	6,68±3,16	7,06±3,22	0,385
	Median(IQR (25-75))	6(4)	6(4)	
C-peptid Değişim Oranı (%)	Mean±SD	154,02±112,23	114,9±80,16	**0,018**
	Median(IQR (25-75))	130,7(130,4)	100(114,2)	
Açlık İnsülin mU/L	Mean±SD	9,37±5,49	12,98±9,84	**0,027**
	Median(IQR (25-75))	8(6,4)	9,8(12,10)	
Tokluk İnsülin mU/L	Mean±SD	40,19±34,8	37,2±28,16	0,669
	Median(IQR (25-75))	31(35)	30(33,6)	
İnsülin Değişim Oranı (%)	Mean±SD	395,78±440,16	247,89±218,19	**0,014**
	Median(IQR (25-75))	292,7(371,43)	174,6(277,5)	
HOMA-IR İnsülin Direnci	Mean±SD	3,19±2,35	4,73±3,84	**0,007**
	Median(IQR (25-75))	2,6(2,3)	3,4(4,1)	

Proteinüri açısından sınıflandırılan hastalarda sorgulanan diyabet süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,639). Laboratuvar tetkiklerinden tokluk kan şekeri, HbA1c değeri, tokluk c-peptd ve tokluk insülin, değerleri için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Gruplar arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı farklılık bulunmuş olup proteinürisi olan hastaların açlık kan şekeri ortalaması, proteinürisi olmayan hastalarınkinden belirgin yüksek görülmüştür (148,7±47,47 mg/dl ve 134,7±38,83, p=0,049).

Gruplar arasında açlık c-peptid açısından anlamlı farklılık bulunmuş olup proteinürisi olan hastaların açlık c-peptid ortalaması, proteinürisi olmayan hastalarınkinden belirgin yüksek görülmüştür (3,6±1,85 ng/ml ve 2,8±1,20 ng/ml, p=0,002).

Gruplar arasında açlık insülin açısından anlamlı farklılık bulunmuş olup proteinürisi olan hastaların açlık insülin ortalaması, proteinürisi olmayan hastalarınkinden belirgin yüksek görülmüştür (12,98±9,84 mU/L ve 9,37±5,49 mU/L, p=0,027).

Gruplar arasında açlık-tokluk c-peptid değişim oranı açısından anlamlı farklılık bulunmuş olup proteinürisi olmayan hastaların açlık-tokluk c-peptid değişim oranı, proteinürisi olan hastalarınkinden belirgin yüksek görülmüştür (%154,02±112,23ve %114,9±80,16, p=0,018).

Gruplar arasında açlık-tokluk insülin değişim oranı açısından anlamlı farklılık bulunmuş olup proteinürisi olmayan hastaların açlık-tokluk insülin değişim oranı, proteinürisi olan hastalarınkinden belirgin yüksek görülmüştür (%395,78±440,16 ve %247,89±218,19, p=0,014).

Gruplar arasında insülin direnci açısından anlamlı farklılık bulunmuş olup proteinürisi olan hastaların insülin direnci, proteinürisi olmayan hastalarınkinden belirgin yüksek görülmüştür (4,73±3,84, ve 3,19±2,35, p=0,007).

Böbrek fonksiyonları ile ilgili parametreler olan GFR ve spot idrarda mikroalbumin-kreatinin oranı ile diyabet ile ilgili parametreler olan açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, açlık c-peptid, tokluk c-peptid, açlık insülin, tokluk insülin, HbA1c değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmek üzere Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. Yapılan korelasyon analizi Tablo-4.7'de gösterilmiştir.

TABLO-4.7 Böbrek Fonksiyonu ve Diyabet Parametreleri Korelasyonu

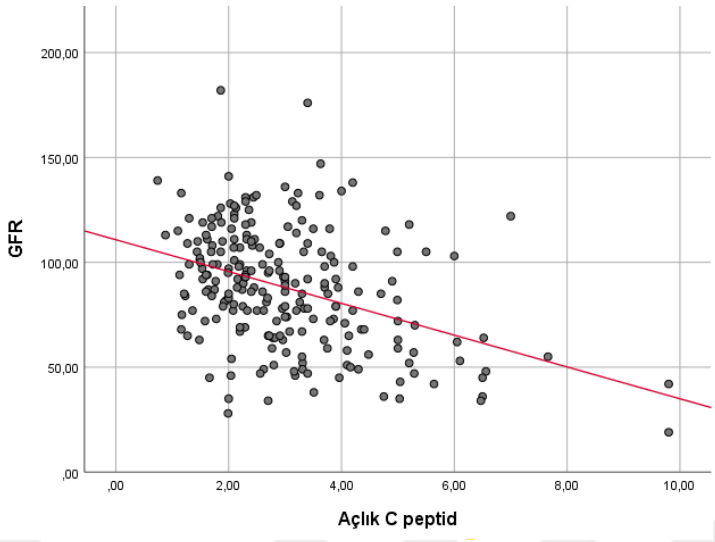
n=228		DM süresi	idrar M/K oranı	Açlık kan şekeri	Tokluk kan şekeri	HBA1C	Açlık insülin	Tokluk insülin	İnsülin d. oranı	Açlık c-peptid	tokluk c-peptid	c-peptid d. Oranı
GFR	r	-,199**	-,316**	-0,029	-0,040	-0,066	-0,091	0,026	0,082	-,354**	-,230**	0,112
	p	**0,003**	**0,000**	0,667	0,550	0,320	0,169	0,693	0,216	**0,000**	**0,000**	0,092
DM süresi	r		0,045	0,069	0,045	,148*	-0,094	-,169*	-0,077	-0,060	-,185**	-0,107
	p		0,496	0,301	0,497	**0,026**	0,156	**0,011**	0,247	0,366	**0,005**	0,107
İdrarda M/K oranı	r			0,100	0,082	0,064	0,122	-0,017	-,151*	,214**	0,105	-0,116
	p			0,132	0,218	0,337	0,066	0,798	**0,023**	**0,001**	0,114	0,080
Açlık kan şekeri	r				,628**	,680**	0,115	0,000	-0,092	,140*	-0,022	-,178**
	p				**0,000**	**0,000**	0,082	0,998	0,167	**0,034**	0,742	**0,007**
Tokluk kan şekeri	r					,633**	-0,062	,139*	,198**	-0,015	0,030	0,056
	p					**0,000**	0,349	0,035	**0,003**	0,825	0,650	0,402
HBA1C	r						-0,022	-0,116	-0,117	-0,033	-,233**	-,224**
	p						0,746	0,080	0,079	0,623	**0,000**	**0,001**
Açlık insülin	r							,504**	-,343**	,759**	,450**	-,279**
	p							**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,000**
Tokluk insülin	r								,591**	,373**	,769**	,472**
	p								**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,000**
İnsülin değişim	r									-,286**	,423**	,811**
oranı	p									**0,000**	**0,000**	**0,000**
Açlık c-peptid	r										,588**	-,384**
	p										**0,000**	**0,000**
Tokluk c-peptid	r											,466**
	p											**0,000**

Yapılan korelasyon analizinde, diyabet süresi ile spot idrarda mikroalbümin/kreatinin oranı, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, açlık insülin, açlık c-peptid, c-peptid değişim oranı ve insülin değişim oranı arasında korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). Diyabet süresi ile tokluk insülin (r=-169 p=0,011), tokluk c-peptid (r=-185 p=0,005) ve GFR (r=-0,199 p=0,003) arasında negatif yönde anlamlı zayıf ve HbA1c düzeyi (r=0,148 p=0,026) ile pozitif yönde anlamlı zayıf korelasyon saptanmıştır.

Yapılan korelasyon analizinde, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı ile açlık c-peptid (r=0,214 p=0,00) arasında pozitif yönde zayıf ve insülin değişim oranı (r=-151 p=0,026) arasında negatif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır).

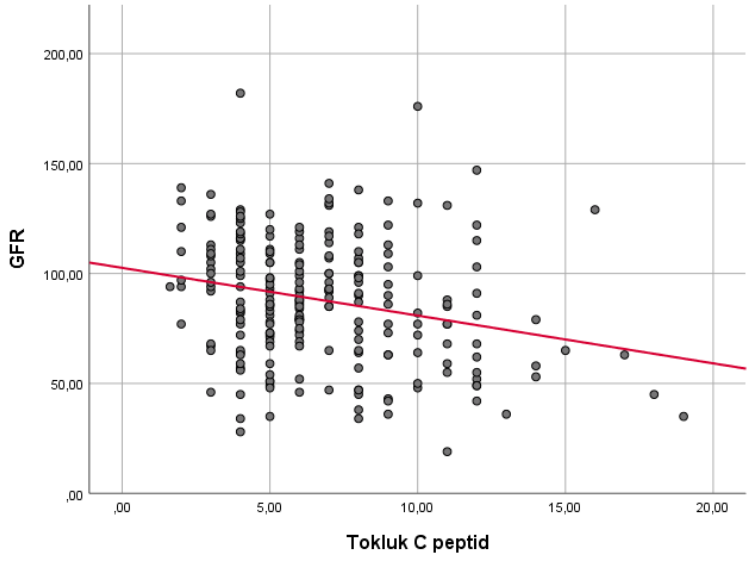
Yapılan korelasyon analizinde, HbA1c seviyeleri ile tokluk c-peptid (r=-233 p<0,001) ve c-peptid değişim oranı (r=-224 p=0,001) arasında negatif yönde anlamlı zayıf korelasyon saptanmıştır.

GFR ile açlık c-peptid arasında negatif (ters) yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (r=-0,354 p<0,001) (Şekil-4.1).



ŞEKİL-4.1 GFR ile Açlık C-Peptid İlişkisi

GFR değeri ile tokluk c-peptid arasında negatif (ters) yönde zayıf korelasyon saptanmıştır (r=-0,230 p<0,001) (Şekil-4.2).



ŞEKİL-4.2 GFR ile Tokluk C-Peptid İlişki

5- TARTIŞMA

Bu çalışmada, GFR<60 ml/dk/1,73 m^2 olan Tip-2 diyabet hastalarında hem açlık c-peptid hem de tokluk c-peptid düzeyleri, böbrek fonksiyonları korunmuş GFR ≥60 ml/dk/1,73 m^2 olan Tip-2 diyabet hastalarından daha yüksek saptanmış olmasına karşın böbrek fonksiyonu korunmuş olan Tip-2 diyabet hastalarında uyarana c-peptid cevabının daha iyi olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, GFR'den bağımsız olarak proteinürisi olan Tip-2 diyabet hastaları daha yüksek açlık c-peptid düzeylerine sahip olsalar da proteinürisi olmayan Tip-2 diyabet hastalarının uyarana c-peptid cevabının daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar Tip-2 diyabet hastalarında GFR düşüklüğü veya proteinüri ile değerlendirilen böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda pankreas β hücre rezervini değerlendirmede uyarana C-peptid yanıtının daha değerli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetin klinik seyri boyunca hastaların tedavi ihtiyaçları da değişkenlik gösterebilir ve kullanmakta olduğu oral antidiyabetik ilaçların değiştirilmesi, yeni oral antidiyabetik ilaç veya insülin tedavisi eklenmesi gerekebilir. Hastaların takiplerinde ve tedavi seçiminde, hastaların komorbid durumlarının ve diyabet seyrinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastaların mevcut klinik durumu açısından en önemli parametrelerden biri de pankreas adacık β hücre rezervinin değerlendirilmesidir. C-peptid, insülin ile birlikte pankreas adacık β hücrelerinden eş zamanda eşmolar oranda salınır ve endojen insülin sekresyonunu en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (47). Deep ve ark., çalışmalarında kötü glukoz regülasyonuna sahip hastalarda, tedavi seçeneklerini iyileştirmek için c-peptid seviyelerinin değerlendirilmesi önermişlerdir (48).

Pankreas adacık β hücre rezervini değerlendirmesi ile diyabet sınıflandırılmasında, hastalığın seyri hakkında bilgi vermesinde, tedavi rejiminin düzenlenmesinde kullanılabilen c-peptidin metabolizmasının anlaşılması ile ilgili önceki yıllara ait çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Kawai ve ark. (1977), sirozlu ve üremik hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, insülinin esas olarak karaciğer tarafından, c-peptidin ise böbrekler tarafından metabolize edildiğini göstermişlerdir. Ayrıca c-peptidin karaciğer hasarından etkilenmediği ancak böbrek hasarı olan hastalarda yüksek konsantrasyonda bulunduğunu saptamışlardır (49). Zilker ve ark. (1977), yaptıkları çalışma verilerine göre, c-peptid değerlerinin yalnızca böbrek fonksiyonlarının iyi bilindiği durumda teşhis amaçlı kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (50).

Bu çalışmalara benzer olarak c-peptidin böbrek metabolizmasını ortaya koyan ve kronik böbrek yetmezliğinde c-peptid konsantrasyonlarının yükseldiğini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (33, 51-54). Elia ve ark. (2019), düşük glukoz/c-peptid oranını, azalmış böbrek fonksiyonu ve ileri yaş ile ilişkilendirmiştir (55).

Yaptığımız çalışmada, açlık ve tokluk c-peptid ortalamalarının kronik böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk/1,73 m^2) gelişen, tip-2 diyabet hastalarında daha yüksek olması ile böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda c-peptidin pankreas adacık β hücre fonksiyonlarını tam olarak yansıtmayacağı görüldü. Kronik böbrek yetmezliğinde açlık ve tokluk c-peptid değerleri daha yüksek olmasına rağmen, açlık -tokluk c-peptid değişim oranlarının daha düşük olduğunu tespit ettik. Eş zamanlı olarak bakılmış olan açlık-tokluk insülin değişim oranları da kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubunda aynı şekilde daha düşük saptandı. Yaptığımız çalışmaya göre, kronik böbrek yetmezliği gelişmesi halinde diyabetik hastalarda pankreas adacık β hücrelerinin glukoz uyarısına verdiği yanıt, açlık-tokluk c-peptid değişim oranı (%) hesaplanarak pankreas β hücre fonksiyonu değerlendirilmesinin daha yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Son yıllarda, c-peptid düzeylerinin mikrovasküler komplikasyonlarla olan ilişkisi üzerine çalışmalara ağırlık verilmiştir. Özellikle c-peptid düzeyinin diyabetik nefropati ile olan ilişkisinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda proteinürisi olan hastalarda c-peptid seviyelerinin düşük olabileceği belirtilmiş ancak bu veriyi desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (56-59). Bizim yaptığımız çalışmada, c-peptid düzeyleri proteinürisi olan hastalarda daha düşük olmadığı gibi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bunun nedeninin de hastalarda, diyabetik nefropati göstergesi olan proteinürinin gelişerek böbrek fonksiyonun bozukluğu oluşmasıyla birlikte c-peptidin metabolize edilmesinin de bozulması olabileceği düşünülmektedir.

Katipoğlu ve ark., 2019 yılında yaptığı çalışmada endokrinoloji bölümünde yatan diyabetli hastalarda diyabetik nefropati ve c-peptid arasındaki ilişkiyi incelemişler. Diyabetik nefropati bulunan hastalarda c-peptid düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş ancak proteinüri riskini öngörmede c-peptid değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptadılar (60).

Sarı ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları kronik komplikasyonlar ve c-peptid düzeyi ile ilgili çalışmalarında diyabetik nefropati üzerine c-peptid düzeylerinin istatistiksel olarak bir etkisinin bulunmadığını saptamışlardır (61).

Bizim yaptığımız çalışmada proteinüri olan ve proteinüri olmayan hastalar ayrı ayrı incelendiğinde, proteinürisi olan grupta açlık c-peptid ve açlık insülin ortalamaları daha yüksek olmasına rağmen açlık-tokluk c-peptid değişim oranları ve açlık-tokluk insülin değişim oranları proteinürisi olan grupta daha düşük idi. Kronik böbrek yetmezliği nedenine bakılmaksızın GFR değerine göre gruplandırılarak yapılan incelemedeki sonuçlar, diyabetik nefropati belirteci olan proteinüri varlığına göre ayrılarak yapılan incelemedeki sonuçlar ile benzer nitelikte idi. Hastalarda filtrasyon yeteneğinin bozulması ve/veya proteinüri gelişmesi ile sonuçlanan böbrek hasarı durumunda c-peptidin metabolizması da etkilendiğinden görece daha yüksek olarak bulunduğu düşünülmüş olup böbrek hasarı durumunda pankreas adacık β hücre rezervinin daha iyi anlaşılmasını sağlayan uyarılmış(tokluk)-açlık c-peptid değişim oranının değerlendirilmesi daha güvenilir olacağı düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmanın tek merkezli olması ve hasta sayısının sınırlı olması, ana kısıtlılıkları oluşturmaktadır. Diyabet komplikasyonlarının, kötü şeker regülasyonu olan ve yüksek HbA1c'si olan diyabetik hastalarda oluştuğu bilinmektedir. Yüksek HbA1c değerine sahip kötü şeker regülasyonuna sahip hastalara genel olarak insülin tedavisi başlandığı bilinmektedir. Çalışmamıza henüz insülin başlanmamış olan Tip-2 diyabetik hastalar dahil edildiğinden hastalarda az oranda kronik böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk/1,73 m^2) mevcut idi. Retrospektif yapılan çalışmada hastaların ilaç öyküsü, diyabet süresi, tedavi rejimleri, kronik hastalıklar öyküsü hastane veri sisteminden kaydedilmiş olup eksik veya yanlış sonuçlar olabilir. Ayrıca retrospektif bir çalışma yapıldığından, hastaların açlık ve tokluk olarak alınan parametreleri arasında alınan öğün bilinmemektedir.

6- SONUÇ

Sonuç olarak, diyabet veya diyabet dışı nedenlerle kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda pankreas adacık β hücre rezervini değerlendirmede c-peptid değerinin kullanılması, hastaların takip ve tedavi seçiminde prediktif açıdan anlamlı değildir. Bununla birlikte kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda daha yüksek açlık c-peptid ve tokluk c-peptid değerleri görülmesine rağmen, açlık-tokluk c-peptid değişim oranının daha düşük olması nedeniyle kronik böbrek yetmezliği gelişmiş Tip-2 diyabetli hastalarda pankreas β hücre rezervinin değerlendirilmesinde, glukoz uyaranına yanıtı gösteren açlık-uyarılmış (tokluk) c-peptid değişim oranı kullanılabilir. Bu hasta grubunun takiplerinde gerek oral antidiyabetik ajan seçimi gerekse de OAD ajandan insüline geçişte tek başına açlık, tokluk c peptid değerlerinin kullanılmasından ziyade açlık tokluk c-peptid değişim oranlarına bakılmasının daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmanın daha çok hasta sayısı ve çok merkezli olarak yapılması çalışmanın daha net sonuçlar vermesini ve genel popülasyona daha iyi yansıtılmasını sağlayacaktır.

7-KAYNAKLAR

1. Defronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58: 773-795. doi: 10.2337/db09-9028
2. Casual C peptide index: Predicting the subsequent need for insulin therapy in outpatients with type 2 diabetes under primary care.Journal of DiabetesVolume 14, Issue 3 p. 221-227 doi: 10.1111/1753-0407.13257
3. Goldman Cecil medicine; Lee Goldman, Andrew I. Schafer bölüm 216 Diabetes Mellitus sayfa:1490-1510 Güneş Tıp Kitapevi 26. Baskı 2023
4. Gina L C Yosten ,Grant R Kolar, The Physiology of Proinsulin C-Peptide: Unanswered Questionsand a Proposed Model. Physiology (Bethesda). 2015 Jul;30(4):327-32. https://doi.org/10.1152/physiol.00008.2015
5. Marcovina S, Bowsher RR, Miller WG, Standardization of Insulin Immunoassays: Report of theAmerican Diabetes Association Work group *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 711-716.doi: 10.1373/clinchem.2006.082214
6. Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, et al. Utility of indicesusing C-peptide levels for indication of insulin therapy to achieve good glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2011; 2: 297-303. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00096.x
7. Jones C, Dunseath GJ, Lemon J, LuzioSD. Microsampling collection methods for measurement of c-peptide in whole blood. *J Diabetes Sci Technol* (2018) 12(5):1024–8. https://doi.org/10.1177/1932296818763464
8. Zavaroni I, Deferrari G, Lugari R, Bonora E, Garibotto G, Dall'Aglio E et al. Renal metabolism of C-peptide in man. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 494– 498 https://doi.org/10.1210/jcem-65-3-494
9. Magliano, D. J., Boyko, E. J., & Atlas, I. D. (2021). What is diabetes?. In *IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition*. International Diabetes Federation. / https://idf.org/idf-diabetes-atlas-tenth-edition-2021
10. Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA: Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. Diabetes Care 25:476–481, 2002
11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the preva- lence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013; 28 (2): 169-180.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1): S17-S38
13. Kliegman M. Robert. Nelson Textbook of pediatrics. Edition 20. E. Richard B e, 78, 2016
14. Abaci A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabetin Uzun Dönem Izlemi- Derleme. J Curr Pediatr 2008; 6:111-118.
15. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diyabetes mellitus. N Engl J Med. 1994 24; 331:1428-36.
16. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA Lernmark Å. Type 1 Diabetes Mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2017; 30; 3:17016.

17. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2020;21(17).
18. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th Ed, Brussels, International Diabetes Federation Publ., 2013
19. Longo DL, Fauci A, Kasper D ve ark., Harrison's principles of internal medicine. 20th. New York: Mc Grow-Hill, 2022.
20. Zou W., W.H., Pathology of Renal Biopsy. 2nd Peking University Medical Press, 2009.
21. Bermejo, S., García-Carro, C., & Soler, M. J. (2021). Diabetes and renal disease—should we biopsy?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *36*(8), 1384-1386.
22. Wada, J. and H. Makino, Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. Clin Sci (Lond), 2013. **124**(3): p. 139-52.
23. Ramasamy, R., S.F. Yan, and A.M. Schmidt, Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. Ann N Y Acad Sci, 20111243: p. 88-102.
24. Pourghasem, M., H. Shafi, and Z. Babazadeh, Histological changes of kidney in diabetic nephropathy. Caspian J Intern Med, 2015. **6**(3): p. 120-7.
25. Tervaert, T.W., et al., Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(4): p. 556-63.
26. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy.
27. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi /guidelines_ckd/toc.htm.
28. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: https://www.temd.org.tr/
29. Pop-Busui R, Boulton Ajm, Feldman El, Et Al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement By The American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(1):136-154.
30. Vejrazkova, D., Vankova, M., Lukasova, P., Vcelak, J., & Bendlova, B. (2020). Insights into the physiology of C-peptide. *Physiological research*, *69*(Suppl 2), S237.
31. Shaw, J., Shetty, P., Burns, K. *et al.* The therapeutic potential of C-peptide in kidney disease: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* **3**, 43 (2014). https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-43
32. Yosten GL, Maric-Bilkan C, Luppi P, et al. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014 Dec 1;307(11):E955–968.
33. Covic AM, Schelling JR, Constantiner M, et al. Serum C-peptide concentrations poorly phenotype type 2 diabetic end-stage renal disease patients. Kidney Int. 2000 Oct;58(4):1742–1750.
34. Polidori DC, Bergman RN, Chung ST, Sumner AE. Hepatic and extrahepatic insulin clearance are differentially regulated: results from a novel model-based analysis of intravenous glucose tolerance data. Diabetes 2016; 65:1556–1564
35. Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. Clinical biochemist reviews, 26(2), 19.

36. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Biyokimya Lipincott, 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007;340-345.
37. Flier JS. Lilly Lecture: syndromes of insulin resistance. From patient to gene and back again. Diabetes 1992; 41:1207-19.
38. Gürlek A. İnsülin Direncinde Genetik Faktörler. Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta Basım 2001;49-53.
39. Bril F, Sanyal A, Cusi K. Metabolic Syndrome and Its Association with Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Liver Dis. Mayıs 2023;27(2):187-210.
40. American Diabetes Assocation. Concensus Development Conference on Insulin Resistance. Diabetes Care 1998; 21:310-4
41. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. Endocr Rev. 01 Ağustos 2011;32(4):498-514.
42. Ulu MS, Yüksel Ş. insülin Direnci. Kocatepe Tıp Dergisi 01 Temmuz 2016 [a.yer 16 Haziran 2023];16(3). http://dergipark.gov.tr/doi/10.18229/ktd.41969
43. Bonora E, Targher G, Alberiche M, ve ark., Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes care, 2000. 23(1): 57-63.
44. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and ?-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. Temmuz 1985;28(7):412-9.
45. Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001:839-52.
46. Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. Journal Clinic Medicine, metabolik sendrom özel sayısı. İstanbul, 2005:12-8.
47. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Diabet Med. 2013 Jul;30(7):803–17.
48. Deep HS, Singh BP, Singh SP. Evaluation of serum c-peptide levels in type 2 diabetics in Punjabi population. International Journal of Advances in Medicine. 2017 Jul 20;4(4):1026.
49. Kawai, K., Hayakawa, H., Yoshida, K., Shimizu, M., & Noto, Y. (1977). Plasma insulin and C-peptide levels in cirrhotic and uremic patients. Diabete & Metabolisme, 3(1), 7-10.
50. Zilker, T., Wiesinger, H., Ermler, R., Schweigart, U., & Bottermann, P. (1977). Concentration of C-peptide in correlation to kidney function. Klinische Wochenschrift, 55, 471-474.
51. Regeur, L., Faber, O. K., & Binder, C. (1978). Plasma C-peptide in uraemic patients. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 38(8), 771-775
52. Ramirez, G., O'Neill Jr, W. M., Bloomer, H. A., & Jubiz, W. (1979). Serum C-peptide in renal failure patients following stimulation of pancreatic secretion. Clinical Nephrology, 11(6), 297-301
53. Koskinen P, Viikari J, Irjala K, Kaihola HL, Seppälä. Plasma P. And urianry c-peptide in the classification of adult diabetes[J]. Scand J Clin Lab Invest (1986) 6:655. doi: 10.3109/00365518609083728
54. Jovanović, D., Lj, D., Veljović, R., & Manojlović, D. (1994). Plasma glucose, serum insulin and C-peptide in patients with various stages of chronic renal failure. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 122(3-4), 59-61.

55. D'Elia, J. A., Mulla, C., Liu, J., & Weinrauch, L. A. (2019). Variations in glucose/C-peptide ratio in patients with type 2 diabetes associated with renal function. Diabetes Research and Clinical Practice, 150, 1-7.
56. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G Relationship of residual beta-cell function, metabolic control and chronic complications in type 2 diabetes mellitus Acta Diabetol 2000,37: 125-129
57. Inukai I, Matsutoma R, Tayama K, Aso Y, Iakemuıa Y Relation between the serum !eve! of C-peptide and risk factors for coıonary heart disease and diabetic micıoangiopathy in patients with type-2 diabetes mellitus Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999,107:40-45.
58. Shin SJ, Lee YJ, Hsaio PJ, Chen JH, Guh JY, Chen MI, Chen WC, Isai JH Relationships between B-eel! function and diabetic dınation and albuminuıia in type 2 diabetes mellitus Pancreas, 1997, 14(2) 192-198
59. Weitzman S, Maislos M, Bodner-Fishman B, Rosen S Association of diabetic retinopathy, ischemic heaıt disease, and albuminuıia with diabetic treatment in type 2 diabetic patients Apopulation-based study Acta Diabetol 1997,34(4):275-9.
60. Katipoğlu, B., Çomoğlu, M., Ateş, İ., Yılmaz, N., & Berker, D. (2020). The Relationship Between C-Peptide Index and Proteinuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism, 24(1).
61. Sari, R., & Balci, M. K. (2005). Relationship between C peptide and chronic complications in type-2 diabetes mellitus. *Journal of the National Medical Association*, *97*(8), 1113.