T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

DİYABETİK NEFROPATİ İLE MARESİN-1 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Hakan ERTAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Can SEVİNÇ

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Hakan ERTAN	**Sınav tarihi:** 26 / 10 / 2023
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Can SEVİNÇ	
Tezin Konusu :" Diyabetik Nefropati ile Maresin-1 Düzeyleri Arasındaki İlişkisinin Araştırılması"	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız: Tez yazım işlemi tamamlanamadığından dolayı

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Abdullah UYANIK	İç Hastalıkları Nefroloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ	İç Hastalıkları Onkoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Can SEVİNÇ	İç Hastalıkları Nefroloji	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

"Diyabetik Nefropati ile Maresin-1 Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulu'nun 27.09.2019 tarih 11 no'lu oturumunun 3 no'lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 26.05.2022 tarih 8 no'lu oturumunun 46 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 02.06.2022 tarih ve 5 no'lu oturumunun 43 no'lu kararı ile Doç. Dr. Can SEVİNÇ denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Hakan ERTAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Diyabetes Mellitus 3
2.1.1. Tarihçe 3
2.1.2. Tanım 3
2.1.3. Epidemiyoloji 4
2.1.4. Etyoloji 5
2.1.5. Sınıflandırma 5
2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus 6
2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus 6
2.1.5.3. Gestayonel Diyabetes Mellitus 7
2.1.6. Tanı 8
2.1.7. Tarama 8
2.1.8. Komplikasyonlar 9
2.1.8.1. Akut Komplikasyonlar 9
2.1.8.1.1. Hipoglisemi 9
2.1.8.1.2. Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD) 9
2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar 10
2.1.8.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar 10
2.1.8.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar 14
2.1.9. Tedavi 15
2.2. Maresinler 15

2.2.1. Maresin Biyosentezi 15
2.2.2. Maresin Fizyolojisi 16
2.2.3. Maresinlerin İnflamasyondaki Rolü 17
2.2.4. Maresinler ve Diyabetes Mellitus 17
2.2.5. Maresinlerin Klinik Uygulamaları 17
3. MATERYAL METOD 20
3.1. İstatistiksel Analiz 20
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 41
KAYNAKÇA 42

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmadaki Hastaların Demografik Verileri.....22
Tablo 2. Çalışmaya katılan kontrol grubunda çalışılan parametrelerin frekans analizi.....23
Tablo 3. Çalışmaya katılan nefropatisi olan grupta çalışılan parametrelerin frekans analizi.....23
Tablo 4. Çalışmaya katılan nefropatisi olmayan grupta çalışılan parametrelerin frekans analizi.....24
Tablo 5. MaR1 düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....25
Tablo 6. Kreatinin düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....26
Tablo 7. Albümin düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....26
Tablo 8. Total protein düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....27
Tablo 9. BUN düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....28
Tablo 10. Glukoz düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....28
Tablo 11. HbA1c düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....29
Tablo 12. Ürik asit düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....30
Tablo 13. IL-6 düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....31
Tablo 14. s-CRP düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....31
Tablo 15. Mp/Kre düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....32
Tablo 16. M.Alb/Kre düzeyi açısından grupların karşılaştırılması.....32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diyabetik böbrek hastalığı tanı algoritması 11
Şekil 2. Glomerüler filtrasyon hızı ve albüminüriye göre kronik böbrek hastalığının prognozu 12
Şekil 3. MaR1'in moleküler yapısı 16

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEİ : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADA : Amerikan Diyabet Derneği
ALI : Akut Akciğer Hasarı
AMPK : Adenozin Monofosfat Aktive Proteinkinaz
ARB : Anjiotensin Reseptör Blokörü
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN : Kan Üre Azotu
DHA : Dokosaheksaenoik Asit
DKA : Diyabetik Ketoasidoz
DM : Diyabetes Mellitus
DNP : Diyabetik Nefropati
DNP- : Diyabetik Nefropatisi Olmayan
DNP+ : Diyabetik Nefropatisi Olan
EPA : Eikazopentaenoik Asit
FAPB 1 ve 2 : Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 1 ve 2
FN : Fibronektin
GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLP-1 : Glukoz Benzeri Peptit-1
HbA1c : Glikozile Hemoglobin
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHD : Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HLA : İnsan Lökosit Antijeni
IADPSG : Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği
ICAM-1 : İnterstisyel Büyüme Faktörü-1
IL-1 : İnterlökin-1
IL-1β : İnterlökin-1 Beta
IL-6 : İnterlökin-6
KAH: : Koroner Arter Hastalığı
KB: : Kan Basıncı
KVH : Kardiyovasküler Hastalık

Kre: : Kreatinin

M.Alb/Kre : Mikroalbümin Kreatinin Oranı

MaR1 : Maresin 1

MaR2 : Maresin 2

MCTR: : Doku Rejenerasyonu Maresin Konjugatı

MI : Miyokardial İnfarktüs

MMP-9 : Matriks Metalloproteinaz-9

MODY : Gençlerde Olgunluk Başlangıçlı Diyabet

Mp/Kre : Mikroprotein Kreatinin Oranı

NAFLD: : Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NPH : Nötr Protamin Hagedorn

PAD : Periferik Arter Hastalığı

PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

OAD : Oral Antidiyabetik

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

ROS : Reaktif Oksijen Türü

s-CRP : Sensitif C-Reaktif Protein

SERCA2 : Sarkoendoplazmik Retikulum Ca^{+2} Bağımlı Atpaz Aktivitesi

SGLT-2 : Sodyum Glukoz Ko-transporter-2

SPM : Spesifik Prorezolütuar Mediyatör

TGF-β1 : Transforme Edici Büyüme Faktürü Beta-1

TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

T. Pro : Total Protein

TURDEP : Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlık sürecim boyunca bilgi, tecrübe, kıymetli danışmanlığını esirgemeyen ve yol gösterici olan saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Can SEVİNÇ'e, Nefroloji Bilim Dalından çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Abdullah UYANIK ve Doç. Dr. Erdem ÇANKAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım

Başta İç hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve kıymetli hocam Prof. Dr. Fuat ERDEM olmak üzere İç hastalıkları kliniği bünyesinde çalışan bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan kıymetli hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım

Tez çalışmamın fikir babası ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalının çok kıymetli öğretim üyesi Prof. Dr. Zekai HALICI hocam ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık ve tez sürecim boyunca İç hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde çalışan çok kıymetli asistan arkadaşlarıma destekleri, iyi niyetleri ve yardımları için müteşekkirim.

Asistanlığımın son döneminde hayatıma güneş gibi doğan her türlü desteğini sonsuz derecede hissettiğim ve her anımda yanımda olan kıymetli eşim Eczacı Betül ERTAN'a en kalbi duygularımla teşekkürü bir borç bilirim.

Hekim olmam konusunda beni yönlendiren, sevgilerini, desteklerini her zaman hissettiğim, beni hayata hazırlayan ve yetiştiren canımdan çok sevdiğim kıymetli annem Rüveyde ERTAN'a ve rahmetl babam Hüseyin ERTAN'a saygılarımı ve sevgilerimi sunuyorum. Yine tüm hayatım boyunca her anımda desteklerini hiç esirgemeyen, kardeşleri olmaktan gurur duyduğum kıymetli ablalarım İlknur ARAR, Emine GENÇALİOĞLU'na ve kıymetli abilerim Murat ERTAN ve Mustafa ERTAN'a saygılarımı ve sevgilerimi sunarım

Tezimi canım annem ve rahmetli babama ithaf ediyorum.

Erzurum 2023

ÖZET

Diyabetik Nefropati ile Maresin-1 Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Amacımız diyabetik nefropatide (DNP) maresin-1 (MaR1) düzeyini incelemek. Kontrol grubu ve diyabetes mellitus (DM) tanısı olup diyabetik nefropati olmayan grup ile diyabetik nefropatisi olan grup arasında MaR1 düzeyi açısından farklılık olup olmadığını tespit etmektir.

Yöntem: Çalışmadaki hastalar üç gruba ayrıldı. İlk grup sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. İkinci grup diyabetes mellitus tanısı olup nefropatisi olmayan gönüllülerden ve üçüncü grup diyabetes mellitus tanısı olup nefropatisi olan gönüllülerden oluşturuldu. Tüm hastaların takiplerinde rutin olarak BUN, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, glukoz, HbA1c, IL-6, sensitif crp, MaR1, spot idrarda mikroprotein kreatinin oranı ve mikroalbümin kreatinin oranı düzeyleri çalışıldı. Tüm parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: MaR1 düzeyi kontrol grubunda diyabetes mellitus tanılı hasta gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Diyabettik nefropati olan ve olmayan gruplar arasında MaR1düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,162$) Kreatinin, albümin, BUN, ürik asit, idrarda mp/kre, m.alb/kre değerleri DM tanısı olup DNP olan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (BUN için $p=0,002$ diğer parametreler için $p<0,001$). Total protein sadece DNP olan grupta farklılık gösterdi ($p<0,001$). HbA1c ve glukoz kontrol grubuna göre diyabetik hasta gruplarında yüksek bulundu (her iki parametre için $p<0,001$). IL-6 her üç grup arasında anlamlı farklılık gösterdi (kontrol grubu ile DNP+ grup için $p=0,002$ kontrol grubu ile DNP- grup arasında $p<0,001$ ve DNP+ grup ile DNP- grup arasında $p=0,034$). S-CRP düzeyleri için gruplar arasında yapılan kıyaslamada sadece DNP+ grup ile diğer gruplar arasında anlamlı fark mevcut iken ($p=0,006$) DNP- grup ile kontrol grubu arasında fark tespit edilmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda nefropatinin varlığından bağımsız olarak MaR1 düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Diyabetik Nefropati, MaR1

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Diabetic Nephropathy and Maresin-1 Levels

Objective: Our aim is to examine MaR1 level in diabetic nephropathy. The aim is to determine whether there is a difference in MaR1 level between the control group, the group diagnosed with diabetes mellitus and without diabetic nephropathy, and the group with diabetic nephropathy.

Method: The patients in the study were divided into three groups. The first group was made up of healthy volunteers. The second group consisted of volunteers diagnosed with diabetes mellitus but without nephropathy, and the third group consisted of volunteers diagnosed with diabetes mellitus but with nephropathy. During the follow-up of all patients, BUN, creatinine, uric acid, total protein, albumin, glucose, HbA1c, IL-6, sensitive CRP, MaR1, spot urine microprotein creatinine ratio and microalbumin creatinine ratio levels were studied routinely. All parameters were compared between groups.

Results: MaR1 level was found to be significantly higher in the control group compared to the patient groups diagnosed with diabetes mellitus ($p<0.001$). There was no significant difference in terms of MaR1 level between groups with and without diabetic nephropathy ($p=0.162$). Creatinine, albumin, BUN, uric acid, urine mp/kre, m.alb/kre values were statistically higher in the group diagnosed with DM and DNP compared to the other groups. It was found to be significantly different ($p=0.002$ for BUN, $p<0.001$ for other parameters). Total protein differed only in the DNP group ($p<0.001$). HbA1c and glucose were found to be higher in diabetic patient groups compared to the control group ($p<0.001$ for both parameters). IL-6 showed a significant difference between all three groups ($p=0.002$ between the control group and DNP+ group, $p<0.001$ between the control group and DNP- group, and $p=0.034$ between the DNP+ group and DNP- group). In the comparison between groups for s-CRP levels, there was a significant difference only between the DNP+ group and the other groups ($p=0.006$), while no difference was detected between the DNP- group and the control group.

Conclusion: According to the results obtained from our study, MaR1 level was found to be lower in patients diagnosed with diabetes mellitus than in the control group, regardless of the presence of nephropathy. A statiscally significant difference was detected.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy, Maresin-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

DNP, DM'nin önemli bir mikrovasküler komplikasyonudur. Şimdiye kadar kesin bir tedavisi olmayan son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir (1). Diyabetik hastalarda %50'ye varan oranlarda görülür. Diyaliz veya böbrek nakli ile tedavi gerektirir ve önemli ölçüde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Kalıcı albüminüri ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir düşüş ile karakterize bir durumdur (2).

DNP patofizyolojisinde metabolik ve hemodinamik değişiklikler, oksidatif değişiklikler, stres ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörler rol oynar. Son yıllarda diyabetik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan yeni yollar ortaya çıkmıştır. Toplanan veriler diyabetik nefropatinin patogenezinde inflamasyonun kritik rolü olduğunu göstermiştir (3).

İnflamasyon vücudu koruyucu olmasına rağmen, kontrolsüz akut İnflamatuvar reaksiyonlar doku hasarına neden olabilir ve kronik inflamasyona yol açabilir. İnflamasyonun gerilemesine aracılık eden mekanizmalara anti-inflamatuar faktörlere ve inflamatuar süreçlerin etkilerine hızla büyüyen bir araştırma ilgisi vardır. İnflamatuar ve antiinflamatuar mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar; lipoksinler ve maresinler dahil olmak üzere yeni lipid aracılarının keşfedilmemiş yönleri üzerine yoğunlaşmaktadır. Maresinler, yakın zamanda keşfedilmiştir ve makrofajlar tarafından dokosaheksaenoik asitten biyosentezlenir ve güçlü anti-inflamatuar etki sergiler (4).

DNP'de inflamasyon ve fibrozis önemli patofizyolojik süreçlerdir. MaR1 güçlü prorezolüsyon aktiviteleri sergileyen potansiyel bir anti-inflamatuar lipid aracıdır. MaR1, glomerüler mezengial hücrelerde NLRP3, TGF-β1 ve fibronektini (FN) inhibe edebilir, inflamasyonu ve erken fibrozisi azaltarak diabetik nefropati üzerinde koruyucu etki gösterebilir (5).

MaR1 anti-inflamatuar bir molekül olup vücutta birçok dokuda anti-inflamatuar etkinlik göstermektedir. DNP'nin gelişiminde inflamasyon ve fibrozisin rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız nefroloji polikliniğine başvuran, nefroloji ve endokrinoloji servislerinde yatan DNP gelişmiş hastalarda MaR1 düzeyi çalışılması ve DNP ile arasındaki ilişkinin tespit edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tarihçe

Diyabetin tarihi milattan önce 16. yüzyılda Antik Mısır yazılarında idrar yolu ile şeker kaybettiren ve sıkça idrara çıkaran bir hastalık olarak bahsedilmektedir. Milattan sonra 3. yüzyılda Cappadocialı Areateus tarafından Diabetes olarak adlandırılmış; 1860 yılında Alman bilim insanı Paul Langerhans, 1875 yılında ise Fransız Claude Bernard hastalığın patofizyolojisi ile alakalı çalışmalar yapmışlardır. 1922 yılında Frederick Banting ve Charles Best tedavi ile ilgili çalışmalarla ön planda iken Laubatier 1942'de sulfonamidlerin, 1950'lerde insülinin tedavide kullanılacağı ile ilgili çalışmalar yapmıştır. 1973'te Nova ve Leo firmaları rekombinant DNA teknolojisini kullanarak ürettikleri insülin ile tedavide çığır açmıştır (6).

2.1.2. Tanım

DM, hipergliseminin başlıca rol oynadığı, multisistemik, kronik metabolik hastalıktır. Kontrol altına alınmazsa komplikasyonları nedeniyle morbidite ve mortalitesi artarak bireylerin yaşam kalitesini etkilemekte ve ülke ekonomisine olumsuz etkileri olmaktadır. DM prevelansı, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması ile giderek artmaktadır (7). DM; pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif eksikliği veya insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucu oluşan, hiperglisemi ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir sendromdur. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 DM prevalansı gittikçe yükselmektedir (8).

2.1.3. Epidemiyoloji

DM hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. DM'nin dünya çapında 2021 yılında yaklaşık 537 milyon yetişkini (20-79 yaş) etkilediği tahmin edilmektedir (9). 2000 yılında tüm dünyada tahmin edilen %4,6 yaklaşık 151 milyon kişi, 2015 yılında, bunun neredeyse 2 katı tahminen 415 milyon (%8,8) kişi DM ile yaşıyordu. Bu sayının 2040 yılına kadar %10,4'e (642 milyon) yükselmesi beklenmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) verilerine göre 2016 yılında dünya genelinde DM prevalansı %8,3'tür (10). Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri'nin (Centers for Diseas Control and Prevention; CDC) 2020 verilerinde yetişkinlerin yaklaşık %10,5'inde teşhis edilmiş DM prevalansı bildirilmiştir (11). Çocukluk çağı obezitesindeki belirgin yükseliş göz önüne alındığında, DM prevalansının önemli oranda artmaya devam edeceği endişesi vardır (12).

Ülkemizde de DM, dünya genelinde olduğu gibi önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I)'e göre 1997-1998 yılları arasında incelenen ulusal temsili 20 yaş ve üzeri 24.788 erişkin hastada DM prevalansının %7,2, bozulmuş glukoz toleransının (BGT) ise %6,7 olduğu gösterilmiştir. İlk araştırmadan 12 yıl sonra TURDEP-II çalışması yapılmış olup, incelenen 26.499 hastada DM prevalansı %16,5 bulunmuş, bunların %45,5'i yeni tanı almış (prevalans %7,5) ve %54,5'i önceden bilinen (prevalans %9) DM'li olarak bulunmuştur. Daha önce bilinen DM'lilerin %85,5'i anti-diyabetik ilaç kullanan hastalardan oluşmuştur (insülin: %2,2, oral anti-diyabetik (OAD): %71,9, insülin + OAD: %11,4). DM kadınlarda (%17,2) erkeklere göre (%16) ve şehirde yaşayan kişilerde (%17) kırsal kesime (%15,5) göre daha yüksek bulunmuştur (13). Ülkemizde 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasına göre DM prevelansı %13.7 ve 6.5 milyon DM'lihasta bulunmaktadır (14).

2.1.4. Etyoloji

Obezite: Obezite enerji alımının enerji harcamasını aştığı, uzun vadeli bir bozulmanın sonucunda ortaya çıkar. Obezite; glukoz regülasyon bozukluğu ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklara sebep olabilecek bir patoloji olarak kabul edilmektedir. (15, 16).

Yaş: Doğum öncesi ve çocukluktaki gelişim bozuklukları ardından yaşlanma ile gözlemlenen dengesiz kilo durumu yetişkin obezitesinin gelişimine zemin hazırlayabilir. Bunun yanında erken yaşlardaki beslenme alışkanlıkları yetişkin yaşamında obeziteye zemin hazırlayabilir. (17, 18).

Yaşam tarzı ve diyet: Günümüzde hastaların diyet ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı faktörleri kilo alım dengelerini etkilemektedir. (19, 20). Bunun yanında çalışmalar; uyku düzensizlikleri, kısalan gece uyku süresi, geç yatma ve gece vardiyasında çalışma ile obezite, Tip 2 DM gibi metabolik bozuklukların gelişimi arasında güçlü ilişkiler olduğunu göstermektedir (21).

İlaç kullanımı: Yaygın sağlık sorunları için reçete edilen çeşitli ilaçlar kilo alımı ile ilişkilendirilmiş bu durum da DM'ye yatkınlığa sebep olmuştur. Bu ilaçlardan bazıları şu şekilde özetlenebilir: Bazı antipsikotik ilaçlar (22); bazı antidepresanlarlar (23) ve bazı nöbet önleyici ilaçlar (24). DM tedavisinde kullanılan çeşitli ilaç sınıflarının ise (insülin ve sülfonilüreler) hafif kilo alımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25).

Kilo aldıran hastalıklar: Hipotiroidizm, Cushing sendromu, Hipotalamik obezite gibi bazı hastalıklar kilo alımı ile ilişkilidir. Böylece bu hastalarda kilo alımı sonrasında diyabet yatkınlığı artmaktadır (26).

2.1.5. Sınıflandırma

DM sınıflaması hiperglisemi patogenezine göre yapılmaktadır. Genel olarak Tip 1 DM (otoimmün beta hücre hasarına bağlı insülin eksikliği), Tip 2 DM(insülin

direncine bağlı insülin sekresyonunda progresif bozulma veya desensitizasyon), gestasyonel DM (gebeliğin 2-3. trimesterinde tanı almış, gebelik öncesinde aşikar DM'si olup olmadığı bilinmeyen hastalar) ve diğer nedenlere bağlı spesifik DM tipleri ("maturity-onset diabetes of the young" (MODY), ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ilişkili DM vb.) olarak sınıflandırılmaktadır (27).

2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

DM'lilerin yaklaşık %5-10'unu oluşturan, mutlak insülin eksikliğine yol açan pankreatik β-hücre harabiyeti ile karakterizedir. %95'inden fazlasında beta hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımı mevcuttur (Tip 1A) (28). Tip 1 DM ile HLA arasında güçlü bir ilişki olup, DQA ve DQB genleri ile bağlantılıdır. İnsan Lökosit Antijen (HLA) aileleri ve insülin gen polimorfizmi gibi tip 1 DM riskini etkileyen birçok gen polimorfizmi bildirilmiştir (29).

Tip 1 DM'nin insidans ve prevelansı giderek artmaktadır. Hastalar genellikle 30 yaş altında tanı alır. Hastalar, diyabetin akut semptomları ve yüksek kan şekeri düzeyleri ile başvurabilirler ve yaklaşık üçte birine yaşamı tehdit eden diyabetik ketoasidoz (DKA) ile tanı konur (30).

2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Erişkinde en sık görülen DM tipidir. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insülinin etkisinde bozulma (insülin direnci) mevcuttur. İnsülin etkinliğinin azalması hiperinsülinemi ile kompanse edilir ve hiperinsülinemi aşikar hiperglisemi gelişmeden daha önce de prediyabetik hastalarda saptanabilir. İnsülin direnci her ne kadar bazı alt genetik mutasyonlar sonucu gelişebilse de obezite, serbest yağ asitleri, çeşitli ilaçlar (glukokortikoidler, niasin vb) ve inflamatuar süreçlerin sonucu olarak da gelişebilir. Bunun sonucu olarak insülinin periferal dokular olan kas ve yağ dokuda glukozun hücre içine alınmasını sağlama ve enerji kaynağı olarak kullanılması ve karaciğerde glukoz üretiminin baskılama etkilerine direnç oluşur. İnsülin üretiminin ana uyaranı kan glukoz seviyesinin 70 mg/dl (3.9 mmol/L) 'nin

üzerine çıkması olmasının yanı sıra aminoasitler, keton cisimleri, gastrointestinal peptidler ve nörotransmitterler de insülin salgısının uyarımında rol alır. (31).

Kronik hiperglisemi (glukoz toksisitesi) ve serbest yağ asitlerinin düzeyinde artışın (lipotoksisite) da beta hücre fonksiyonunda azalmaya yol açtığı bilinmektedir (32). DM patogenezinde çeşitli çevresel faktörler ve genetik yatkınlığın birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Tip 2 DM'li bireylerin %39'unun en az bir ebeveyninde tip 2 DM mevcuttur, her iki ebeveyninde tip 2 DM bulunan kişilerde tip 2 DM gelişme riski %70'e kadar yükselebilir (31, 33).

Tip 2 DM'nin patogenezinde obezitenin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle genç ve orta yaşlı erişkinlerde obezite tip 2 DM'ye yatkınlığı arttırmaktadır. Sedanter yaşam, glisemik indeksi yüksek ve satüre yağdan zengin beslenme şekli artmış DM riski ile ilişkilidir. Vücut yağının dağılımı da DM gelişiminde önemli bir role oynamaktadır, bel çevresi veya bel kalça oranı ile değerlendirilen visseral yağlanma artışı DM gelişiminde güçlü bir risk faktörüdür. Obezite pankreatik beta hücrelerin glukoza olan duyarlılığının azalmasına ve periferal dokularda insülin ilişkili glukoz alımına direnç gelişmesine neden olur (34). Adipoz dokudan salınan adipokinler interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) gibi proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını uyarırlar ve inflamasyon markerlarındaki bu artış tip 2 DM insidansında artış ile korelasyon gösterir (35).

2.1.5.3. Gestayonel Diyabetes Mellitus

Uzun yıllar ilk olarak gebelikte fark edilen glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır. Çoğu vaka doğumla düzelir, nadiren de olsa gebelikten sonra hastalık devam eder ve bilinmeyen glukoz intoleransı hamilelikle eşzamanlı olarak başlamış veya önceden başlamış olma olasılığı dışlanamamıştır. Bu tanım, GDM'nin tespiti ve sınıflandırılması için tek tip bir stratejiyi kolaylaştırmıştır (36, 37). 2008-2009 yıllarındaki görüşmelerden sonra, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) dâhil olmak üzere çok sayıda obstetrik ve diyabet organizasyonunun temsilcilerinden oluşan uluslararası bir fikir birliği grubu olan Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma

Grupları Birliği (IADPSG), yüksek riskli kadınların bulunmasını tavsiye etmektedir. (38).

2.1.6. Tanı

Diyabetes mellitus tanı kriterler (39):

1. 8 saatlik açlık sonrası bakılan kan plazma glukoz seviyesinin 1 hafta arayla iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'den yüksek veya eşit olması.
2. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi diyabete özgü semptomlara ek olarak günün herhangi bir zamanında bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl'den yüksek veya eşit olması.
3. OGTT 2. saat kan glukozunun 200 mg/dl'den yüksek veya eşit olması.
4. HbA1c ≥%6,5 (48 mmol/mol) olması

2.1.7. Tarama

Tip 2 DM'nin klinik semptomları başlamadan uzun süre asemptomatik fazı olduğu bilinmektedir. Hastalığı prediyabet aşamasında tespit edilip önlenmesinin de ileri dönemde diyabetik retinopati ve nefropati komplikasyonlarının gelişmesini azalttığını gösteren kanıtlar mevcuttur (40).

Asemptomatik Erişkinlerde Diyabet ve Prediyabet Tarama Kriterleri (41):

1. Kilolu veya obez (Vucüt kitle indeksi ≥25 kg/m2, Asyalı Amerikalı bireylerde ≥23 kg/m2) olup aşağıdaki risk faktörlerinden en az birini sağlayan erişkinler;
    - Birinci derece akrabasında diyabet tanısı
    - Yüksek riskli etnik gruba mensup olma
    - Kardiyovasküler hastalık öyküsü
    - Hipertansiyon (Kan basıncının ≥140/90 mmHg olması veya hipertansiyon için tedavi görme)
    - HDL kolesterol 250 mg/dL (2,82 mmol/L) olması

- Polikistik over sendromu tanılı kadınlar
- Fiziksel inaktivite
- İnsülin direnci ile ilişkilendirilen diğer klinik durumlar (örn: ciddi obezite, akantozis nigrigans vb)

2. Prediyabetli hastalar yıllık test edilmelidir.
3. Daha önce gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlar hayat boyu 3 yılda bir test edilmelidir.
4. HIV tanılı hastalar antiretroviral tedavi başlanmadan önce taranmalıdır.

2.1.8. Komplikasyonlar

2.1.8.1. Akut Komplikasyonlar

2.1.8.1.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi DM hastaların günlük hayatlarını yakından etkileyen ve çok ciddi etkilere sebep olabilen bir akut komplikasyondur. İyatrojenik hipoglisemi DM'li hastalarda hipogliseminin en sık sebebidir. İnsülin ve insülin stimulasyonu yolu ile etki eden ilaçlar (örn: sülfanilüreler) kullanan hastalarda iyatrojenik hipoglisemi sık görülmektedir. İntensif tedavi alan ve düşük HbA1c seviyelerine sahip tip 1 DM hastalarında hipoglisemi daha sık görülmektedir ve hipoglisemi hem tip 1 hem tip 2 DM'li hastalarda tedaviyi kısıtlayıcı en önemli faktördür. (41).

2.1.8.1.2. Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum DM'nin mortalitesi yüksek, en ciddi akut komplikasyonlarıdır. DKA, ketoasidoz ve hiperglisemi ile karakterize edilirken, HHD'de genellikle daha şiddetli hiperglisemi görülür, ancak ketoasidoz yoktur. DKA, genç hastalarda (<65 yaş) daha sık görülürken, HHD en sık 65 yaşından büyük hastalarda daha sık görülür (42). DKA, karakteristik olarak tip 1 DM ile ilişkilidir, tip 1 DM vakalarının %20-25'i DKA

tablosu ile başvurarak tanı alır. Her iki durumda enfeksiyonlar, insülin tedavisinin kesilmesi veya yetersiz olması en yaygın nedenlerdir. (43).

HHD, DKA'dan idrar ve kanda keton görülmemesi ve plazma glukoz seviyesinin çok yüksek olması ile ayrılır. Hiperglisemi ve hiperosmolalite, DKA veya HHD'li hastalarda iki ana laboratuvar bulgusudur. DKA laboratuvar bulguları, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz (kan pH ≤7,3), orta/ağır derecede ketonemi (≥3mmol/L) ve ketonüri (≥2+), plazma glukozu >250 mg/dL ve serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤15 mEq/L'dir. HHD'de ise plazma glukozu >600 mg/dL ve osmolarite ≥320 mOsm/kg olması tanı için yeterlidir. Her iki durumda da tedavinin temelini hipergliseminin düzeltilmesi ve sıvı elektrolit dengesinin sağlanması oluşturur (44).

2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar

2.1.8.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

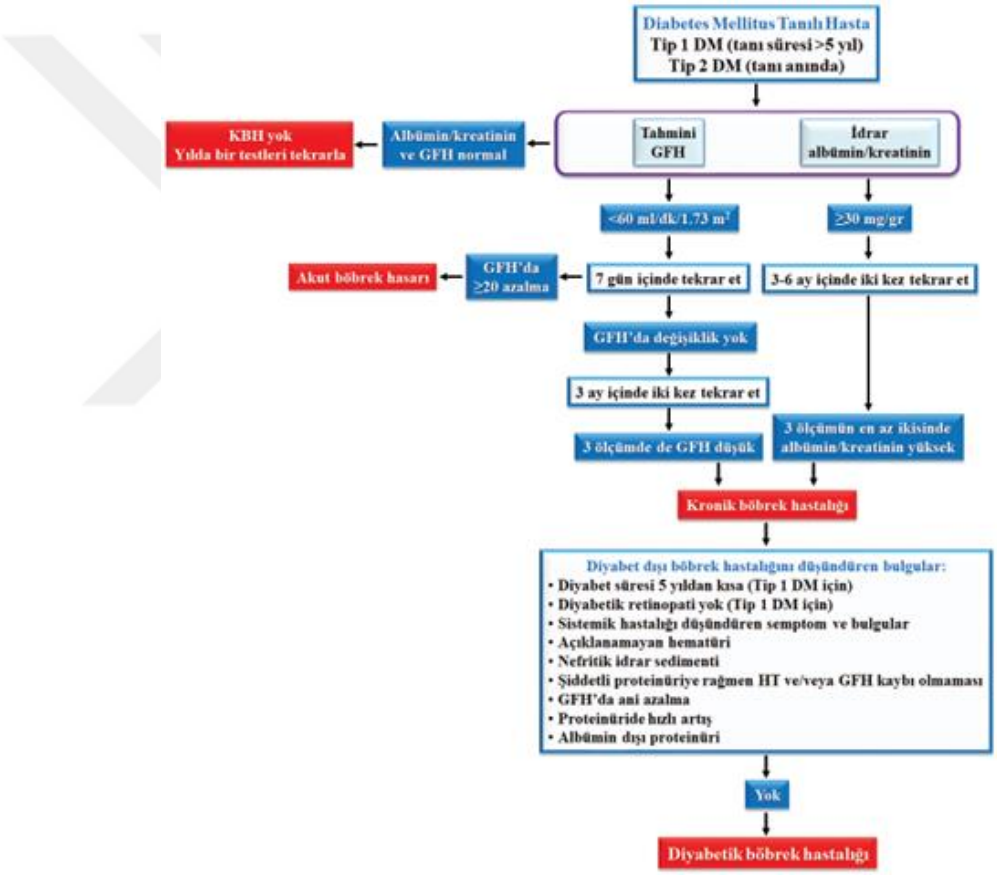
Retinopati

DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu retinopati olabilir. ABD'de her yıl 10.000 yeni görme kaybı vakasına neden olduğu bildirilmiştir. Hiperglisemi şiddeti ve süresi retinopati ve DM'nin diğer mikrovasküler komplikasyonlarını geliştirme riskini belirler. Tip 2 DM'lilerde tanının geç konmasından dolayı retinopati DM tanısı henüz konulmadan yıllar önce başlayabilir (45).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve büyüme hormonunun diyabetik retinopatinin gelişiminde önemli roller oynadıkları öne sürülmüştür. VEGF, hipoksiye yanıt olarak, diyabetik retinopatide artar. Düzenli kan şekeri regülasyonu komplikasyonun ilerlemesini yavaşlatabilir (46).

Nefropati

ABD'de kronik böbrek hastalığının önde gelen hatta en sık nedenidir. DM hastalarında 24 saatlik idrarda 500 mg üzeri protein bulunması DNP olarak tanımlanır. Bu evreden önce mikroalbüminüri evresi vardır. Mikroalbüminüri, 24 saatte 30-300 mg albümin atılımı olarak tanımlanır. Kan şekeri regülasyonu sağlanmazsa, mikroalbüminürisi olan diyabetik hastaların proteinüri ve DNP'ye ilerlemesi engellenemez. Hem tip 1 hem de tip 2 DM'de bu ilerleme görülebilir (47). DNP tanı algoritması şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Diyabetik böbrek hastalığı tanı algoritması

Tip 2 DM tanısı hastalığın başlangıcından yıllar sonra konulabildiğinden, tanı anında %7 kadarında mikroalbüminüri görülür. Avrupada Prospektif Komplikasyonlar Çalışmasında, 7 senelik sürede tip 1 DM hastaların mikroalbüminüri insidansı %12 oranında görülmüştür. Tip 2 DM hastalarda

mikroalbüminüri insidansı %2 oranında ve tanı konulduktan sonraki 10 yıllık prevalansın ise %25 oranında olduğu görülmüştür (47).

Glomerüler filtrasyon hızı ve albüminüriye göre kronik böbrek hastalığının prognozu Şekil 2'de gösterilmiştir.

				Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/gr <3 mg/mmol	30-300 mg/gr 3-30 mg/mmol	>300 mg/gr >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1.73 m²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 2. Glomerüler filtrasyon hızı ve albüminüriye göre kronik böbrek hastalığının prognozu

Diyabette böbrek tutulumu taraması (DNP veya mikroalbüminüri), 24 saatlik idrar toplanarak yapılabilir veya daha kolay bir yöntem olan spot idrar mikroalbümin düzeyi ölçümü ile gerçekleştirilebilir. (47).

DNP'de ilk tedavi diğer komplikasyonlarda olduğu gibi altta yatan sebep olan DM'de kan şekeri regülasyonunu sağlamaktır. DNP ile yüksek seyreden HbA1c seviyeleri arasında güçlü bir ilişki vardır. (48).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) Tip 2 DM'li kişilerde DNP ve kardiyovasküler komplikasyon gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Agresif kan glukoz regülasyonu ve antihipertansif tedavinin DNP'si olan hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. ACEİ ve ARB'lerin intraglomerüler basıncı düşürmesi sonucu kan basıncını düşürücü etkiler yapar. Bu etkilerinden bağımsız olarak renoprotektif etkilerinin olduğunu gösteren birçok çalışma

mevcuttur. Hem ACEİ'lerin hem de ARB'lerin mikroalbüminürili diyabetiklerde aşikar proteinüriye ilerleme riskini %70'e kadar azalttığı gösterilmiştir. ARB ve ACEİ'leri DNP'li hastalarda hipertansiyon hastalığı olmasa bile birinci basamak ilaç tedavisi olarak kabul edilmektedir (48).

Diyabetik Nefropati ve İnflamasyon

Bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve kronik inflamasyonun her ikisi de DM patogenezinde rol alır ve sonuç olarak DNP gelişir. Sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adhezyon molekülleri, nükleer faktörler, monositler, lenfositler ve makrofajlar gibi hücre ve molekülerin tümü DM komplikasyonlarının gelişmesinde önemli rol oynarlar (3).

Hiperglisemi geliştiğinde vücudumuzda yanıt olarak transkripsiyon faktörleri TGF-β gibi büyüme faktörlerini düzenler. kemokin c-c motif ligandı 2, fibronektin, osteopontin, dekorin, trombospondin, aldoz redüktaz ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 gibi tüm bu moleküller inflamsyonda rol oynar ve DM'de düzeyi artar (3).

Nöropati

ADA, diyabetik nöropatiyi DM'li kişilerde diğer nedenler hariç tutulduktan sonra periferik sinir disfonksiyonunun semptom ve/veya bulgularının varlığı olarak tanımlamaktadır. Diyabetik nöropati, DM'nin tüm mikrovasküler komplikasyonu gibi hiperglisemi şiddeti ve süresinden etkilenir. Bazı hastalarda komplikasyonları geliştirme eğilimleri genetik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterir (49).

Hipergliseminin periferik sinirlere verdiği hasarın kesin nedeni bilinmemektedir, ancak muhtemelen oksidatif stres ve poliol birikimi mekanizmalarının etkili olduğu düşünülmektedir. DM'de periferik nöropati, otonomik, fokal/multifokal ve duyusal olarak birkaç farklı türde ortaya çıkabilir. Ayak ülseri sonrası ampütasyonların %80'inden fazlası diyabetik nöropatiden kaynaklanır. (49).

DM’de en sık görülen nöropati şekli kronik sensorimotor distal simetrik polinöropatidir. Hastalar basit bir uyuşma şikâyeti olabileceği gibi yanma, ağrı, karıncalanma hissedebilirler. Elektromyografi gibi periferik duyu testlerinde birden fazla anormallik olması %87 oranında periferik nöropatiyi tespit etmede duyarlıdır. Ayrıca tipik ayak bileği refleks kaybı yaşanabilir (49).

2.1.8.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

DM, koroner arter hastalığı (KAH) riskinin artmasıyla ilişkilidir. Önceden miyokardiyal enfarktüs (MI) öyküsü olmayan hastalarda, 7 yıllık MI riski, diyabetikler için diyabetik olmayanlara göre sırasıyla% 20,2 ve% 3,5'tir. Benzer şekilde, MI öyküsü olan hastalarda 7 yıllık MI riski diyabetikler ve diyabetik olmayanlar için %45,0 ve %18,8’dir (50).

Tip 2 DM’de KAH riskini azaltmak için glisemik kontrol sağlanması yanında, multifaktöryel yaklaşım tarzı (yaşam tarzı değişimi, lipid ve KB kontrolü ve anti-agregan kullanımı, ayrıca sigara gibi zararlı etkenlerden uzak durulması) benimsenmelidir (51).

Periferik arter hastalığı (PAD), DM’li hastalarda yaygın bir makrovasküler komplikasyondur. (52). PAD teşhisi konan hastalarda iskemik ülserasyon gelişme riski, DM’lilerde 3 kat daha yüksek bir olasılıkla 10 yılda % 20'den fazla artmıştır. Ayrıca hastaların %30'unda takip sırasında iskemik istirahat ağrısı olduğu tespit edildi ve DM riski, 1.8 kat arttırmıştır (53).

Bozulmuş glukoz metabolizması, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık (KVH) 'da önemli bir rol oynar. Kümülatif veriler, yüksek plazma glukoz düzeyinin, DM’nin varlığından bağımsız olarak KVH için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. (54).

2.1.9. Tedavi

DM'de hedef, kan glukoz seviyesini normal düzeylerde tutmaktır. Tedavi ile ilgili yayımlanan ulusal ve uluslararası tüm kılavuzlarda; hastaların yaşam tarzı değişiklikleri, kilo vermeleri, egzersiz yapmaları, dengeli beslenmelerinin yanında gerekli durumlarda uygun dozda OAD ilaç ve/veya insülin tedavileri almaları vurgulanmaktadır. Ülkemizde kullanılan OAD ilaçlar; sülfanilüreler, glinidler, biguanidler, tiyazolidindionlar, alfa glukozidaz enzim inhibitörleri, dipeptidil peptidaz enzim inhibitörleri, SGLT-2 inhibitörleri, GLP1 agonistleridir. İnsülinler ise; Kısa etkili insülin (Regüler human insülin), Hızlı etkili insülinler (Lispro insülin, Aspart insülin, Glulisin insülin), Orta etkili insülin (NPH insülin), Uzun etkili insülinler (Detemir insülin, Glargine (U100), Glargine (U300)) şeklindedir.

Eşlik eden böbrek, kalp, göz ve diyabetik ayak hastalığı gibi diğer sorunların tedavisinin de yürütülmesinin gerekliliği belirtilmektedir (15, 55, 56).

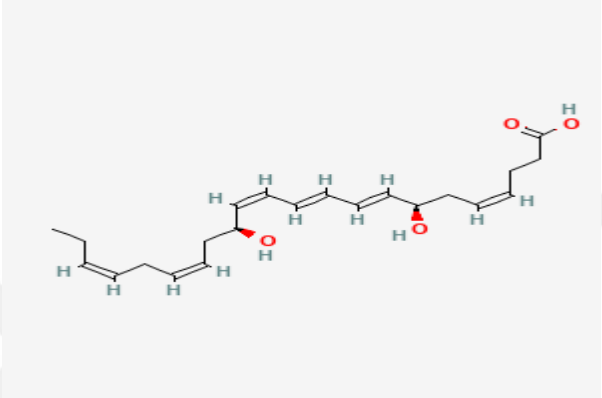
2.2. Maresinler

Eikazopentaenoik Asit (EPA) ve Dokosaheksaenoik Asit (DHA), omega-3 yağ asididir. İnflamasyonun şiddetinin azaltılmasında ve organizmanın sağlığının korunmasında rol alırlar (57). DHA'ten türetilen maresinler, inflamasyonun rezolüsyonunda rol oynayan makrofaj kaynaklı mediatörlerdir (58). Makrofajlar tarafından, DHA'in bir takım kimyasal reaksiyonlardan geçirilmesi sonucu maresin ailesinin üyeleri olan MaR1, MaR2 ve doku rejenerasyonu maresin konjugatı (MTCR) oluşturulur (59).

2.2.1. Maresin Biyosentezi

Tanımlanan ilk maresin, MaR1'dir. Makrofajlarda, moleküler oksijen ile oksijenlenen DHA, sonrasında 13- 14P-epoksi-maresine dönüştürülerek 14-hidroperoksinin ara 27 ürününün epoksidayonu ile sentezlenir. Bu ara ürünün stereokimyası 13S, 14S-epoksidokoza-4Z, 7Z, 9E, 11E, 16Z, 19Z-hekzaenoik asittir (58). Bu ara ürün, daha sonra 7. Karbondan asit katalizör ve nükleofilik su

reaksiyonu ile hidrolize olur. Bu pozisyonda hidroksil grubunun oluşması ve çift bağın yeniden şekillenmesiyle biyoaktif, MaR1 (7,14-dihidroksidokoza 4Z,8Z,10,12,16Z,19Z-hekzaenoik asit) sentezi tamamlanmış olur (60). Ayrıca, 13S,14S-epoksi-maresin ara maddesi, çözünür epoksit hidrolaz (EH) aracılığıyla, sonrasında makrofajlar tarafından MaR2 gibi ek biyoaktif ürünlere dönüştürülür (61). MaR1'in moleküler yapısı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. MaR1'in moleküler yapısı

2.2.2. Maresin Fizyolojisi

İnflamasyonun rezolüsyonu aktif bir süreçtir. Bu süreçte spesifik prorezolütuar mediyatörler(SPM) görev yapmaktadır. Maresinler makrofajlar tarafından sentezlenirler. Makrofajlar M1 reviyonu ile proinflamutuvar özellik, M2 revizyonu ile de anti_inflamatuar özellik gösterir. MaR'ler ise makrofajların M2 revizyonunda pay sahibi olduğu belirlenmiştir (62).

MaR'ler inflamasyonun rezolüsyonunu sağlamak amacı ile IL-1, IL-6 ve TNFα gibi inflamatuar sitokin seviyesini azaltırlar (59). M2 makrofaj fenotip değişimine katkı sunarlar. İnflamasyonun rezolüsyonunun sağlanması M1/ M2 fenotip dengesine bağlıdır (63). MaR'ler ıntraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) seviyesini azaltarak nötrofil klirensine etki eder (64).

2.2.3. Maresinlerin İnflamasyondaki Rolü

Bu potent lökosit agonist seviyesi kendini sınırlayan inflamatuar cevabın sonraki aşamalarında düşer (65). Diğer sinyallerin doku tamiri ve yenilenmesini sağlamak için lökosit yanıtlarını düzenlediği olasıdır. İnflamasyondaki kimyasal sinyallerin temel rolleri göz önüne alındığında, kendi kendini çözen inflamayonlarda, bu yeni mediatörlerin immün sistemi baskılamadan doku yenilenmesini ve tamirini düzenleyebildiği ortaya çıktı (66). MaR1 güçlü bir prorezolüsyon ve doku rejenerasyonu aktivitesi sergiler. Ek olarak, MaR1 kolit ve akut respiratuar distress sendromunun fare modelinde inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı izlenmiştir (64, 67).

2.2.4. Maresinler ve Diyabetes Mellitus

MaR1 gibi anti-inflamatuar lipid mediatörleri adipoz dokuda etki göstererek insülin direncinin kötüleşmesini ve adipokin sekresyonunu engelleyerek diyabetik retinopatinin kötüleşmesini önler (68).

MaR1 ile tedavi edilen diyetle indüklenen obez farelerde TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerde azalma görülmüştür (69). MaR1'in makrofajların onarım işlevini geliştirdiği ve ayrıca diyabetik yara onarım yeteneğini desteklemektedir (70)

DNP'de inflamasyon ve fibrozis de önemli patolojilerdir. Fare DNP modelinde, MaR1 DNP'nin gelişiminden sorumlu olan ROS, NLPR3, kaspaz-1 ve IL-1β ekspresyonunu azaltarak glomerüler mezanjiyal hücreler üzerinde koruyucu bir etki gösterdiği görülmüştür (5).

2.2.5. Maresinlerin Klinik Uygulamaları

MaR1 yapılan bir çalışmada ultraviyole B ışınlarının cilt üzerine olan güneş yanığı ve cilt ödemini engellediği bulunmuştur. MaR-1 TNF-α ve IL-1β düzeyeni azalttığı belirlenmiştir. Bu azalmanın ise keratinosit apoptozunu engellediği, nötrofil

sayısını azalttığı, metalloproteinaz-9 (MMP-9) aktivitesini engellediği tespit edilmiştir (71).

Akut akciğer hasarı (ALI) nötrofillerin aktif görev alığı inflamasyon durumudur. Farelerle yapılan bir çalışmada lipopolisakkarit ile indüklenen ALI' de tedavide intravenöz kullanılan MaR-1 ile akciğer hasarının azaldığı ve inflamasyonun gerilediği belirlenmiştir (72).

M1 ve M2 Organik tozlarla özellikle tarım ve hayvancılıkla uğraşan insanlarda akciğer hasarına neden olmaktadır. Bronş epitel hücreleri bu inflamasyondan sorumludur. MaR-1 invitro olarak yapılan bir çalışmada organik toza bağlı bronş epitel hücresinden salınan sitokinleri azalttığı bildirilmiştir (73).

Omurilik yaralanması sonrası gelişen inflamasyon fonksiyonelliğin tekrar kazanılmasını engeller. Yaralanma sonrasında aktif kullanılan etkin bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Ekzojen yolla uygulanan MaR-1 ise lökomotor iyileşmeye olumlu yönde etki ettiği gösterilmiştir (74).

Yapılan bir çalışmada periodantal bağ doku hücrelerinin sağ kalımlarının MaR1 ile olan ilişkisi incelenmiştir. MaR1 hücre periodantal bağ doku otofajisini düzenlediği IL-1, IL-6 üretimini azalttığı belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında periodontit tedavisinde MaR1 'in yeni bir seçenek olacağı düşünülmüştür (75).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) hiperlipidemi, DM ile ilişkili bir durumdur. MaR1 ise adenozin monofosfat aktive protein kinaz (AMPK) aracılığı ile sarkoendoplazmik retikulum ca+2 bağımlı atpaz aktivitesi (SERCA2) aktivasyonu sayesinde lipit birikimi üzerine baskılayıcı etkiye sahiptir. Bu mekanizma MaR1'in NAFLD üzerine tedavide kullanılabilirliğini düşündürmektedir (76).

Akciğerde emboli, kardiyak arrest sonrası resüsitasyon ile birlikte inflamatuar hücre aktivasyonu ve damar membran geçirgenlik artışı ile birlikte iskemi reperfüzyon hasarı gelişmektedir. Oksidatif, antioksidatif stres arasındaki oranın

oksidatif tarafa kayması başlıca mekanizma olarak gösterilmektedir. MaR-1 antioksidatif enzimlerin sentezini artırmaktadır (77).

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Ekim 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında, Üniversitemiz İç Hastalıkları Nefroloji ve Endokrinoloji Bilim Dalına başvuran DNP olan ve olmayan DM tanılı hastalar arasında prospektif olarak yapıldı. Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyeti olan sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

Diyabetes mellitus tanısı olan, aydınlatılmış onam formunu imzalayarak çalışmaya dahil edilmeyi kabul eden 18 yaş ve yukarısında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaşın altında, malignitesi ve transplantasyon öyküsü, aktif enfeksiyonu ve immünolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun demografik verileri (yaş cinsiyet), kan kreatinin, albümin, total protein, BUN, glukoz, ürik asit, HbA1c, spot idrar mikroprotein/kreatinin ve spot idrar mikroalbumin/kreatinin düzeyleri kayıt edildi.Bu laboratuvar sonuçlarına göre hastalar diyabetik nefropatisi olan, olmayan ve kontrol grubu olarak üçe ayrıldı. Her üç gruptan ikişer tüp kan örneği alındı. IL-6 ve s-CRP kan örneği alınır alınmaz Tıbbi Biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter AU5800 cihazında s-CRP ve Snibe X3 Maglomi cihazında IL-6 çalışıldı. Kan örneği alındıktan sonra 30 dakika içinde 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, serum kısmı ependorf tüplerine aktarıldı ve -80 °C'de saklanıldı. Saklanan kan örneklerinden MaR1 düzeyi çalışıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile, ölçümsel veriler ise ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile gösterildi. Normal dağılım göstermeyen gruplarda üç grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını test etmek amacıyla Kruskal-Wallis-h testi kullanıldı. Normal dağılım sergileyen gruplarda bağımsız grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını test edilmesinde One-Way ANOVA yöntemi istatsitiksel analiz olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edildi.

Çok gözlü tablolarda p değerinde Bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. Tüm analizler SPSS 20 programı ile gerçekleştirilmiştir

Çalışmamızın yapılabilmesi için ilgili etik kurul izni Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.06.2022 tarihli ve 5 no'lu oturumunun 43 no'lu kararı ile alınmıştır. Çalışmada kullanılan MaR1, IL-6, s-CRP düzeyi kan kitleri Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nce 11319 no'lu proje kapsamında temin edilmiştir

4. BULGULAR

Çalışmamıza 40 diyabetik nefropatisi olan, 40 diyabetes mellitus tanısı olup diyabetik nefropatisi olmayan ve her hangi bir hastalığı olmayan 40 kişi olmak üzere toplam 120 kişi dahil edilmiştir. Çalışma grubunun median yaşı 51,0 (min 19-max 72) 54'ü kadın (% 45) 66'sı erkekti (% 55).

Tüm gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde: kontrol grubunun yarısı kadın yarısı erkek ve median (min-max) yaş 41 (19-63), nefropatisi olmayan grubun 17'si kadın (% 42,5) 23'ü erkek (% 57,5) ve median (min-max) yaş 53 (29-66), nefropatisi grubun 17'si kadın (% 42,5) 23'ü erkek (% 57,5) ve median (min-max) yaş 58 (35-72) olarak bulundu. Çalışmaya katılan grupların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmadaki Hastaların Demografik Verileri

		n (%)
Grup	Kontrol	40 (33,33)
	DNP+	40 (33,33)
	DNP-	40 (33,33)
Yaş	*Ortalama ± Standard sapma*	50,2 ± 12
	Median (Minimum-Maksimum)	51,0 (19,0-72,0)
Cinsiyet	Erkek	66 (55,0)
	Kadın	54 (45,0)

(Veriler n=sayı, %=yüzde, ortalama±standart sapma ve median (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.

Her bir grup için çalışılan parametrelerin frekans analizleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir (tablo 2 Tablo 3 Tablo 4)

Tablo 2. Çalışmaya katılan kontrol grubunda çalışılan parametrelerin frekans analizi

Faktörler	*Anlamlılık*	*Ortanca*	*Standart Hata*	*Çarpıklık*	*Basıklık*	*Min. Değer*	*Max. Değer*
Kre (mg/dl)	,7435	,7000	,16257	,533	-,544	,49	1,08
Albümin (g/dl)	4,2835	4,3250	,25020	-,307	-,941	3,74	4,67
T.pro (g/dl)	7,1343	7,0950	,44974	,272	1,918	5,96	8,48
BUN (mg/dl)	13,0080	12,4500	3,40117	,350	-,729	6,00	20,15
Glukoz	87,9750	86,5000	9,63564	,242	-,687	72,00	109,00
Ürik asit (mg/dl)	4,4925	4,4000	1,22210	-,715	1,658	,50	6,80
HbA1c (%)	5,1575	5,2000	,37409	-,301	-,924	4,40	5,70
IL-6 (pg/dl)	2,9278	,5000	6,97720	4,647	24,435	,50	41,30
s-CRP (mg/L)	8,3970	1,9750	20,47786	3,918	16,584	,06	110,00
Mp/Kre (g/gün)	,0845	,0800	,03734	,725	,176	,03	,19
M.Alb/Kre (g/gün)	,006080	,005000	,0058186	2,479	7,432	,0002	,0300
MaR1 (pg/ml)	635,7173	628,7050	93,21579	,674	,700	476,00	900,81

Kre:kreatinin, T. Pro:total protein, BUN:kan üre azotu HbA1c:glikozile hemoglobin, IL-6:interlökin-6, s-CRP: sensitif c-reaktif protein, mp/kre:spot idrarda mikroprotein kreatinin oranı, m.alb/kre: spot idrarda mikroalbümin kreatinin oranı

Tablo 3. Çalışmaya katılan nefropatisi olan grupta çalışılan parametrelerin frekans analizi

Faktörler	*Anlamlılık*	*Ortanca*	*Standart Hata*	*Çarpıklık*	*Basıklık*	*Min. Değer*	*Max. Değer*
Kre (mg/dl)	1,1395	,9750	,65806	3,033	12,764	,31	4,27
Albümin (g/dl)	3,6950	3,7100	,54003	-,253	-,628	2,44	4,64
T.pro (g/dl)	6,5682	6,4850	,76289	-,152	-,329	4,89	8,01
BUN (mg/dl)	24,6645	19,0000	17,94268	2,357	6,609	8,80	98,10
Glukoz	267,3000	230,0000	150,59424	1,030	,741	66,00	670,00
Ürik asit (mg/dl)	5,6500	5,7000	2,06398	,280	-,047	1,80	10,80
HbA1c (%)	10,3775	9,7500	2,95943	,439	-,274	5,20	17,70
IL-6 (pg/dl)	18,4400	6,2200	49,24103	5,390	31,342	,50	305,40
s-CRP (mg/L)	23,2217	4,6300	64,05737	4,936	26,270	,27	380,03
Mp/Kre (g/gün)	1,3030	,5300	1,80761	2,805	8,889	,07	8,87
M.Alb/Kre (g/gün)	,629750	,17500	1,0205943	3,141	12,462	,0300	5,4600
MaR1 (pg/ml)	415,5600	423,045	70,06250	-,192	,058	257,53	581,04

Kre:kreatinin, T. Pro:total protein, BUN:kan üre azotu HbA1c:glikozile hemoglobin, IL-6:interlökin-6, s-CRP: sensitif c-reaktif protein, mp/kre:spot idrarda mikroprotein kreatinin oranı, m.alb/kre: spot idrarda mikroalbümin kreatinin oranı

Tablo 4. Çalışmaya katılan nefropatisi olmayan grupta çalışılan parametrelerin frekans analizi

Faktörler	*Anlamlılık*	*Ortanca*	*Standart Hata*	*Çarpıklık*	*Basıklık*	*Min. Değer*	*Max. Değer*
Kre (mg/dl)	,7820	,7500	,23825	1,202	1,967	,44	1,49
Albümin (g/dl)	4,2075	4,1850	,41617	,151	-,580	3,43	5,13
T.pro (g/dl)	6,7998	6,8950	,79958	-1,495	5,213	3,63	8,24
BUN (mg/dl)	14,7790	13,0900	8,14373	3,613	17,939	2,70	56,58
Glukoz	272,5500	263,0000	120,63464	1,194	2,731	107,00	704,00
Ürik asit (mg/dl)	4,0450	3,9500	1,24837	,497	,650	1,50	7,50
HbA1c (%)	10,9400	11,0500	2,37463	-,129	,163	5,30	16,60
IL-6 (pg/dl)	3,4280	2,3500	2,96220	1,593	2,220	,50	12,70
s-CRP (mg/L)	3,9888	2,6400	4,04311	2,881	11,183	,33	22,68
Mp/Kre (g/gün)	,0948	,0900	,03479	,559	-,031	,04	,19
M.Alb/Kre (g/gün)	,009300	,006000	,0064815	,830	-,859	,0010	,0200
MaR1 (pg/ml)	440,5798	454,4000	73,18962	-,491	-,474	259,11	545,06

Kre:kreatinin, T. Pro:total protein, BUN:kan üre azotu HbA1c:glikozile hemoglobin, IL-6:interlökin-6, s-CRP: sensitif c-reaktif protein, mp/kre:spot idrarda mikroprotein kreatinin oranı, m.alb/kre: spot idrarda mikroalbümin kreatinin oranı

MaR1 düzeyinin kontrol grubu ile nefropatisi olmayan ve nefropatisi olan grupları ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda diğer iki gruba göre anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Nefropatisi olan ve nefropatisi olmayan gruplar karşılaştırıldığında MaR1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,162$) (tablo 5).

Tablo 5. MaR1 düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör		*N*	*Ortalama*	*Stand. Sapma*	*F*	*p (Sig)*
MaR1	Kontrol G.	40	635,727	93,22	91,981	**,000****
	DNP+	40	415,560	70,06		
	DNP-	40	440,579	73,19		

Post Hoc (LSD Testi)

Karşılaştırma			**Ortalama Arası Fark**	**Anlamlılık**	**Fark**
MaR1	Kontrol	**DNP+**	**220,157**	**,000****	**1>2, 1>3**
		DNP-	**195,137**	**,000****	
	DNP +	**Kontrol**	**-220,157**	**,000****	
		DNP-	-25,019	,162	
	DNP -	**Kontrol**	**-195,137**	**,000****	
		DNP+	25,019	,162	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup; **<,001. MaR1 değeri için parametrik testlerden One Way Anova yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. Parametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar içerisinde olmasıdır (+3;-3).

Kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p<0,005). Yine nefropatisi olan ve nefropatisi olmayan gruplar arasında kreatinin düzeyi açısından anlamlı fark tespit edildi (p=0,001). Kreatinin düzeyi açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu ile nefropatisi olmayan grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,604) (Tablo 6).

Tablo 6. Kreatinin düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör	**Değişkenler**	**Karşılaştırma**	**Ortalama**	**Kruskal-Wallis**		**Bonferroni Düzeltmesi**	**Fark**
Kreatinin				X2	p	p	
	Kontrol G.	1 - 3	,743	20,585	,604	1,00	**2>1, 2>3**
	DNP+	**1 - 2**	1,139		**,000**	**,000**	
	DNP-	**3 - 2**	,782		**,000**	**,001**	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup Kreatinin değeri için nonparametrik testlerden Kruskal Wallis test yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. NonParametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar dışında olmasıdır (+3;-3).

DNP olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p<0,001). Nefropatisi olan grup ile nefropatisi olmayan grup karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,001). Albümin düzeyi açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu ile nefropatisi olmayan grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,419) (Tablo 7).

Tablo 7. Albümin düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör		***N***	***Ortalama***	***Stand. Sapma***	***F***	***p (Sig)***
Albümin	Kontrol G.	40	4,283	,25	23,312	**,000****
	DNP+	40	3,695	,54		
	DNP-	40	4,207	,42		

Post Hoc (LSD Testi)

Karşılaştırma			**Ortalama Arası Fark**	**Anlamlılık**	**Fark**
Albümin	Kontrol	**DNP+**	**,588**	**,000****	**1>2, 2<3**
		DNP-	,076	,419	
	DNP +	**Kontrol**	**-,588**	**,000****	
		DNP-	**-,512**	**,000****	
	DNP -	Kontrol	-,076	,419	
		DNP +	**,512**	**,000****	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup **<,001 Albümin değeri için parametrik testlerden One Way Anova yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. Parametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar içerisinde olmasıdır (+3;-3).

DNP olan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p<0,001). Nefropatisi olmayan grup ile kontrol grubu arasında total protein düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,334). Yine nefropatisi olan ve nefropatisi olmayan gruplar kendi arasında total protein düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (p=0,231) (Tablo 8).

Tablo 8. Total protein düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör		***N***	***Ortalama***	***Stand. Sapma***	***F***	***p (Sig)***
T. Protein	Kontrol G.	40	7,134	,44	6,826	**,002****
	DNP+	40	6,568	,76		
	DNP-	40	6,799	,79		

Post Hoc (LSD Testi)

Karşılaştırma			**Ortalama Arası Fark**	**Anlamlılık**	**Fark**
T. Protein	Kontrol	**DNP+**	**,566**	**,000****	**1>2**
		DNP-	,334	,062	
	DNP+	**Kontrol**	**-,566**	**,000****	
		DNP-	-,231	**,**386	
	DNP-	Kontrol	-,334	,062	
		DNP+	,231	**,**386	

1= Kontrol Grubu. ; 2= DNP olan grup; 3= DNP olmayan grup **<,001 T.protein:total protein. Total Protein değeri için parametrik testlerden One Way Anova yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. Parametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar içerisinde olmasıdır (+3;-3).

Çalışmamızda tüm gruplar için BUN düzeyi bakılmıştır. BUN değeri açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile nefropatisi olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0,001). Nefopatisi olan ve nefropatisi olmayan grup BUN düzeyi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,001). Ancak kontrol grubu ile nefropatisi olmayan grup arasında BUN düzeyi açısından istatistiksel bir fark tespit edilmedi (p=0,346) (Tablo 9).

Tablo 9. BUN düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör	Değişkenler	Karşılaştırma	Ortalama	Kruskal-Wallis		Bonferroni Düzeltmesi	Fark
				X2	p	p	
BUN	Kontrol G.	1 - 3	13,008	24,184	,346	1,00	**2>1, 2>3**
	DNP+	**1 - 2**	24,664		**,000**	**,000**	
	DNP-	**3 - 2**	14,779		**,000**	**,001**	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup **<,001 BUN:kan üre azotu. BUN değeri için nonparametrik testlerden Kruskal Wallis test yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. NonParametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar dışında olmasıdır (+3;-3).

Kontrol grubu ile nefropatisi olmayan ve nefropatisi olan grup arasında glukoz düzeyi açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (her ikisi için p<0,001). Nefropatisi olan grup ile nefropatisi olmayan grup arasında glukoz düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,984) (Tablo 10).

Tablo 10. Glukoz düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör		***N***	***Ortalama***	***Stand. Sapma***	***F***	***p (Sig)***
Glukoz	Kontrol G.	40	87,975	1,523	35,501	**,000****
	DNP+	40	267,300	23,811		
	DNP-	40	272,550	19,074		

Post Hoc (LSD Testi)

Karşılaştırma			Ortalama Arası Fark	Anlamlılık	Fark
Glukoz	Kontrol	**DNP +**	**-179,325**	**,000****	**2>1, 3<1,**
		DNP -	**-184,575**	,000**	
	DNP +	**Kontrol**	**179,325**	**,000****	
		DNP -	-5,250	**,**984	
	DNP -	**Kontrol**	**184,575**	**,000****	
		DNP +	5,250	**,**984	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup **<,001 Glukoz değeri için parametrik testlerden One Way Anova yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. Parametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar içerisinde olmasıdır (+3;-3).

DNP olmayan ve nefropatisi olan gruplar ile kontrol grubu arasında HbA1c açısından anlamlı fark saptanırken (her ikisi için p<0,001); diyabeyik nefropatisi olan ve nefropatisi olmayan grup arasında HbA1c değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,618) (Tablo 11).

Tablo 11. HbA1c düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör		***N***	***Ortalama***	***Stand. Sapma***	***F***	***p (Sig)***
HbA1c	Kontrol G.	40	5,157	,374		**,000****
	DNP +	40	10,377	,2,959		
	DNP -	40	10,940	3,376		

Post Hoc (LSD Testi)				
Karşılaştırma		**Ortalama Arası Fark**	**Anlamlılık**	**Fark**
HbA1c	**Kontrol**	**DNP+**	**-5,220**	**,000****	**1<2, 1<3**
		DNP-	**-5,782**	**,000****	
	DNP+	**Kontrol**	**5,220**	**,000****	
		DNP-	-,562	,618	
	DNP-	**Kontrol**	**5,782**	**,000****	
		DNP+	,562	,618	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup **<,001 HbA1c:glikozile hemoglobin. HbA1c değeri için parametrik testlerden One Way Anova yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. Parametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar içerisinde olmasıdır (+3;-3).

Ürik asit düzeyi açısından bakıldığında DNP olan grup ile kontrol grubu ve nefropatisi olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (her ikisi için p<0,001). Ancak kontrol grubu ile nefropatisi olmayan grup arasında ürik asit açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,447) (Tablo 12).

Tablo 12. Ürik asit düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör		*N*	*Ortalama*	*Stand. Sapma*	*F*	*p (Sig)*
Ürik asit	Kontrol G.	40	4,492	1,222	11,258	**,000****
	DNP+	40	5,650	2,063		
	DNP-	40	4,045	1,248		

Post Hoc (LSD Testi)

Karşılaştırma			**Ortalama Arası Fark**	**Anlamlılık**	**Fark**
Ürik asit	**Kontrol**	**DNP+**	**-1,157**	**,009****	**2>1, 2>3**
		DNP-	,447	,243	
	DNP +	**Kontrol**	**1,157**	**,009****	
		DNP-	**1,605**	**,000****	
	DNP -	Kontrol	-,447	,243	
		DNP+	**-1,605**	**,000****	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup **<,001 Ürik asit değeri için parametrik testlerden One Way Anova yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. Parametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar içerisinde olmasıdır (+3;-3).

IL-6 düzeyi açısından tüm gruplar arasında birbiri ile ayrı ayrı kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile nefropatisi olmayan grup IL-6 düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu (p=0,02). Kontrol grubu ile nefropatisi olan grup IL-6 düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu (p<0,001). Nefropatisi olmayan grup ile nefropatisi olan grup arasında da IL-6 düzeyi için anlamlı istatistiksel fark tespit edildi (p=0,034) (Tablo 13).

Tablo 13. IL-6 düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör	Değişkenler	Karşılaştırma	Ortalama	Kruskal-Wallis		Bonferroni Düzeltmesi	Fark
IL-6				X2	p	p	
	Kontrol G.	**1 - 3**	2,927	34,855	**,001**	**,002**	**1>2, 1<3, 2>3**
	DNP+	**1 - 2**	18,440		**,000**	**,000**	
	DNP-	**3 - 2**	3,428		**,011**	**,034**	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup **<,001 IL-6:interlökin-6. İl.-6 değeri için nonparametrik testlerden Kruskal Wallis test yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. NonParametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar dışında olmasıdır (+3;-3).

Çalışmaya katılan tüm gruplarda s-CRP bakılmıştır. Kontrol grubu ile nefropatisi olan grup karşılaştırıldığında s-CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,002). Kontrol grubu ile nefropatisi olmayan grup s-CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmedi (p=0,738). Yine nefropatisi olmayan grup ile nefropatisi olan grup arasında s-CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmedi (p=0,158) (Tablo 14).

Tablo 14. s-CRP düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör	Değişkenler	Karşılaştırma	Ortalama	Kruskal-Wallis		Bonferroni Düzeltmesi	Fark
s-CRP				X2	p	p	
	Kontrol G.	1 - 3	8,397	9,791	,246	,738	**1<2**
	DNP+	**1 - 2**	23,221		**,002**	**,006**	
	DNP-	3 - 2	3,948		,053	,158	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup **<,001, s-CRP:sensitif c-reaktif protein. s-CRP değeri için nonparametrik testlerden Kruskal Wallis test yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. NonParametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar dışında olmasıdır (+3;-3).

Kontrol grubu ile nefropatisi olan grup arasında ve nefropatisi olmayan grup ile nefropatisi olan grup arasında Mp/Kre oranı açısından anlamlı farklar tespit edildi (her ikisi için p<0,001). Ancak kontrol grubu ile nefropatisi olmayan grup arasında Mp/Kre oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,981) (Tablo 15).

Tablo 15. Mp/Kre düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör	Değişkenler	Karşılaştırma	Ortalama	Kruskal-Wallis		Bonferroni Düzeltmesi	Fark
Mp/Kre				X2	p	p	
	Kontrol G.	1 - 3	,084	71,231	,327	,981	**1<2, 3<2**
	DNP+	**1 - 2**	1,303		**,000**	**,000**	
	DNP-	**3 - 2**	,0948		**,000**	**,000**	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup **<,001, mp/kre:spot idrarda mikroprotein kreatinin oranı. Mp/kre değeri için nonparametrik testlerden Kruskal Wallis test yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. NonParametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar dışında olmasıdır (+3;-3).

Kontrol grubu ile nefropatisi olan grup arasında ve nefropatisi olmayan grup ile nefropatisi olan grup arasında M.Alb/Kre oranı açısından anlamlı farklar tespit edildi (her ikisi için p<0,001). Ancak kontrol grubu ile nefropatisi grup arasında Mp/Kre oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,243) (Tablo 16).

Tablo 16. M.Alb/Kre düzeyi açısından grupların karşılaştırılması

Faktör	Değişkenler	Karşılaştırma	Ortalama	Kruskal-Wallis		Bonferroni Düzeltmesi	Fark
M.Alb/Kre				X2	p	p	
	Kontrol G.	1 - 3	,009	82,560	,081	,243	**1<2, 3<2**
	DNP+	**1 - 2**	,629		**,000**	**,000**	
	DNP-	**3 - 2**	,006		**,000**	**,000**	

1=Kontrol Grubu. ; 2=DNP olan grup; 3=DNP olmayan grup **<,001, m.alb/kre:spot idrarda mikroalbümin kreatinin oranı. M. Alb/kre değeri için nonparametrik testlerden Kruskal Wallis test yöntemi kullanılarak gruplar arası farklılık olup olmadığı belirlenmiştir. NonParametrik test yapılmasının nedeni normal dağılımı belirleyen çarpıklık ve basıklık değerlerinin normallik için istenilen sınırlar dışında olmasıdır (+3;-3).

5. TARTIŞMA

DNP, DM'nin önemli bir mikrovasküler komplikasyonudur. Şimdiye kadar kesin bir tedavisi olmayan son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir. Diyabetik hastalarda %50'ye varan oranlarda görülür. Diyaliz veya böbrek nakli ile tedavi gerektirir ve önemli ölçüde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Diyabetik nefropati klinik bir sendromdur. Kalıcı albüminüri ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir düşüş ile karakterize bir durumdur.

DNP'nin patofizyolojisinde metabolik ve hemodinamik değişiklikler, oksidatif stres ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabetik nefropatinin inflamatuvar bir süreç olduğu gösterilmiştir. Shi Tang ve arkadaşlarının (5) 2017' de yaptıkları çalışmada; kültür ortamında kontrol grubuyla beraber farklı konsantrasyonlarda hiperglisemik ortam oluşturulmuştur. Her grup için üç farklı konsantrasyonda MaR1 ile muameleye tabi tutulan çalışmada hiperglisemik grupta NLRP3, kaspaz-1, prokaspaz-1, IL-1β gibi inflamatuar moleküllerin ekspresyonunun artığı ancak MaR1 ile muamele edildikten sonra inflamatuvar moleküllerin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Xinyue Li ve arkadaşları tarafından (78) 2022' de 36 tip-2 DM, 24 DNP'li hastada, 44 kontrol grubunda MaR1 düzeyi çalışılmıştır Bu çalışmada anti-inflamatuvar bir molekül olan MaR1'in koruyucu etkisi ve klinik önemi tespit edilmeye çalışılmıştır. MaR1 düzeyi 3 farklı grupta bakılan çalışmada; kontrol grubuna göre nefropatisi olmayan ve nefropatisi olan gruplarda MaR1 düzeyinin daha düşük olduğu, en düşük MaR1 düzeyinin ise nefropatili hasta grubunda olduğu bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir İnsan çalışmalarında MaR1 için tespit edilen bu bulgulardan sonra aynı çalışmada hiperglisemik fare modelleri üzerine de çalışılmıştır. Fare modellerinde MaR1 enjeksiyonu sonrası hipergliseminin etkisinde ve dolayısıyla diyabetik nefropatinin ilerlemesinde ve şiddetinde hafifleme olduğu tespit edilmiştir.

Xinyue Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile çalışmamızda elde edilen sonuçlar diyabetik hasta grupları açısından korelasyon göstermiş olup MaR1 düzeyi kontrol grubunda nefropatisi olmayan ve nefropatisi olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. Ancak çalışmamızda nefropatisi olan ve nefropatisi olmayan hasta grupları arasında MaR1 düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilememiştir . Çalışmamızda MaR1'in her iki hasta grubunda farklı bulunamamasının sebebi; hasta gruplarının hiperglisemi düzeylerinde hasta grupları arasında fark olmaması şeklinde düşünülmüştür.

Sandra Rayego-Mateos ve arkadaşlarının (79), DNP ve inflamasyon ilişkisinin araştırıldığı ve 2020' de yaptıkları çalışmada bir çok adezyon molekülü, kemokin, sitokin, büyüme faktörünün diyabetik nefropati gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Bir sitokin olan IL-6 da bu sitokinlerden bir tanesi olup nefropatili hastalarda IL-6 düzeyinin arttığı ve IL-6 inhibitörlerinin ise albüminüriyi, inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı dolayısıyla diyabetik nefropatinin ilerleme hızının yavaşlattığı vurgulanmaktadır.

Guan-Wen Liu ve arkadaşlarının (80) 2022' de tip 2 DM tanılı hastalarda İGF-1, IL-6 ve idrar albümin/kreatinin korelasyon analizini yaptıkları çalışmalarında IL-6 düzeyi; kontrol grubunda ortalama 1,64 pg/ml, nefropatisi olmayan grupta ortalama 2,68 pg/ml ve nefropatisi olan grupta ortalama 5 pg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kontrol grubunda IL-6 düzeyi ortalama 2,927 pg/ml, nefropatisi olmayan grupta IL-6 düzeyi ortalama 3,428 pg/ml ve nefropati olan grupta IL-6 düzeyi ortalama 18,440 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Temel olarak Guan-Wen Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile çalışmamız IL-6 açısından birbiriyle korele olmakla beraber ortalama değerler açısından bizim çalışmamızda daha yüksek veriler elde edilmiştir. En yüksek değerler her iki çalışmada da diyabetik nefropatili hasta grubunda yer almaktadır. Çalışmamızda IL-6 düzeyinin Guan-Wen Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadan daha yüksek bulunmasının sebebi olarak; çalışmamızda yer alan hastaların hem ortalama HbA1c hem de ortalama plazma glukoz düzeyinin daha yüksek olması olarak düşünülmektedir. Hipergliseminin şiddeti ve süresi de bu farktan sorumlu olabilir.

s-CRP ile DNP ilişkisinin incelendiği 2019 yılında Satyesh K. Sinha ve arkadaşlarının(81) yapmış olduğu çalışmada, nefropatisi olmayan grupta s-CRP düzeyi 2,36 mg/L, nefropatisi olan grupta ortalama s-CRP düzeyi 3,36 mg/L olarak bulunmuş. Bu çalışmada DNP'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda kontrol grubu s-CRP düzeyi ortalama 8,397 mg/L, nefropatisi olmayan grupta s-CRP düzeyi ortalama 3,948 mg/L ve nefropatisi olan grupta s-CRP düzeyi ortalama 23,221 mg/L olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre nefropatisi olan grupta s-CRP düzeyi anlamlı farklılık göstermekte olup Satyesh K. Sinha ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile korelasyon göstermektedir.

Aml E Abdou ve arkadaşlarının (82) 2022 yılında idrar IgG, serum CX3CL1 ve MİRNA-152-3p tip 2 DM'de nefropatinin belirleyicisi olarak değerlendirme yaptıkları çalışmalarında 20 kontrol grubu 20 nefropatisi olmayan ve 40 nefropatisi olan popülasyonda yapmış oldukları araştırmada HbA1c düzeyi; kontrol grubunda ortalama % 5,7, neropatisi olmayan grupta % 10,38 ve nefropatisi olan grupta ise % 11,64 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre nefropatisi olan grupta HbA1c değeri istatistiksel olarak anlamlı fark gösterirken nefropatisi olmayan grup ile nefropatisi olan grup arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir

Bizim çalışmamızda kontrol grubu için ortalama HbA1c düzeyi % 5,15, nefropatisi olmayan grupta ortalama HbA1c düzeyi % 10,94, nefropatisi olan grupta ise HbA1c düzeyi ortalama % 10,37 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız Aml E Abdou ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma ile benzerlik gösterirken nefropatisi olan grupta HbA1c düzeyi nefropati olmayan gruba göre düşük bulunmuştur. DNP'den bağımsız olarak hastaların tedavi uyumu, diyabet yaşı, hiperglisemiye maruziyet süresinde farklılıklar söz konusu olabilmektedir.

Glukoz düzeyi DM için tanı koydurucu olabilmektedir. Glukoz-trigliserit ilişkisi ve tip 2 DM'li hastalar üzerinde Li Liu ve arkadaşlarının (83) 2021 yılında Mısır'da yapmış olduğu kesitsel bir çalışmaya 450 DM tanısı olup nefropatisi olmayan katılımcı ve 232 nefropatisi olan katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan nefropatisi olmayan katılımcı grubunda açlık plazma glukozu ortalama 122,39 mg/ dl, nefropatisi olan katılımcı grubunda ortalama açlık glukozu 131,40 mg/dl olarak

tespit edilmiş. İki grup açlık plazma glukozu yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda hastaların başvuru anında plazma glukoz düzeyi ölçülmüş ve açlık tokluk açısından değerlendirilmemiştir. Kontrol grubunda plazma glukozu ortalama 87,97 mg/dl, DM tanısı olup DNP olmayan grupta plazma glukozu ortalama 272,55 mg/dl ve DNP olan grupta ise ortalama plazma glukozu 267,30 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda plazma glukoz değerleri gün içinde anlık bakıldığından Li Liu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu nedenle plazma glukozu açısından her hangi bir çalışmayla kolere olup olmadığını değerlendirmek uygun bulunmamıştır.

DNP üzerine çalışırken hem plazma albümini hem de idrar albümini önem arz etmektedir. Guan-Wen Liu(80) ve arkadaşlarının 2022 yılında Tip 2 diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda serum IGF-1 ve IL-6 ile idrar albümin/kreatinin oranının korelasyon analizini yaptıkları çalışmalarında plazma albümin düzeyi ve total protein de bakılmıştır. Mevcut çalışmada 20 katılımcı kontrol grubuna, 20 katılımcı nefropatisi olmayan gruba, 30 katılımcı nefropatinin mikroalbüminürik evresinde olan gruba ve 30 katılımcı nefropatinin makroalbüminürik evresinde olan gruba dahil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubunda albümin düzeyi ortalama 4.71 g/dl ve total protein düzeyi 6,99 g/dl, nefropatisi olmayan grupta ortalama albümin düzeyi 4,21 g/dl ve total protein düzeyi ortalama 6,89 g/dl bulunmuştur. Bu çalışmada diyabetik nefropatisi olan grup idrar albüminine göre mikroalbüminüri ve makroalbüminüri evrelerinde incelenmiştir. Mikroalbüminürik olan grupta albümin düzeyi ortalama 4,37 g/dl ve total protein düzeyi 7,1 g/dl ve makroalbüminürik olan grupta ortalama albümin düzeyi 4,25 g/dl ve total protein düzeyi ortalama 7 g/dl bulunmuş.

Çalışmamızda DNP olan grupta mikroalbüminüri ve makroalbüminüri ayrımına gidilmemiştir. Çalışmamıza katılan kontrol grubunda albümin düzeyi ortalama 4,28 g/dl ve total protein düzeyi ortalama 7,13 g/ dl, DM tanısı olup nefropatisi olmayan katılımcı grubunda ortalama albümin düzeyi 4,20 g/dl ve total protein düzeyi ortalama 6,79 gr/dl, nefropatisi olan katılımcı grubunda albümin düzeyi ortalama 3,69 ve total protein düzeyi 6,56 g/dl olarak tespit edilmiştir. Guan-Wen Liu arakadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile çalışmamızda kontrol grubunda

ve nefropatisi olmayan grupta total protein düzeyi ve albümin açısından benzer sonuçlar elde edilirken nefropatisi olan grupta total protein ve albümin düzeyi çalışmamızda daha düşük bulunuştur. Çalışmamızda nefropatisi olan grupta total protein ve albümin düzeyinin daha düşük olması, nefropatisi olan katılımcı grubunda şeker regülasyonunun yeterince sağlanamaması, nefropati için uygun tedavinin verilmemiş olması veya hastanın tedaviye uyumsuzluğuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm katılımcılardan diyabetik nefropati ile beraber böbrek fonksiyonlarını da değerlendirmek üzere kreatinin ve BUN çalışılmıştır. Ting Tsai ve arkadaşlarının (84) 2020 yılında diyabetik nefropati belirteçleri olarak FAPB1 ve FAPB2 üzerine yapmış oldukları çalışmalarına nefropatisi olmayan 174 katılımcı, mikroalbüminürik nefropatisi olan 67 katılımcı ve makroalbüminürik nefropatisi olan 27 katılımcı dahil edilmiş. Bakılan kreatinin değerleri nefropatisi olmayan katılımcı grubunda ortalama 0,9 mg/dl, mikroalbüminürik nefropatisi olan katılımcı grubunda ortalama 1 mg/dl ve makroalbüminürik nefropati grubunda ortalama 1,6 mg/dl tespit edilmiş. Bu çalışmada kontrol grubu yer almamaktadır. Çalışmada katılan gruplar içinde kreatin değeri açısından normoalbüminürik grup ile mikroalbüminürik nefropatisi olan ve Makroalbüminürik nefropatisi olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

Jian Wang ve arkadaşlarının (85) 2022 yılında diyabetik nefropati ve globülin üzerine yaptıkları kesitsel bir çalışmaya nefropatisi olmayan 3108 katılımcı ve nefropatisi olan 1285 katılımcı dahil edilmiş. Tüm hastalarda BUN düzeyi bakılmış olup nefropatisi olmayan grupta ortalama BUN düzeyi 14 mg/dl, nefropatisi olan grupta ortalama BUN düzeyi 17,08 mg/dl tespit edilmiş olup istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Çalışmamızda DNP olan grupta mikroalbüminüri ve makroalbüminüri ayrımına gidilmemiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz kontrol grubundaki katılımcılarda ortalama kreatinin düzeyi 0,74 mg/dl, nefropatisi olmayan katılımcı grubunda ortalama kreatinin düzeyi 0,78 mg/dl ve nefropatisi olan katılımcı

grubunda ortalama kreatinin düzeyi 1,13 mg/dl tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile nefropatisi olmayan grup arasında kreatinin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, nefropatisi olan grup ile kontrol grubu ve nefropatisi olmayan grup arasında kreatinin değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Mevcut durumda kreatinin düzeyi bakımından Ting Tsai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile çalışmamız katılımcı gruplarının değerleri benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda kontrol grubuna alınan kontrol grubunda ortalama BUN düzeyi 13 mg/dl, nefropatisi olmayan katılımcı grubunda ortalama BUN düzeyi 14,77 mg/dl ve nefropatisi olan katılımcı grubunda ortalama BUN düzeyi 24,66 mg/dl olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak nefropatisi olan katılımcı grubunda bakılan BUN düzeyi kontrol grubu ve nefropatisi olmayan grupta bakılan BUN düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile nefropatisi olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Mevcut durumda BUN düzeyi bakımından Ting Tsai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile çalışmamız katılımcı gruplarının değerleri benzerlik göstermektedir.

Diyabetik nefropati tespit edebilmek için çalışmamızda spot idrar tetkikleri istenmiştir. Spot idrarda mikroprotein/kreatinin oranı ve mikroalbumin/kreatinin oranı tüm katılımcılardan çalışılmıştır. Sang Soo Kim ve arkadaşlarının (86) 2013 yılında üriner sistatin-c ve tübüler proteinürinin diyabetik nefropatiye ilerlemeyi öngördüğüne dair yapmış oldukları çalışmada 149 normoalbüminürik DM tanılı katılımcı, 58 mikroalbüminürik nefropatisi olan katılımcı ve 30 makroalbüminürik nefropatisi olan katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada normoalbüminürik olan grupta mikroalbümin/kreatinin oranı ortalama 11 mg/g, mikroalbüminürik nefropatisi olan grupta mikroalbümin/kreatinin oranı ortalama 56 mg/g ve makroalbüminürik nefropaitisi olan grupta mikroalbümin/kreatinin oranı ortalama 962 mg/g tespit edilmiştir. Mevcut değerler her bir grup için istatistiksel olarak anlamlı fark taşımaktadır.

Çalışmamızda kontrol grubunda bakılan Mp/Kre oranı ortalama 84 mg/g ve M.Alb/Kre oranı ortalama 9 mg/g, nefropatisi olmayan katılımcı grubunda Mp/Kre oranı ortalama 94,8 mg/g ve M.Alb/Kre oranı ortalama 6 mg/g, nefropatisi olan

katıımcı grubunda Mp/Kre oranı ortalama 1303 mg/g ve M.Alb/Kre oranı ortalama 629 mg/g tespit edilmiştir. Nefropatisi olan grupta, kontrol grubu ve nefropatisi olmayan gruba göre Mp/Kre oranı ve M.Alb/Kre oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Sang Soo Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Mp/Kre oranı bakılmamış olup bizim çalışmamızda Mp/Kre oranı da istatistiksel olarak nefropatisi olan grupta diğer gruplara göre anlamlı fark tespit edilmiştir. M.Alb/Kre oranı açısından çalışmamız ile Sang Soo Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma benzerlik göstermektedir.

Çalışma gruplarımızda yer alan tüm katılımcılardan serum ürik asit düzeyi çalışılmıştır. Ting Tsai ve arkadaşlarının (84) 2020 yılında diyabetik nefropati belirteçleri olarak FAPB1 ve FAPB2 üzerine yapmış oldukları çalışmalarına nefropatisi olmayan 174 katılımcı, mikroalbüminürik nefropatisi olan 67 katılımcı ve makroalbüminürik nefropatisi olan 27 katılımcı dahil edilmiş. Çalışmada kontrol grubu yer almayıp gruplar normolabüminürik, mikroalbüminürik ve makroalbüminürik olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Normoalbüminürik grupta serum ürik asit düzeyi ortalama 5mg/dl, mikroalbüminürik nefropatisi olan katılımcı grubunda ortalama serum ürik asit düzeyi 5.6 mg/dl ve makroalbüminürik nefropatisi olan katılımcı grubunda ortalama serum ürik asit düzeyi 6.6 mg/dl tespit edilmiştir. Çalışmada yer alan hasta gruplarının ürik asit değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında her grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Çalışmamızda yer alan katılımcı grupları ürik asit düzeyi açısından incelendiğinde: kontrol grubunda yer alan katılımcılarda ortalama ürik asit düzeyi 4,49 mg/dl, nefropatisi olmayan katılımcı grubunda ortalama ürik asit düzeyi 4,04 mg/dl ve nefropatisi olan katılımcı grubunda ortalama ürik asit düzeyi 5,65 mg/dl tespit edilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu ve nefropatisi olmayan grup arasında ürik asit düzeyi açısında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak nefropatisi olan grup ile hem kontrol grubu arasında hem de nefropatisi olmayan grup arasında ürik asit düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Çalışmamız ile Ting Tsai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma kıyaslandığında ürik asit düzeyi açısından korele sonuçlar elde edilmiştir.

Yaptığımız çalışmanın belirli sınırlılıkları mevcuttur. Tek merkezli ve küçük hasta popülasyonunda yapılması en önemli sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Çalışmamızın güçlü yönleri ise DNP'de MaR1 düzeyinin çok nadir çalışılmış bir konu olması, bu alanda insanlar yapılan nadir çalışmalardan biri olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre DM tanılı hastalarda nefropatiden bağımsız olarak MaR1 düzeyi düşmektedir. MaR1 düzeyindeki düşmeyle beraber özelikle nefropatisi olan hastalarda s-CRP ve IL-6 düzeyi artmaktadır. Bununla birlikte;

- Nefropatisi olan hastalarda diğer çalışma gruplarına göre kreatinin, BUN, ürik asit düzeyleri pozitif korelasyon göstermektedir.
- Serum albümin ve total protein düzeyleri DNP olan grupta diğer çalışma gruplarına göre negatif korelasyon göstermektedir.
- HbA1c ve glukoz düzeyleri DM tanılı her iki grupta kontrol grubuna göre pozitif korelasyon göstermektedir.
- Spot idrarda bakılan Mp/Kre ve M.alb/Kre oranları DNP olan grupta diğer çalışma gruplarına göre pozitif korelasyon göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada DM tanısı bulunan hastalarda serum MaR1 düzeyinin düştüğünü, IL-6 ve s-CRP düzeylerinin artığını ortaya koyduk. Fakat DM tanılı hastaların takiplerinde bu üç parametrenin serum düzeyleri kontrol edilmedi. Bu parametrelerin kan şekeri regülasyonu sağlanan hedef HbA1c değerlerine ulaşan hastalarda ve DNP için tedavisi düzenlenen hastalarda normal düzeylere gelip gelmediği ve bu üç parametrelerin özellikle de MaR1'in DM ve/veya DNP için prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı açısından çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Lu Y, Liu D, Feng Q, Liu Z. Diabetic Nephropathy: Perspective on Extracellular Vesicles Front Immunol 2020;11:943
2. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines Diabetes Obes Metab 2020;22 Suppl 1:3-15
3. Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation9 World J Diabetes 2014;5(3):393-8
4. Li QF, Hao H, Tu WS, et al. Maresins: anti-inflammatory pro-resolving mediators with therapeutic potential. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020;24(13):7442-53
5. Tang S, Gao C, Long Y, et al. Maresin 1 Mitigates High Glucose-Induced Mouse Glomerular Mesangial Cell Injury by Inhibiting Inflammation and Fibrosis. Mediators Inflamm 2017;2017:2438247
6. N. B. Diabetes Mellitus: Tanim, Tarihcesi, Siniflamasi ve Sikligi. Diabetes Mellitus Sempozyumu 1997:9-18
7. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010;87(1):4-14
8. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet 2016;387(10027):1513-30
9. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 2022;183:109119
10. Kai McKeever Bullard CCC, Sarah E Lessem, Sharon H Saydah et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States, 2016. 2018
11. Ley SH, Schulze MB, Hivert MF, et al. Risk Factors for Type 2 Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editors. Diabetes in America. 3rd ed. Bethesda (MD) conflicts of interest 2018

12. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. JAMA 2014;311(17):1778-86
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-80
14. Satman İ AF, Ömer B, Kalaca S, ve ark. Turkey Diabetes, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2 (TURDEP-2) ön sonuçları 2010
15. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman Med J 2012;27(4):269-73
16. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, et al. Obesity as a Disease. Med Clin North Am 2018;102(1):13-33
17. Fall CHD, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2019;374(1770):20180123
18. Hieronimus B, Ensenauer R. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention. Eur J Clin Nutr 2021;75(12):1735-44
19. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. N Engl J Med 2011;364(25):2392-404
20. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. Med Sci Sports Exerc 2009;41(5):998-1005
21. McHill AW, Wright KP, Jr. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. Obes Rev 2017;18 Suppl 1:15-24
22. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. QJM 2007;100(7):395-404
23. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(2):363-70

24. Larger E. Weight gain and insulin treatment. Diabetes Metab 2005;31(4 Pt 2):4S51-4S6
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346(6):393-403
26. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev 2016;2016(8):CD008815
27. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S13-S27
28. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994;331(21):1428-36
29. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. Nat Genet 2006;38(6):617-9
30. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. Diabetologia 1990;33(9):561-8
31. Lee Goldman MaAIS, MD. Goldman-Cecil Medicine Televise eBook on VitalSource 2015
32. J. Larry Jameson ASF, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, et al. Harrison's manual of medicine 20 ed: New York : McGraw-Hill Education, [2020]; 2020
33. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. Diabetes Care 1996;19(8):827-30
34. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1985;61(5):917-25
35. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes 2003;52(7):1799-805
36. Group UKPDS. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317(7160):713-20

37. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. JAMA 1988;260(5):641-51
38. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S11-S24
39. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. World J Diabetes 2015;6(3):489-99
40. Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, et al. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? Diabetologia 2019;62(8):1319-28
41. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):S15-S33
42. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32(7):1335-43
43. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 2005;19 Suppl 1:1-93
44. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. Nat Rev Dis Primers 2020;6(1):40
45. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, et al. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. Biomed Res Int 2014;2014:801269
46. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005;28(1):164-76
47. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4(8):444-52
48. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Postgrad Med J 2006;82(964):95-100
49. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther 2008;120(1):1-34
50. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339(4):229-34

51. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41(2):255-323
52. Lange S, Diehm C, Darius H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;112(10):566-73
53. Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, et al. Natural history of claudication: long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. J Vasc Surg 2001;34(6):962-70
54. Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, et al. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. Diabetologia 2005;48(9):1749-55
55. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinolojive Metabolizma Derneği 2022;15. Baskı ANKARA
56. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev 2020;36 Suppl 1:e3280
57. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J Am Coll Nutr 2002;21(6):495-505
58. Serhan CN, Yang R, Martinod K, et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. J Exp Med 2009;206(1):15-23
59. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. FASEB J 2017;31(4):1273-88
60. Chatterjee A, Sharma A, Chen M, et al. The pro-resolving lipid mediator maresin 1 (MaR1) attenuates inflammatory signaling pathways in vascular smooth muscle and endothelial cells. PLoS One 2014;9(11):e113480
61. Deng B, Wang CW, Arnardottir HH, L et al. Maresin biosynthesis and identification of maresin 2, a new anti-inflammatory and pro-resolving mediator from human macrophages. PLoS One 2014;9(7):e102362

62. Hwang SM, Chung G, Kim YH, Park CK. The Role of Maresins in Inflammatory Pain: Function of Macrophages in Wound Regeneration. Int J Mol Sci 2019;20(23)
63. Liu B, Zhang M, Zhao J, et al. Imbalance of M1/M2 macrophages is linked to severity level of knee osteoarthritis. Exp Ther Med 2018;16(6):5009-14
64. Marcon R, Bento AF, Dutra RC,et al. Maresin 1, a proresolving lipid mediator derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids, exerts protective actions in murine models of colitis. J Immunol 2013;191(8):4288-98
65. Chiang N, Fredman G, Backhed F, et al. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. Nature 2012;484(7395):524-8
66. Tang S, Wan M, Huang W, et al. Maresins: Specialized Proresolving Lipid Mediators and Their Potential Role in Inflammatory-Related Diseases. Mediators Inflamm 2018;2018:2380319
67. Hao Y, Zheng H, Wang RH, et al. Maresin1 Alleviates Metabolic Dysfunction in Septic Mice: A (1)H NMR-Based Metabolomics Analysis. Mediators Inflamm 2019;2019:2309175
68. Claria J, Nguyen BT, Madenci AL, et al. Diversity of lipid mediators in human adipose tissue depots. Am J Physiol Cell Physiol 2013;304(12):C1141-9
69. Leon IC, Quesada-Vazquez S, Sainz N, et al. Effects of Maresin 1 (MaR1) on Colonic Inflammation and Gut Dysbiosis in Diet-Induced Obese Mice. Microorganisms 2020;8(8)
70. Hong S, Lu Y, Tian H, et al. Maresin-like lipid mediators are produced by leukocytes and platelets and rescue reparative function of diabetes-impaired macrophages. Chem Biol 2014;21(10):1318-29
71. Cezar TLC, Martinez RM, Rocha CD, et al. Treatment with maresin 1, a docosahexaenoic acid-derived pro-resolution lipid, protects skin from inflammation and oxidative stress caused by UVB irradiation. Sci Rep 2019;9(1):3062
72. Gong J, Liu H, Wu J, et al. Maresin 1 Prevents Lipopolysaccharide-Induced Neutrophil Survival and Accelerates Resolution of Acute Lung Injury. Shock 2015;44(4):371-80

73. Nordgren TM, Heires AJ, Wyatt TA, et al. Maresin-1 reduces the pro-inflammatory response of bronchial epithelial cells to organic dust. Respir Res 2013;14(1):51
74. Francos-Quijorna I, Santos-Nogueira E, Gronert K, et al. Maresin 1 Promotes Inflammatory Resolution, Neuroprotection, and Functional Neurological Recovery After Spinal Cord Injury. J Neurosci 2017;37(48):11731-43
75. Du L, Li Y, Liu W. Maresin 1 regulates autophagy and inflammation in human periodontal ligament cells through glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin pathway under inflammatory conditions. Arch Oral Biol 2018;87:242-7
76. Jung TW, Kim HC, Abd El-Aty AM, Jeong JH. Maresin 1 attenuates NAFLD by suppression of endoplasmic reticulum stress via AMPK-SERCA2b pathway. J Biol Chem 2018;293(11):3981-8
77. Sun Q, Wu Y, Zhao F, Wang J. Maresin 1 Ameliorates Lung Ischemia/Reperfusion Injury by Suppressing Oxidative Stress via Activation of the Nrf-2-Mediated HO-1 Signaling Pathway. Oxid Med Cell Longev 2017;2017:9634803
78. Li X, Xu B, Wu J, et al. Maresin 1 Alleviates Diabetic Kidney Disease via LGR6-Mediated cAMP-SOD2-ROS Pathway. Oxid Med Cell Longev 2022;2022:7177889
79. Rayego-Mateos S, Morgado-Pascual JL, Opazo-Rios L, et al. Pathogenic Pathways and Therapeutic Approaches Targeting Inflammation in Diabetic Nephropathy. Int J Mol Sci 2020;21(11)
80. Liu GW, Zeng JE, Li LF. Correlation analysis of serum IGF-1 and IL-6 and urinary albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetic kidney disease. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:1082492
81. Sinha SK, Nicholas SB, Sung JH, et al. hs-CRP Is Associated With Incident Diabetic Nephropathy: Findings From the Jackson Heart Study. Diabetes Care 2019;42(11):2083-9
82. Abdou AE, Anani HAA, Ibrahim HF, et al. Urinary IgG, serum CX3CL1 and miRNA-152-3p: as predictors of nephropathy in Egyptian type 2 diabetic patients. Tissue Barriers 2022;10(3):1994823

83. Liu L, Xia R, Song X, et al. Association between the triglyceride-glucose index and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. J Diabetes Investig 2021;12(4):557-65
84. Tsai IT, Wu CC, Hung WC, et al. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy. Int J Med Sci 2020;17(15):2338-45
85. Wang J, Liu F, Kong R, Han X. Association Between Globulin and Diabetic Nephropathy in Type2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:890273
86. Kim SS, Song SH, Kim IJ, Jeon YK, Kim BH, Kwak IS, et al. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care 2013;36(3):656-61