**T.C.**
**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ DÜZEYİ İLE MİKRO RNA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

**Dr. Mirza YÜKSEL**

**UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**GAZİANTEP**

**2023**

**T.C.**
**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ DÜZEYİ İLE MİKRO RNA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mirza YÜKSEL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Hamit YILDIZ**

**GAZİANTEP**

**2023**

**ONAY SAYFASI**

**T.C.**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ DÜZEYİ İLE MİKRO RNA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Mirza YÜKSEL

09.05.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Özlem USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Hamit YILDIZ

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK
2. Doç. Dr. Hamit YILDIZ
3. Prof. Dr. İbrahim Halil TÜRKBEYLER (Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi / İç Hastalıkları AD.)
4. Prof. Dr. Özlem USALAN
5. Doç. Dr. Sezgin BARUTÇU

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen, akademik duruşu ve karakteri açısından örnek aldığım, tez çalışmamın gerçekleşmesinde bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Hamit YILDIZ'a,

Bilgilerini ve ilgisini bizlerden esirgemeyen, İç Hastalıkları Anabilim Dalında çalışan tüm hocalarıma,

Güzel ve keyifli bir eğitim süreci yaşamamı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık süresince bana her konuda destek olan annem Demet YÜKSEL'e, babam Mehmet Emin YÜKSEL'e ve biricik eşim Tansu DEDE YÜKSEL'e teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Mirza YÜKSEL**

**Gaziantep, 2023**

# ÖZET

**YÜKSEL M., Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikroalbuminüri Düzeyi ile Mikro RNA İlişkisinin İncelenmesi, Tek Merkez Deneyimi, Tıpta Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, 2023.** Diyabetik nefropati kronik böbrek hastalığının en önemli nedenidir. Diyabetik nefropati zemininde gelişen kronik böbrek hastalığı yaşam kalitesinde bozulma ve azalmış yaşam beklentisi ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları tespit etmeye yönelik basit laboratuvar testlerinin yaygın olarak kullanılabilmesine rağmen, hastalar hastalığın geç dönemlerinde tanı alabilmektedir. Yakın zamana kadar böbrek fonksiyonundaki düşüşü yavaşlattığı gösterilen tek ilaç sınıfı anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleriydi. Son yıllarda kullanımda olan sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalar sonucunda renal olumlu etkiler gösterdikleri tespit edilmiştir. Çalışmamızda diyabetik nefropatisi olan hastalarda miRNA let 7a, miRNA 25 ve miRNA130b'nin dapagliflozin tedavisi öncesi ve sonrası alınan kan örneklerindeki düzeylerinin analizi yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında araştırılan miRNA'ların düzeylerinde anlamlı fark görülmesi halinde, diyabetik nefropatinin tedavisinde ve takibinde kullanılabilecek invaziv olmayan bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve tedavide bir terapötik hedef olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Çalışma sonunda elde edilen veriler ışığında dapagliflozin tedavisi öncesi ve sonrası 2.ay hasta serumlarında miRNA let 7a, miRNA 25 ve miRNA130b değerleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Dapagliflozin tedavisi öncesi ve sonrası bakılan idrarda mikrototal protein ve mikroalbuminüri düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmesine rağmen miRNA düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Diyabetik nefropatili hastalarda dapagliflozin kullanımının mikroalbuminüri üzerindeki olumlu etkisinin diyabetik nefropatiyle alakalı miRNA değişiklikleri ile ilişkisinin daha net aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik nefropati, Polimeraz zincir reaksiyonu, mikroRNA

**Destekleyen Kuruluşlar:** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi TF.UT.22.72

## ABSTRACT

**YÜKSEL M., Investigation of the Relationship Between Microalbuminuria Level and Micro RNA in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Single Center Study, Specialization Thesis in Medicine, Department of Internal Medicine, Gaziantep 2023.** Diabetic nephropathy is the most important cause of chronic kidney disease. Diabetic nephropathy related chronic kidney disease is associated with deterioration in quality of life and reduced life expectancy. Although simple laboratory tests to detect patients with renal dysfunction can be widely used, patients can be diagnosed in the late stages of the disease. Until recently, the only class of drugs shown to slow decline in kidney function were angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. İn recent years, as a result of studies conducted with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, it has been determined that they have renal positive effects. In our study, the levels of miRNA let 7a, miRNA 25 and miRNA130b in blood samples taken before and after dapagliflozin treatment were analyzed in patients with diabetic nephropathy. It is thought that if there is a significant difference in the levels of miRNAs investigated before and after treatment, it can be used as a non-invasive biomarker that can be used in the treatment and follow-up of diabetic nephropathy and can be evaluated as a therapeutic target in treatment. In the light of the data obtained at the end of the study, it was determined that there was a significant difference between miRNA let 7a, miRNA 25 and miRNA130b values in the serum of patients before and after dapagliflozin treatment at second month. Although a significant difference was detected between micrototal protein and microalbuminuria levels in the urine before and after dapagliflozin treatment, no significant correlation was found with miRNA levels. More comprehensive studies are needed to better elucidate the positive effect of dapagliflozin use on microalbuminuria in patients with diabetic nephropathy and its relationship with diabetic nephropathy-related miRNA changes.



**Key words:** Diabetic nephropathy, Polymerase chain reaction, microRNA

**Supporting Organizations:** Gaziantep University Faculty of Medicine TF.UT.22.72

## İÇİNDEKİLER

**ONAY SAYFASI** ..... v
**TEŞEKKÜR** ..... vi
**ÖZET** ..... vii
**ABSTRACT** ..... viii
**ŞEKİLLER** ..... xi
**TABLOLAR** ..... xii
**KISALTMALAR** ..... xiii
**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... 1
**2. GENEL BİLGİLER** ..... 3
**2.1. Diabetes Mellitus** ..... **3**
2.1.1. Tarihçe ve Tanım ..... 3
2.1.2. Epidemiyoloji ..... 3
2.1.3. Sınıflandırma ..... 4
2.1.4. Klinik Bulguları ..... 8
2.1.5. Tanı Kriterleri ..... 8
**2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus** ..... **9**
**2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus** ..... **9**
2.3.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi ..... 10
2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Komplikasyonları ..... 11
2.3.2.1. Akut Komplikasyonlar ..... 11
2.3.2.2. Kronik Komplikasyonlar ..... 12
2.3.2.2.a. Makrovasküler Komplikasyonlar ..... 12
2.3.2.2.b. Mikrovasküler Komplikasyonlar ..... 13
2.3.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi ..... 16
**2.4. Mikro RNA (miRNA)** ..... **22**
**3. GEREÇ VE YÖNTEM** ..... 26
**3.1. Materyal** ..... **26**
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar ..... 26
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Araçları ..... 26
**3.2. Yöntem** ..... **26**

3.2.1. Çalışma Grubu ..... 26
3.2.2. Çalışma Örneklerinin Elde Edilmesi ..... 27
3.2.3. miRNA İzolasyonu ..... 28
3.2.4. cDNA Eldesi ..... 29
3.2.5. Real Time PCR ile miRNA Analizi ..... 30
3.2.6. İstatistiksel Analiz ..... 31
**4. BULGULAR** ..... 32
**5. TARTIŞMA** ..... 35
**6. SONUÇ VE ÖNERİLER** ..... 39
**7. KAYNAKLAR** ..... 40

# ŞEKİLLER

**Sayfa**

**Şekil 2.1.** Diyabetik Nefropati Oksidatif Stres Yolakları ..... 15
**Şekil 2.2.** SGLT2 Aracılığı ile Glukoz Emilimi ..... 20
**Şekil 2.3.** Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Şeması ..... 22

## TABLOLAR

**Sayfa**

**Tablo 2.1.** Diabetes Mellitus Tipleri ..... 4
**Tablo 2.2.** Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması ..... 6
**Tablo 2.3.** Diabetes Mellitus Semptomları ..... 8
**Tablo 2.4.** Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri ..... 8
**Tablo 2.5.** Albuminürinin Değerlendirilmesi ..... 14
**Tablo 2.6.** Albuminüri ve GFR Kategorilerine Göre KBH Prognozu (KDIGO 2012) ..... 16
**Tablo 2.7.** Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavi Seçenekleri ..... 17
**Tablo 2.8.** SGLT2 İnhibitörleri ve Kullanım Dozları ..... 20
**Tablo 3.1.** cDNA Eldesi İçin Bileşenlerin Hacimleri ..... 29
**Tablo 3.2.** PCR Cihazı cDNA Isı Protokolü ..... 29
**Tablo 3.3.** Çalışma Protokolü Miks Eldesi ..... 30
**Tablo 3.4.** Real Time PCR Isı Protokolü ..... 30
**Tablo 3.5.** miRNA 6, miRNA-let-7a, miRNA-130b ve miRNA-25'nın Primer Dizileri ..... 31
**Tablo 4.1.** Genel Tanımlayıcı İstatistiklerin Ortalama ve Medyan Değerleri ..... 32
**Tablo 4.2.** Dapagliflozin Tedavisinin 0 ve 60. Günlerinde Tespit Edilen Laboratuvar Bulguları ..... 33
**Tablo 4.3.** miRNA'ların Mikroalbuminüri ve Mikro Total Protein Düzeyi ile Arasındaki Korelasyonlar ..... 34
**Tablo 4.4.** Dapagliflozin Tedavisinin 0 ve 60.Günlerinde Tespit Edilen miRNA Düzeylerindeki Değişiklikler ..... 34

## KISALTMALAR

**ADA:** American Diabetes Association

**AGI:** Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

**AKS:** Akut Koroner Sendrom

**ALT:** Alanin Amino Transferaz

**APG:** Açlık Plazma Glukozu

**ASP:** Aspart

**ASKVH:** Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

**BAG:** Bozulmuş Açlık Glukozu

**BGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı

**BMI:** Vücut Kitle İndeksi

**BUN:** Kan Üre Azotu

**CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

**Ca:** Kalsiyum

**DEG:** Degludec

**DKA:** Diyabetik Ketoasidoz

**DM:** Diabetes Mellitus

**DN:** Diyabetik Nefropati

**DNA:** Deoksiribo Nükleik Asit

**DPP-4i:** Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**ESC:** Avrupa Kardiyoloji Topluluğu

**EGFR:** Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

**GDM:** Gestasyonel Diabetes Mellitus

**GIP:** Gastrik İnhibitör Polipeptid

**GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı

**GLP-1:** Glukagon Benzeri Peptit-1

**HBA1C:** Glikozillenmiş Hemoglobin-A

**HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein

**HHD:** Hiperglisemik Hiperozmolar Durum

**HLA:** Human Leucocyte Antigen

**HPLC:** Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi

**IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**KB:** Kan Basıncı

**KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı

**KG:** Kilogram

**KHDAK:** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

**KV:** Kardiyovasküler

**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık

**LADA:** Latent Autoimmune Diabetes In Adult

**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein

**LİS:** Lispro

**MAPK/ERK:** Mitojenik Aktive Olan Protein Kinaz

**mIU/L:** Milli-international Units Per Liter

**Mİ:** Miyokard İnfarktüsü

**miRNA:** Mikro RNA

**mm/Hg:** Milimetre Civa

**mmol/l:** Milimol/Litre

**mTOR:** Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi

**MODY:** Maturity Onset Diabetes Of The Young

**mOsm/kg:** Miliosmol/Kilogram

**Na:** Sodyum

**Na\H:** Sodyum\Hidrojen

**Na-K ATPaz:** Sodyum Potasyum ATPaz

**NPA:** Nötral Protamin Aspart

**NPH:** Nötral Protamin Hagedorn

**NPL:** Nötral Protamin Lispro

**NOX:** NADPH Oksidaz

**ph:** Power of Hydrogen

**PKC:** Protein Kinaz C

**PPAR-γ:** Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma

**PPG:** Post Prandial Glisemi

**RAAS:** Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

**REG:** Regüler

**ROX:** Reaktif Oksijen Üretimi

**SGLT2:** Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2

**SGLT2-İ:** Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

**STAT-3:** Sinyal Transfer ve Transkripsiyon 3

**SU:** Sulfonilüre

**TGF-β:** Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta

**TIA:** Geçici İskemik Atak

**TIF:** Tubülointertisyel Fibröz

**T2DM:** Tip 2 Diabetes Mellitus

**TNF-α:** Tumor Necrosis Factor-Alpha

**TK:** Total Kolesterol

**TZD:** Tiazolidindion

**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi

**3' UTR:** 3' Untranslated Regions

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), göreceli veya mutlak insülin eksikliği ile seyreden, insülinin dokularda etki etmesini engelleyen direnç ile karşılaşılan, vücuttaki çoğu organı etkileyerek çoklu organ tutulumları ile karakterize, kanda glukoz yüksekliği yapan kronik ve etki spektrumu geniş metabolizma hastalığıdır (1). Klinikte tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara sıklıkla karşılaşılmaktadır. Yetişkinlerde hastaların çoğunu tip 2 diyabetliler oluşturmaktadır (2).

Tip 2 diyabetin hastalık yapıcı mekanizmaları arasında insülin salgılanmasında azalma, dokularda insülin direnci ve insülin salgılanmasını arttıran inkretin eksikliği gibi etmenler sayılabilir. Bu mekanizmalardan farklı olarak böbreklerde glukoz reabsorbsiyonunun artması, lipoliz artışı ve glukagon salgılanmasında artış hastalığın ortaya çıkmasına neden olan diğer patogenetik mekanizmalar olarak sayılabilir (3,4).

Diabetes mellitus'un kronik bir mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropati; böbrek glomerüllerini etkileyen, ödem, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği yapabilen mikrovasküler bir komplikasyondur. Bu tanının tayini mikroalbuminüri ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ölçümü ile yapılabilir (5).

Mikro RNA (miRNA) hücre çoğalması, gelişmesi, farklılaşması ve apoptozis gibi süreçlerde yer alan malignitelerin invazyon ve progresyonunda da rol oynadığı tespit edilmiş post-transkripsiyonel düzenlenen ve kodlanamayan RNA gen ürünüdür. Etkilerini messenger RNA translasyonunu inhibe ederek gösterirler (6).

Mikro RNA'lar pankreas beta hücre farklılaşmasında, insülin üretiminde ve salgılanmasında etkin rol oynadığı düşünülen gen ürünleridir (7). Yapılan araştırmalarda tip 2 diyabetli hastalarda farklı miRNA ekspresyonları olabileceği gösterilmiştir. Böylelikle tip 2 diyabetli hastalarda miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (8).

Bu çalışma toplumda sık görülen tip 2 DM hastalığında bir nefropati belirteci olan mikroalbuminüri düzeyi ile miRNA ilişkisinin incelenmesini amaçlamaktadır.

Diyabette yeni biyobelirteç olarak kullanılabilecek olası miRNA çeşitleri araştırılacak olup nefropatinin erken göstergesi olan mikroalbuminüri ile ilişkilendirilmeye çalışılacaktır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Diabetes Mellitus

### 2.1.1. Tarihçe ve Tanım

Diyabet 3400 yıl kadar önce Mısır bölgesindeki hekimlerce ortaya konmuştur (9). 'Diabetes' MS. 2. yüzyılda kelime anlamı olarak Kapadokya bölgesinden hekim Arataeus tarafından 'idrara geçen' olarak belirtilmiştir. On yedinci yüzyılda İngiltere'de Dr. Thomas Willis tarafından idrarın şeker içermesi sebebi ile bal gibi manasında 'Mellitus' kelimesi 'Diabetes'in yanına eklenmiştir. On dokuzuncu yüzyılda Claude Bernard karaciğerin glukoz yapıcı özelliğini, Oskar Minkowski ise yine benzer zamanlarda diyabetin pankreas kaynaklı bir hastalık olduğunu kanıtlamıştır. Yirminci yüzyılda ise John Macleod, Charles Best ve Frederick Banting insülini keşfetmişlerdir (10).

DM pankreas organında insülin salgılanmasının kesin veya göreceli yetersizliği sonucu gelişen ya da insülin molekülündeki bozukluklara bağlı olarak glukoz yüksekliği ile karakterize akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır. Tip 1 ve 2 diyabetin klinik pratikte önemli miktarda görülen tiplerindendir. Yetişkinlerde daha sık tip 2 formu görülmektedir. Diyabet vücudun yapıtaşları olan karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasını etkileyerek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır (11,12).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

DM dünya üzerinde milyonlarca insanın sağlığını tehdit eden önemli bir sorundur (13). Daha çok erişkinlerde görülmekle beraber fiziksel hareketsizlik, obezite ve kötü beslenme sebebiyle çocuk yaş düzeyinde, ergenlerde ve genç erişkinlerde diyabet görülme sıklığı giderek artmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük dar gelirli ülkelerde yaşayan 4 yetişkinden 3'ünün diyabet ya da pre-diyabet sınırında olduğu tahmin edilmektedir (14).

International Diabetes Federation (IDF) istatistiklerine göre DM 2021 yılında tüm dünyada 6,6 milyon ve Avrupa'da 1,15 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur (14). 2021 yılı IDF "Onuncu Diyabet Atlası" istatistiklerine göre ülkemiz, 20-79 yaş

arasındaki diyabet oranı bakımından son 10 yılda yaklaşık olarak %8'den %14'e, diyabetli erişkin sayısı ise 3.6 milyondan 9 milyona yükselerek Avrupa'da en yüksek orana sahip ilk 5 ülke arasında yer bulmaktadır (14). Yine bu atlasa göre 2045 yılında diyabetli insan sayısı Türkiye için 13.5 milyona ulaşarak Türkiye dünya üzerinde en yüksek diyabet nüfusuna sahip ilk 10 ülke arasında yer alacağı tahmin edilmektedir (14,15). Diyabet tanılı insanların 2011'de yaklaşık olarak 360 milyondan 2030 yılına kadar 550 milyona çıkacağı düşünülmektedir (15).

Genetik, çevresel ve kültürel faktörler sebebi ile özellikle tip 2 diyabet sıklığında artış görülmektedir. Bu oran ırk ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir (16). Yaşlı nüfusun artması sebebi ile tip 2 diyabet sıklığı gün geçtikçe artmaktadır ve 40 yaş üzerindeki diyabet vakalarının çoğu tip 2 DM'dir (17).

### 2.1.3. Sınıflandırma

Günümüzde diyabet klinik olarak dört tipe ayrılmıştır (18). Diyabet tipleri arasında tip 2 diyabet Kanada, Amerika ve Avrupa'da yüzde doksandan fazla; tip 1 diyabet ise yüzde 5-10 arasında görülmektedir. Monogenik nedenler diyabet hastalarının küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Tip 1 ve tip 2 diyabet sınıflandırmasına uymayan, patofizyolojisi belirsiz atipik diyabet olarak da adlandırılabilecek diyabet formları bulunmaktadır (19).

**Tablo 2.1.** Diabetes Mellitus Tipleri (18)

| | |
|---|---|
| **1- Tip 1 DM** | **A. İmmun aracılı**<br>**B. İdiyopatik** |
| **2- Tip 2 DM** | |
| **3- Gestasyonel DM (GDM)** | |
| **4- Diğer Özellikli Diyabet Tipleri** | A. Monojenik diyabet formları<br>B. Pankreasın hastalıklarına sekonder formlar<br>C. İnsülinin etkisindeki genetik bozukluklar<br>D. Endokrinopatiler<br>E. İlaçlar, kimyasal maddeler<br>F. İmmun aracılıklı diyabet formları<br>G. Enfeksiyonlar<br>H. Diyabetle ilişkili olan genetik sendromlar |

Gebelik ile beraber görülen diyabete, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) denir. Gebelikte artan östrojen ve kortizol özellikle 2. ve 3. trimesterde insülin direncine neden olmaktadır. Böylelikle GDM'ye yatkınlık oluşturmaktadır. Riskli gebeler GDM yönünden araştırılmalıdır. Genellikle belirti vermeden seyreder ancak OGTT ile saptanabilmektedir. Doğum sonrası sık olarak düzelmekle beraber diğer gebeliklerde tekrarlayabilmektedir. GDM altta yatan beta hücre fonksiyon bozukluğunun habercisi olup ilerleyen yıllarda tip 2 diyabet görülmesi açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (20).

Monojenik defektler beta hücre disfonksiyonu yaparak diyabete yol açabilmektedir. Monojenik diyabet formları, neonatal diyabet ve MODY (maturity onset diabetes of the young) olmak üzere ikiye ayrılabilir. Neonatal diyabet, yaşamın ilk 6 ayından önce ortaya çıkan ve monojenik defektlere bağlı gelişen geçici veya kalıcı diyabet tipidir (21).

MODY ailesinde iki ya da daha fazla kuşakta diyabet saptanan (otozomal dominant), gençlerde görülen monojenik diyabet tipidir. Bu hastalar insülin direnci olmayan, pankreas rezervi yeterli, kilosu normal hastalardır. İnsülin sekresyon mekanizmasında defekt bulunmaktadır. Bu hastalarda otoantikorlar negatif beklenir. MODY sülfonilüre (SU) grubu ilaçlara aşırı yanıtlı, insülin direnci olmayan genç hastalarda akla gelmelidir. Tip 1 DM ile ayrım yapabilmek için c-peptid seviyesine ve otoantikorlara bakılabilir. Tedavide insülin gerekmez ya da düşük doz ile kan şekeri regülasyonu sağlanır (22).

Akut ve kronik pankreatit, geçirilmiş pankreas cerrahileri, pankreas maligniteleri, hemokromatozis ve kistik fibrozis gibi pankreas harabiyeti ile giden hastalıklar diyabete yol açabilmektedir. Sıklıkla kronik pankreatit ve pankreas maligniteleri sonrası görülmektedir. Tanıda spesifik indirekt pankreas fonksiyon testi ve fekal elestaz düzeyine yüksek saptanır. Kistik fibrozisli çocuklarda diyabet şüphesi var ise 10 yaşından itibaren yıllık olarak OGTT ve açlık plazma glukozu (APG) ile tarama yapılmaktadır (23).

Kortizol, glukagon, büyüme hormonu ve adrenalin gibi endokrin hormonlar insülinin etkisini antagonize eder. Bu hormonların aşırı salınımı ile giden endokrin bozukluklar sonucu bozulmuş açlık glukozu ve aşikâr diyabet görülür. Diyabete yol

açan endokrinopatiler arasında cushing sendromu, feokrositoma, akromegali, somatostatinoma, glukagonoma, hipotiroidizm sayılabilir (24).

Glukokortikoidler, statinler, pentamidin, diazoksit, beta adrenerjik agonistler, tiyazid diüretikleri, kalsinörin inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, bazı antipsötikler, fenitoin ve anti viral ilaçların diyabete yatkınlık yaptığı bilinmektedir. Koksaki virüs B, Sitomegalovirüs (CMV), konjenital kızamıkçık, adenovirüs ve kabakulak gibi viral enfeksiyon etmenleri diyabet etyolojisinde yer almaktadır. Stiff-man sendromu anti insülin reseptör antikorları immun aracılı DM formları arasında yer alır. Lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendromu, Tip A insülin direnci, Leprechaunism gibi hastalıklar insülin etkisi ile ortaya çıkan genetik defektler arasında sayılabilir. Turner sendromu, klinefelter sendromu, down sendromu, friederreich tipi ataksi, miyotonik distrofi, Huntington korea, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Prader-willi, porfiri, walström sendromu gibi hastalıklar diyabet ile ilişkili genetik sendromlar arasında yer alır (25).

**Tablo 2.2.** Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (26,27)

<table>
<tr><td colspan="2">I. Tip 1 DM (mutlak insülin yokluğuna neden olan beta hücre yıkımı)<br>A. İmmun aracılı B. İdiyopatik</td></tr>
<tr><td colspan="2">II. Tip 2 DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti)</td></tr>
<tr><td colspan="2">III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</td></tr>
<tr><td>IV. Diğer spesifik DM tipleri<br><br>A. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)<br>• 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)<br>• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)<br>• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)<br>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)<br>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)<br>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)<br>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)<br>• 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)<br>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)<br>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</td><td>E. İlaç veya Kimyasal Ajanlar ile İndüklenen DM<br>• β-adrenerjikagonistler<br>• Glukokortikoidler<br>• Epinefrin<br>• Tiroid hormonu<br>• Statinler<br>• Vacor<br>• Nikotinik asit<br>• Diazoksit<br>• Pentamidin<br>• Kalsinörin ve mTOR inhibitörleri<br>• Tiyazid diüretikleri<br>• Hidantoinler</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| • 11. Kromozom, INS (MODY10)<br>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)<br>• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2,• ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)<br>• 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)<br>• Mitokondriyal DNA<br>• Diğerleri<br><br>**B. İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar**<br>• Tip A insülin direnci<br>• Lipoatrofik diyabet<br>• Leprechaunism<br>• Rabson-Mendenhall sendromu<br>• Diğerleri<br><br>**C. Ekzokrin pankreas hastalıkları**<br>• Fibrokalkulözpankreatopati<br>• Hemokromatoz<br>• Kistikfibroz<br>• Neoplazi<br>• Pankreatit<br>• Travma/pankreatektomi<br>• Diğerleri<br>• Karboksil ester lipazdaki mutasyonlar<br><br>**D. Endokrinopatiler**<br>• Hipertiroidizm<br>• Cushing sendromu,<br>• Akromegali<br>• Feokromositoma<br>• Glukagonoma<br>• Aldosteronoma<br>• Somatostatinoma | • Asparaginaz<br>• α-interferon<br>• Proteaz inhibitörleri<br>• Antipsotikler (atipikler ve diğerleri)<br>• Antiviral ilaçlar<br>• Fenitoin<br>• Diğerleri (transplantrejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)<br><br>**F. İnfeksiyonlar**<br>• Sitomegalovirüs<br>• Konjenital kızamıkçık<br>• Koksaki virüs B<br>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)<br><br>**G. Immunaracılıklı nadir DM formları**<br>• Anti insülin reseptör antikorları<br>• Stiff-man Sendromu<br>• Diğerleri<br><br>**H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar**<br>• Down sendromu<br>• Turner sendromu<br>• Klinefelter sendromu<br>• Huntingtonkorea<br>• Friedreich tipi ataksi<br>• Miyotonikdistrofi<br>• Laurence-Moon-Biedl sendromu<br>• Porfiri<br>• Alström Sendromu<br>• Prader-Willi sendromu<br>• Diğerleri |

### 2.1.4. Klinik Bulguları

DM klinik olarak sık su içme, sık idrara çıkma, aşırı yemek yeme isteği ve kilo kaybı gibi semptomlar ile ortaya çıkmaktadır. Daha az sıklıkla ise bulanık görme, kaşıntı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve diğer enfeksiyonlara yatkınlık görülebilmektedir (28).

Kan glukozu 180 mg/dL'yi aştığında glikozüri osmotik diüreze sebep olur ve poliüri gelişmektedir. Poliüri sebebi ile vücutta su kaybı ve hipovolemi görülür, ağız kuruluğu saptanır ve polidipsi ortaya çıkar (29).

**Tablo 2.3.** Diabetes Mellitus Semptomları (30)

| **Sık Görülen Semptomlar** | **Azalan Sıklıkta Görülen Semptomlar** |
|---|---|
| Poliüri | Bulanık Görme |
| Polidipsi | Açıklanamayan Kilo Kaybı |
| Nokturi | Tekrarlayan Mantar Enfeksiyonları |
| Polifaji ya da İştahsızlık | Kaşıntı |
| Ağız Kuruluğu | İnatçı Enfeksiyonlar |
| Halsizlik, Çabuk Yorulma | |

### 2.1.5. Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı APG, postprandial glukoz (PPG), glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) gibi parametreler ile konulabilmektedir. Aşağıdaki 4 kriterden herhangi birinin varlığı ile diyabet tanısı kesinleştirilebilir (31).

**Tablo 2.4.** Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (31)

| |
|---|
| 1- Açlık (≥ 8 saat açlık) plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dL |
| 2- Standardize metotla (HPLC) ölçülen glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ≥ %6,5 (48 mmol/mol) |
| 3- Oral glukoz tolerans testi (OGTT) (75 gr glukoz) 2. saat plazma glukozu ≥200 mg/dL |
| 4- Diyabet semptomları varlığında rastgele plazma glukozu≥ 200 mg/dL |

## 2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus; otoimmun diyabet olarak da bilinmektedir. Pankreas β adacık hücre kaybı sonrası mutlak insülin eksikliği ile seyreden, glukoz yüksekliğine sebep olan kronik metabolik bir hastalıktır. Tip 2 diyabetten farklı olarak semptomların başlangıç yaşı sıklıkla çocukluk ve ergenlik zamanlarıdır. Ancak erişkin yaşlarda da saptanabilir (32). Görülme sıklığı 10-14 yaşlarında pik yapan bu hastalığın insidansı yüksek ülkelerde kızlara göre erkeklerde daha fazla görülür (33).

Tip 1 diyabet genetik olarak HLA bölgesindeki varyasyonlar ilişkilendirilmektedir. HLA halotipleri arasında en sık HLA DR3- DQ2 ve HLA DR4-DQ8 görülmektedir. Ayrı olarak, tip 1 diyabet ile ilişkili 50'den fazla genetik lokus saptanmıştır (33). Son yapılan çalışmalar neticesinde tip 1 diyabet gelişmesinde genetik etmenler dışında çevresel faktörler de önem arz etmektedir. Gebelik öncesi obezite, ileri anne yaşı, sezaryen doğum, çocukluk döneminde fazla inek sütü tüketimi, çocukluk çağı obezitesi, d vitamini düşüklüğü, fazla gluten tüketimi, omega-3 yağ asidi alımının az olması, yüksek glisemik diyet ve viral enfeksiyonlar (coxsackie virus, enterovirus, maternal virüs enfeksiyonları, H1N1 influenza virüs vb.) tip 1 diyabete yol açan çevresel etmenlerden sayılabilir (33).

Hastaların %70-90 kadarında otoimmunite sonucu β hücre kaybı görülür. Otoantikorların bulunmadığı başka bir hasta alt grubunda ise β hücre yıkımına neden olan faktörler saptanamamıştır ve bu gruba idiyopatik tip 1 diyabet veya tip 1b diyabet adı verilmektedir (34).

Tip 1 diyabette glukoz yüksekliğine bağlı semptomlar akut başladığı için HbA1c tanı anında yüksek saptanmayabilir. Bu sebeple tip 1 diyabet tanısında HbA1c önemli olmakla beraber açlık plazma glukozu esas alınmalıdır (35).

## 2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet rölatif insülin eksikliği olan ve periferik insülin direnci olan kişilerde görülmektedir. Pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı gerçekleşmez. Diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturmaktadır (36). Genetik sebepler, kadın

cinsiyet, yaşlılık, obezite, intraabdominal yağlanma, alkol, sigara ve fiziksel aktivite eksikliği tip 2 diyabet için risk teşkil etmektedir (37).

Tip 2 DM yüksek morbidite ve mortaliteye yol açar ve sıklıkla 30 yaşını aşan insanlarda ortaya çıkmaktadır. Buna karşın yaygın obezite sebebi ile çocukluk çağında da tip 2 DM sıklığı artmıştır. Etiyolojisinde insülin direnci ve genetik faktörler ön plandadır (38,39).

Değişken yaşam biçimi, sedanter yaşam, obezite, şekerli içecek tüketiminin artması ve işlenmiş gıdalar tip 2 DM görülme sıklığını arttırmaktadır. Bu tarz hastalarda hiperglisemi sinsi seyrettiğinden ve semptomların geç görülmesinden dolayı hastalara erken tanı konulması güçleşmektedir (40,41).

### 2.3.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi

Tip 2 diyabet patofizyolojisinde insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliği bulunur (41,42). Pankreasın gelişimi beta hücre yapısı, insülin üretimi, salgılanması, reseptör ve hedef dokudaki yanıtı düzenleyen birçok genetik bozukluk tanımlanmıştır (43). Tip 2 diyabet tek gen defektinden ziyade poligenik bir hastalık olarak kabul görmektedir. Tip 2 diyabet gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerden sedanter yaşam ve obezite önemli rol oynamaktadır. Tip 2 diyabet tanısı alan hastaların %80'inden fazlasında obezite bulunmaktadır (44).

Obezite tanısı konulan insanlarda artmış serbest yağ asitleri karaciğerde, iskelet kasında birikerek lipotoksisiteye yol açmakta ve insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. Bunun yanı sıra obezite sonucu yağ dokusundan salgılanan interlökin, monosit kemoatraktran protein-1, leptin gibi sitokinlerin salımınında artış görülmektedir. Böylelikle proinflamatuvar makrofajlar aktif hale gelip tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve benzeri sistemik ve lokal inflamatuvar etki gösteren mediatörler vücutta salınmaktadır. Bunun sonucunda gelişen yoğun inflamasyon beta hücre disfonksiyonuna ve insülin direncine sebep olarak tip 2 diyabet gelişiminde rol oynamaktadır (44).

Yapılan otopsi serilerinde diyabeti olmayan obez insanlarda pankreas beta hücrelerinde hiperplazi izlenirken, aynı vücut kitle indeksine sahip diyabet

hastalarında beta hücre hacminin küçüldüğü gözlenmiştir (45). Böylelikle diyabeti olmayan obez insanlarda bir adaptasyon mekanizması olarak insülin üretimi artmıştır ve hiperglisemi önlenmiştir. İnsülin direnci olan tüm insanlarda neden glukoz yüksekliği görülmediği bu şekilde açıklanabilir (46).

İnkretinler beslenmeye bağlı olarak gastrointestinal sistemden salgılanan ve vücutta insülin salgılanmasını tetikleyen hormonlardır. İnkretin etkisi ile beslenme sonrası insülin salgılanmasının yaklaşık olarak %60'ı gerçekleştirilir. İnkretin hormon eksikliğinde insülin salgılanmasında azalma olmakta ve tip 2 diyabete yatkınlık oluşmaktadır. Bunların dışında pankreas adacık hücrelerinden glukagon salgılanmasının artması, glukoz geri emiliminin artması, lipolizin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu tip 2 diyabet patofizyolojisinde rol oynamaktadır (47).

### 2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabet, mortalite ve morbiditesi son derece yüksek metabolik hastalıklar arasında yer almaktadır (48). Diyabetik hastalarda glukoz seviyesinin ani dalgalanmalarla seyretmesi akut komplikasyonlara sebep olurken glukoz düzeyinin klinik olarak uzun vadede kontrol altında tutulamaması kronik komplikasyonlara sebep olmaktadır (49).

#### 2.3.2.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabet hastalarında en sık saptanan akut komplikasyon hipoglisemidir. Kan glukoz değerinin 70 mg/dl'nin altında olduğu durumlar hipoglisemi olarak kabul edilir. Hipoglisemi sebepleri arasında diyabet ilaçlarının yanlış kullanımı ve yetersiz beslenme sayılabilir. Yaşlı ve böbrek yetmezliği olan hastalarda bu risk artmıştır (50).

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD) diyabetin diğer akut komplikasyonları arasında yer alır. Akut komplikasyonların çoğu önlenebilir komplikasyonlardır. Ancak dikkat edilmez ise morbidite ve mortaliteleri yüksek seyreder (51).

DKA ve HHD glukoz yüksekliği ile seyreden diyabetik acillerdir. DKA'da; plazma glukoz düzeyi 250 mg/dl'nin üzerinde, arteriyal pH asidik (pH<7,35) ve solüt yükten dolayı serum osmolaritesi yüksek beklenmektedir (>320 mOsm/kg). Diyabetik

ketoasidozun asıl sebebi insülin yetersizliği iken hiperosmolar durumda asıl sebep dehidratasyondur. Tip 1 diyabetli hastalar ketoasidoza daha yatkındır fakat ciddi sepsis, travma ve kardiyovasküler durumlarda tip 2 diyabetlilerde de görülebilir (52,53).

#### 2.3.2.2. Kronik Komplikasyonlar

Makrovasküler ve mikrovasküler olarak sınıflandırılabilir. Makrovasküler komplikasyonlar arasında, kardiyomiyopati, aritmiler, koroner kalp hastalığı, ani ölüm, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda ölüm sebepleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında nefropati, retinopati ve nöropati bulunmaktadır (53). Kan basıncı ve lipid profili kontrolünde bozulma ile birlikte hastalık süresi, bu komplikasyonların gelişimi için ortak risk faktörleridir (54).

##### 2.3.2.2.a. Makrovasküler Komplikasyonlar

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) tarafından hazırlanan kılavuzda tip 2 diabetes mellitus koroner kalp hastalıkları eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (55). Diyabetli hastada kalp krizi geçirme riski normal popülasyona göre yüksek olmakla beraber daha önce kalp krizi geçiren bir hasta ile diyabetli bir hastanın kalp krizi geçirme riski benzerdir (56). Kardiyovasküler hastalıklar diyabetli hastalarda en sık ölüm sebebidir (56). Böbrek fonksiyonlarında bozukluk, dislipidemi, kötü glukoz kontrolü, eksik ve yanlış diyabet tedavisi, kontrol altına alınamayan tansiyon yüksekliği kardiyovasküler hastalıklar açısından risk teşkil etmektedir (57).

Diyabetli hastalarda ateroskleroza bağlı beyin damarlarında değişimler saptanmaktadır. Koagülasyona yatkınlık nedeni ile beyin damarlarında trombüsler oluşmaktadır. Diyabetli hastalarda normal popülasyona göre iskemik serebrovasküler hastalık riski 2 ile 6 kat arası artmıştır (58). Bu hastalarda serebrovasküler olaylar daha ölümcül seyretmekle beraber geç iyileşmektedir (58). Bozulmuş açlık glukozu geçici iskemik atak (TIA) veya minör iskemik SVO'lu hastalarda iskemik SVO gelişme riskinde artışa sebep olabilir. Ayrı olarak obezite, dislipidemi ve sedanter yaşam serebrovasküler hadiseler için diğer risk faktörleridir (59).

Diyabet hastalığı alt ekstremite damarlarında ateroskleroz yapar ve periferik arter hastalığı için risk teşkil etmektedir (60,61). Diyabetli hastada uzun süreli sakatlık yapan periferik arter hastalığı iskemiye bağlı istirahat ağrısı ve ülserasyonda artış yapmaktadır (62-64). HbA1C değerindeki %1'lik artış periferik arter hastalığı oluşma ihtimalini %30 arttırmaktadır (65).

#### 2.3.2.2.b. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati, nefropati ve nöropati bulunmaktadır. Sıkı glukoz kontrolü ile mikrovasküler komplikasyonların morbidite ve mortalitesi önlenebilir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) önerisi ile diyabeti olan hastalarda sıkı glukoz kontrolü ve bu hastalara mikrovasküler komplikasyonlar açısından tarama önerilmektedir (66).

Diyabetli hastalarda en önemli körlük nedeni diyabetik retinopatidir. Diyabetik retinopati proliferatif ve non-proliferatif olarak iki sınıfta toplanabilir. Kan şekeri kontrolü, tansiyonun kontrol altına alınması, aldoz redüktaz inhibitörleri, anti platelet tedavi, lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi diyabetik retinopati tedavileri arasında yer almaktadır (67).

Diyabetik nöropati, sinir sistemini etkileyerek sinirsel aktivitede bozulmaya sebep olmaktadır. Otonomik ve periferik tutulumlara yol açarak belirti gösterebilmektedir. İnce sinirsel liflerin tutulumu karıncalanma, uyuşma gibi disestezik belirtiler ile seyretmektedir. Kalın liflerin tutulumu ise duyu kaybı ve uyuşukluk gibi semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Duyu kayıpları distal sensöri motor polinöropatinin varlığını ispat eder ve diyabete bağlı ayak yaraları için risk faktörüdür. Diyabetik nöropatinin yaklaşık olarak %75 kadarı distal simetrik polinöropatidir. Otonomik nöropatik disfonksiyonlar; kabızlık, diyare, dispepsi, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, fekal inkontinans, erektil disfonksiyon ve mesane fonksiyonunda bozukluklar gibi belirtilere sebep olabilmektedir (68,69).

Diyabetik nefropati; kılcal damarların glomerül içi hasarına bağlı olarak ortaya çıkan, böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma yapan mikrovasküler komplikasyondur. Ödem, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile

karakterize olup ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur (70). Erken dönemde nefropati araştırması mikroalbuminüri ve eGFR ölçümü ile yapılır (71).

Albuminüri taraması sabah ilk idrarda bakılan albümin/kreatin oranı ile yapılmaktadır. İdrarda albümin/kreatin oranı <30 mg/gr ise normal, 30 ile 300 mg/gr arası mikroalbuminüri ve>300mg/gr ise makroalbuminüri kabul edilmektedir. 3-6 aylık süreç içerisinde bakılan 3 idrar numunesinde albümin/kreatinin oranı en az 2 defa anormal saptanırsa albuminüri tanısı konulmaktadır. Nefropati değerlendirilmesinde kullanılan eGFR için serum kreatinin düzeyi ölçülmektedir. Bu sebeple günümüzde CKD-EPI formülü tercih edilmektedir (71).

Diyabetik nefropati taraması; tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabet başlangıcından 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren yapılmaktadır. Mikroalbuminüri düzeyi tanı anında ve daha sonra yılda 1 kez olacak şekilde bakılmaktadır. Diyabetik nefropati sonucu son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. GFR evrelemesine göre kronik böbrek yetmezliği sınıflandırılabilmektedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) var ise kan ve idrar testleri 3-6 ayda bir tekrarlanmaktadır. Üriner enfeksiyon, hipovolemi, kontrolsüz hipertansiyon, yoğun egzersiz, ateş, belirgin glukoz yüksekliği ve dekompanse kalp yetmezliği gibi durumlar albuminüri ve GFR düşüklüğü yapabileceği için bu problemler düzelene kadar nefropati taraması yapmamak gerekmektedir (71).

**Tablo 2.5.** Albuminürinin Değerlendirilmesi (71)

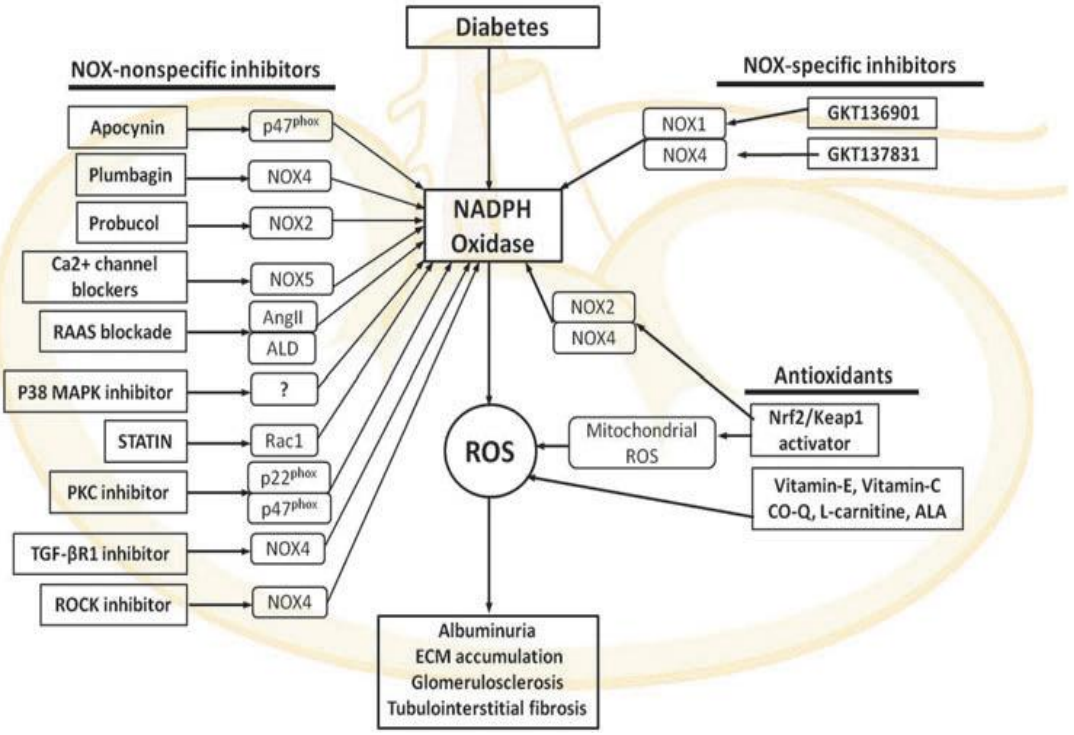
| | Sabah ilk idrarda | 24 saatlik idrarda | |
|---|---|---|---|
| | **AKO (mg/g)** | **UAE (mg/gün)** | **UAE hızı (µg/dk)** |
| **Normoalbuminüri** | <30 | <30 | <20 |
| **Mikroalbuminüri** | 30-300 | 30-300 | 20-200 |
| **Makroalbuminüri (klinik albuminüri)** | >300 | >300 | >200 |

***UAE:*** *Üriner albümin ekskresyonu (üriner albümin atılımı),* ***AKO:*** *Albümin/kreatinin oranı*

Son yıllarda yapılan çalışmalar diyabetik nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları başlatan etmenler arasında oksidatif stresin önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Kronik hiperglisemi, pro-oksidan etmenler ile buna karşı koyan anti oksidan savunma sistemleri (mtROS VE Nrf2-Keap-1 vb.) arasındaki dengeyi bozarak

diyabetik nefropati gelişmesine katkıda bulunmaktadır (72). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktive olması ile poliol ve glikasyon son ürününe bağlı yolakta protein kinaz C'nin (PKC) ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfatın (NADPH) aktivasyonu meydana gelir, NADPH oksidaz (NOX) ve homeostazı düzenleyen diğer bazı zararlı sinyalleşme odakları hücresel düzeyde oksidatif strese neden olmaktadır (72). Değişen metabolik renal denge ile böbrekte reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi gerçekleşir. Böbrekte ROS oluşumunda görev alan birçok NOX saptanmıştır. NOX4 ve NOX5 böbrek metabolik disfonksiyonunda yer alan en önemli NOX'lardır, tübüller ve podositlerde yoğun olarak yer almaktadır (72). Renal oksidatif stres; pro-oksidan enzimlerden kaynaklanan ROS aşırı üretimi ve buna karşı koymaya çalışan antioksidanların azalmasının bir sonucudur. Aşırı ROS üretimi enflamasyonu ve renal fibrozisi başlatır, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonu yaparak DNA hasarı yolu ile renal doku hasarına sebep olmaktadır (73).

**Şekil 2.1.** Diyabetik Nefropati Oksidatif Stres Yolakları (72)



Diyabetik nefropatiden korunmak için iyi bir glisemik kontrol, tansiyonun belirli sınırlar içinde tutulması (kan basıncı<140/90 mm/Hg), lipid bozukluğunun düzeltilmesi, protein yönünden sınırlı diyet ve D vitamini eksikliğinin giderilmesi önerilmektedir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik kontrol dışında renal ve kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinden bahsetmektedir. SGLT-2 inhibitörleri nefropatiyi yavaşlatmak ve kardiyak fonksiyonları iyileştirmek amacı ile verilebilmektedir. Proteinüri varlığında özellikle SGLT-2 inhibitörleri tercih edilebilmektedir (74).

**Tablo 2.6.** Albuminüri ve GFR Kategorilerine Göre KBH Prognozu (KDIGO 2012) (75)

| | | | | Persistan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | | Normal-hafif artmış | Orta derecede artmış | Ciddi derecede artmış |
| | | | | <30 mg/g | 30-300 mg/g | >300 mg/g |
| GFR kategorileri (ml/dk/1.73 m²) Tanım ve aralık | E1 | Normal veya yüksek | ≥90 | | | |
| | E2 | Hafif azalmış | 60-89 | | | |
| | E3a | Hafif-orta derecede azalmış | 45-59 | | | |
| | E3b | Orta-ciddi derecede azalmış | 30-44 | | | |
| | E4 | Ciddi derecede azalmış | 15-29 | | | |
| | E5 | Böbrek yetersizliği | <15 | | | |

Yeşil: Düşük risk (başka nedenli böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk

### 2.3.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi

Diyabet tedavisi, diyabette görülen belirtilerin tedavi edilmesini, akut metabolik komplikasyonlar, kronik komplikasyonların geciktirilmesini ve önlenmesini, hastaların hayat kalitesinin iyileştirilmesini amaçlamaktadır (76). Hastaların hayat kalitesinin yükseltilmesi ve tedavi maliyetlerinin azaltılması diyabet eğitimi, fiziksel egzersiz, beslenme programı ve tıbbi tedaviden oluşan dört etmenin başarı ile yönetilmesi ile mümkündür (77).

Diyabet tedavisinde öncelikli yaklaşım diyet ve fiziksel egzersizdir (78,79). Fiziksel egzersiz önerileri, haftada üç, gün yapılan 30 dk koşu ya da 1 saatlik orta

tempolu yürüyüş ya da günlük ortalama 45 dakika aerobik egzersiz aktivitelerinden birisini içermelidir (80). Fiziksel aktivitelerin; kan şekeri düzenlenmesi, lipid metabolizması bozukluğu, tansiyon kontrolü ve kilo kaybı üzerine olumlu katkıları vardır (81). Etkin bir diyet, HBA1c düzeyini, tip 1 diyabet hastalarında ortalama %1, tip 2 diyabet hastalarında ise %1.5-2 düşürebilmektedir (81).

Medikal tedavi oral anti diyabetikleri ve insülin tedavisini içermektedir (82). Oral anti diyabetikler; biguanidler, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidindionlar, inkretin bazlı ilaçlar (GLP-1 analogları, DPP-4 inhibitörleri), sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri ve alfa glukozidaz inhibitörleri olarak sınıflandırılabilir (83).

**Tablo 2.7.** Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavi Seçenekleri (84)

| | |
|---|---|
| Biguanidler | Metformin |
| İnsülin sekretagoları | Meglitinidler (nateglinid, repaglinid) ve Sülfonilüreler (gliklazid, glimepirid, glipizid) |
| Alfa-glukozidaz inhibitörü | Miglitol, Akarboz |
| DPP-4 inhibitörü | Saksagliptin, Vildagliptin, Linagliptin, Sitagliptin |
| Tiazolidinedionlar | Pioglitazon, Rosiglitazon |
| SGLT-2 inhibitörü | Dapagliflozin, Kanagliflozin, Empagliflozin |
| GLP-1 analoğu | Liraglutid, Eksenatid, Duaglutid, Liksisenatid, Albiglutid |
| İnsülin Uzun etkili (glargin, detemir, NPH); kısa etkili (aspart, glulizin, lispro, regüler) ve miks insülinle | Kısa Etkili (Aspart, Glulizin, Lispro, Regüler), Uzun etkili (Glargin, Detemir, NPH) ve Miks İnsülinler |

***GLP**: glukagon benzeri peptid, **SGLT**: sodyum/glukozkotransporter, **DPP**: dipeptidil peptidaz*

Biguanid grubunda metformin yer almaktadır. Etkisini karaciğer organı üzerinde gösterir, glukoneogenezi baskılamakta ve yağ asidi oksidasyonunun arttırmaktadır. Metformin ayrıca iştahı keser, bağırsaktan glukoz emilimini azaltır ve insüline olan duyarlılığı artırır. Yan etki olarak gastrointestinal sistemde gastroenterit benzeri etkiler, gaz, şişkinlik yapabilir, B12 vitamin emilimini bozup eksikliğe neden olur. Alkoliklerde, karaciğer yetmezliğinde, periferik damar hastalığı olanlarda, majör cerrahi girişimlerde kullanımı önerilmemektedir (85).

İnsülin sekretagogları grubunda; pankreas β adacık hücrelerinden insülin salgılanmasını artıran sulfonilüreler (SU) ile etki mekanizması birbirine benzeyen ancak etki süresi daha az olan glinidler (GLN;meglitinidler) bulunmaktadır. Etki mekanizmaları; β-hücresi plazma membranında K-ATP kanallarını, glukozdan etkilenmeksizin, uzun ve kısa süreli inhibe ederek insülin salgılanmasını artırmaktır. Yan etkileri arasında kilo artışı, hipoglisemi, karaciğer toksisitesi ve alerji sayılabilir. Septisemi, gebelik, hipoglisemik hastalar, hiperglisemik komplikasyonlar (DKA, HHD), son dönem böbrek yetmezliğinde ve dekompanse karaciğer siroz hastalarında kullanımları kontrendikedir (86).

Tiazolidindion (TZD) grubunda pioglitazon yer almaktadır. Periferik organlarda (karaciğer, kas ve yağ dokusunda) insülin direncinin azaltılmasında rol oynamakta böylelikle insüline olan yanıtı artırmaktadır. Hücresel alanda etkilerini nükleer transkripsiyon faktörü; peroxisome proliferator-activated receptor- ɣ'yı (PPAR- ɣ) aktifleyerek göstermektedirler. Karaciğer enzimlerinde yükselme, kilo alımı, ödem, anemi, lipid profilinde bozulma gibi yan etkiler yapabilir. Karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda (ALT>2.5x), gebelerde, böbrek yetmezliği hastalarında kullanımı önerilmemektedir (87).

Alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz), bağırsaklarda alfa-glukozidaz enzimini inhibe ederek karbonhidratların parçalanmasını azaltmakta ve glukoz emilimini azaltarak etki göstermektedir Kullanım avantajları arasında; hipoglisemi riskinin az olması, tokluk kan şekerini düşürmesi, kilo alımı üzerine nötr etkide olması, sistemik etkilerinin hemen hemen olmaması sayılabilir. Şişkinlik, kabızlık, karaciğer enzimlerinde yükselme yapabilir. Beslenemeyen malabsorbsiyonlu hastalarda,

gebelikte, laktasyonda, sirozda, inflamatuar barsak hastalıklarında kullanımları önerilmemektedir (88).

İnkretin bazlı ilaçlar; DPP4 inhibitörleri ve GLP1 analoglarıdır. Besin alımı ile ince barsaktaki L hücrelerinden GLP-1 (glukagon benzeri peptit-1) salgılanır. GLP-1 ile beraber glikoza bağlı insülinotropikpeptit (GIP) salgılanır. GIP ve GLP-1'e inkretin hormonlar denir. Glukagon salgılanmasını baskılamak, insülin salgılanmasının arttırılması ve mide boşalmasını geciktirmek gibi etkileri bulunur. GLP-1, dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) enzimi ile yıkılmaktadır (89).

GLP-1 analogları; DPP4 ile parçalanmaya karşı dirençlidirler, yarılanma ömürleri saatler veya günleri bulabilmektedir. Tedavi esnasında subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadırlar. Bu grupta liraglutid, liksisenatid, eksenatid yer almaktadır. Yan etkileri arasında nabız artışı, pankreatit riskinde artış sayılabilir. Gastroözofagiyal reflüde, gastroparezide ve safra yolları hastalıklarında kullanımından uzak durulmalıdır (89).

DPP-4 inhibitörleri (Gliptinler); DPP-4 enzimini inhibe ederek GLP-1 ve GIP yıkımını geciktirirler, insülin salgılanmasını glukoza bağımlı olarak yükseltirler. Bu grupta: saksagliptin, vildagliptin, sitagliptin, alogliptin, linagliptin yer almaktadır. Oral olarak kullanılırlar. Genellikle ağır böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, gebelik, kalp yetmezliği, pankreatit öyküsü olan hastalarda kullanılmaları önerilmemektedir (89).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT-2 inhibitörleri); 'glukoretikler' diye de adlandırılırlar. Proksimal böbrek tübüllerinde SGLT 2'yi baskılayarak böbrekten glukoz reabsorbsiyonunu azaltmakta, böylelikle glukozun idrar yolu ile itrahını arttırmaktadırlar. Dapagliflozin, empagliflozin ve canaglifozin bu grupta bulunmaktadır. Bu grup ilaçlar kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli hastalarda, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gibi kardiyak hastalığı olanlarda, böbrek yetmezliği hastalarında medikal tedavide tercih sebebidir (90).

**Tablo 2.8.** SGLT2 İnhibitörleri ve Kullanım Dozları (91)

| Jenerik Adi | Ticari Formu | Günlük Doz | Alınma Zamanı |
|---|---|---|---|
| Dapagliflozin | 10 mg tablet | 5-10 mg | Yemekten bağımsız, Günde 1 kez |
| Empagliflozin | 10-25 mg tablet | 10-25 mg | Yemekten bağımsız, Günde 1 kez |
| Kanagliflozin (Ülkemizde bulunmamaktadır) | 100-300 mg tablet | 100-300 mg | Tercihen kahvaltıdan önce, Günde 1 kez |

SGLT2 proksimal böbrek tübülüslerinde yer almaktadır. SGLT1 ise geç proksimal tübüllerde bulunmaktadır. SGLT2 ekspresyonu böbrek proksimal tübül hücreleri dışında, pankreas adacık alfa hücreleri ile sınırlıdır. Diğer dokularda neredeyse hiç üretilmez. SGLT 2, proksimal tübülde glukozun reabsorbsiyonunda görev alan zar proteinidir. SGLT1 ise barsak, kalp, beyin gibi diğer organlarda bulunmaktadır. SGLT2, sodyum potasyum ATPaz (Na-K ATPaz) pompası tarafından üretilen sodyum (Na) konsantrasyon gradiyentinden faydalanır ve bir sodyuma karşılık aynı anda 1 glukoz taşımaktadır. SGLT1 ise 2 sodyuma karşılık aynı anda 1 glukoz taşıyabilmektedir (92).

**Şekil 2.2.** SGLT2 Aracılığı ile Glukoz Emilimi (93)




SGLT2'nin inhibe edilmesine bağlı glukozun proksimal tübülden reabsorbsiyonu engellenmektedir. Böylelikle idrar ile glukoz atılarak kan glukozu düşürülmüş olur. Bu ilaçların etkisi glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve kan glukozu

ile ilişkilidir. SGLT2 inhibitörü tedavisi ile beraber kan glukoz seviyesi azaldıkça molekülün idrar ile atılımı da azalır, bu durum hipoglisemi gelişme riskini azaltmaktadır (94). SGLT 2 inhibitörlerinin etkisi insülinden bağımsızdır, SGLT2 inhibitörü kullanımı ile insülin seviyesinin artmadığı görülmektedir. Hatta glukoz toksisitesini azaltıp pankreas beta adacık hücrelerinin işlevini arttırabilmektedir (95).

SGLT2'nin inhibe edilmesiyle glukoz ile beraber sodyumun da reabsorbsiyonu engellenir. Böylelikle böbrek distal tübüle geçen sodyum miktarı artar ve tübüloglomerüler geri dönüş aktiflenir. Afferent arteriol kasılır, hiperfiltrasyon ile beraber glomerül içi basınç azalır. SGLT2 inhibitörü kullanımının bu yol ile renal koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmektedir (96). Ayrı bir özellik olarak SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı ile kalp kasında bulunan sodyum-hidrojen (Na/H) pompasının inhibe edildiği düşünülmektedir. Böylelikle miyokard hücre içindeki kalsiyum (Ca) ve sodyum (Na) miktarı azalmakta ve mitokondri içerisindeki kalsiyum miktarı ise artmaktadır. Bu durum kalp kası üzerine doğrudan koruyucu etkide bulunur (97). Yapılan çalışmalar SGLT2 inhibitörü kullanımının kardiyak morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir (98,99). Kalp yetmezliği hastalarında SGLT2 inhibitörü kullanımı hastane yatışını da azaltmaktadır (100).

SGLT 2 inhibitörlerinin kan şekeri kontrolü haricinde başlıca avantajları arasında; kilo kaybına yardımcı olması, kullanım sonrası hipoglisemi olasılığının az olması, böbrek ve kalp organları üzerine koruyucu etkisi olması, ılımlı tansiyon düşüklüğü sağlaması bulunmaktadır (101).

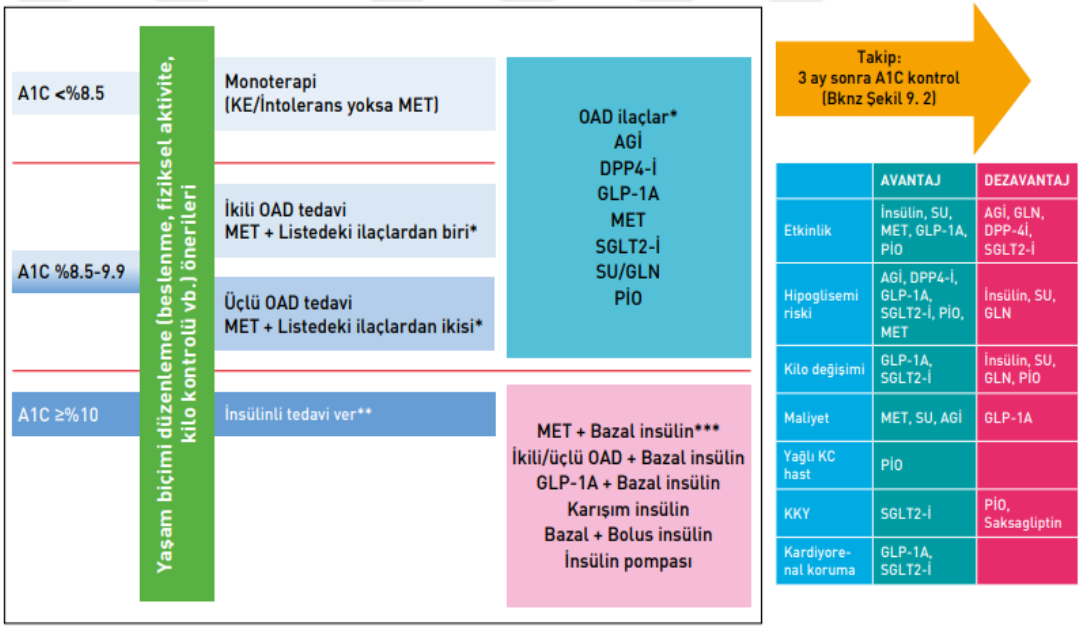
SGLT2 inhibitörü kullanımının dezavantajları idrar ile glukoz atılımı olduğu için genito-üriner sistem enfeksiyonlarına yatkınlık, dehidratasyon sebebi ile hipotansiyon riski ve senkoptur. Daha nadiren ise; böbrek yetmezliği, fournier gangreni, diyabetik ketoasidoz, mesane kanseri, ampütasyonlar ve hipoglisemi görülebilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının 45 mg/ dL'den küçük olduğu durumlar, tip 1 DM'li hastalar, gebelik ve laktasyon, ciddi genito-üriner sistem enfeksiyonlarında SGLT-2 inhibitör kullanımı önerilmemektedir (94). Ayrıca erkek hastalarda balanit ve kadın hastalarda vajinite sebep olabilmektedir. (102).

İnsülin tedavisi; insülinin direk veya dolaylı olarak dokulardaki metabolik etkilerinden faydalanmayı amaçlar. İnsülin; lipid, glukoz, aminoasitler gibi aktif

metabolitleri hücre içine alarak vücut dengesine katkıda bulunan anabolik ve bir anlamda anti katabolik hormondur (103).

İnsülin tedavisi diyabetli hastalarda temel eksiklik olan insülini yerine koyduğundan HbA1c'yi en etkili düşüren tedavi yöntemidir. HbA1C seviyesinin etkin olarak düşmesi komplikasyon gelişme riskini ciddi oranda azaltır. İnsülinin vücuttaki fizyolojik etkileri kısa, orta ve uzun etkili insülinlerle taklit edilmeye çalışılır. Kısa etkili insülinler arasında insülin aspart ve glulisin, orta etkili insülin olarak NPH, uzun etkili insülinler arasında ise insülin glarjin ve detemir sayılabilir (103).

**Şekil 2.3.** Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Şeması (104,105)




## 2.4. Mikro RNA (miRNA)

miRNA'lar 20-24 nükleotidten oluşan ve kodlanmayan kısa RNA'lardır. Spesifik mRNA translasyonunu inhibe ederek ya da mRNA yıkılmasını desteleyerek gen ekspresyonuna yardımcı olmaktadırlar (106). miRNA'lar; mRNA translasyon inhibisyonunu RNA'nın 3'-UTR (çevrilemeyen bölge) bölgesine bağlanarak sağlar ve protein sentezlenmesi engellenmiş olur (107). miRNA'ların hücresel gelişim, çoğalma, hücresel yıkım, farklılaşma ve hastalıkların gelişimi gibi bir çok hücresel olayda aktif rol aldığı belirtilmektedir (108). Glukoz homeostazı, inflamasyon, tümör baskılayıcı

genler ve onkogenlerin çoğu miRNA'lar tarafınca düzenlenmektedir (109). Tanısal biyobelirteç, prognoz tayini veya tedaviye yönelik hedef belirleme amaçlı miRNA'lar son zamanlarda önem kazanmıştır. Onkolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar başlıca miRNA araştırma alanları arasında yer alır (110).

Onkolojik hastalıklar açısından yapılan araştırmalarda görülmüştür ki miRNA-21'in aşırı salınması tümorogenezi arttırmaktadır. MiRNA-2, MAPK / ERK (mitojenle aktive olan protein kinazlar ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar) yolağının negatif düzenleyicilerini baskılayarak apoptozu önler ve tümör oluşumuna katkıda bulunur (111). MiRNA-21 MAPK/ERK yolağı dışında transforme edici büyüme faktörü- β (TGF-β), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), sinyal transfer ve transkripsiyon 3 (STAT3) aktivatörü gibi proteinleri açığa çıkarmakta ve kanser oluşumunda rol oynayan p53 genini de etkilenmektedir (112-114). MiRNA-155; bağışıklık, inflamasyon, hematopoez, kardiyovasküler hastalık ve kanser oluşumu gibi süreçlerde rol oynamaktadır (115). MiRNA-155 artışı pankreas kanseri, meme kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, kolon kanseri gibi yaygın kanser türlerinde kanserogenezde suçlanmaktadır (116,117).

Kardiyovasküler hastalıklar miRNA araştırmaları arasında yer alır. MiRNA-1, miRNA-21, miRNA-23, miRNA-29, miRNA-133, miRNA-199, miRNA-208, miRNA-320 kardiyak hücre farklılaşması, proliferasyonu, hipertrofi, fibrozis ve elektriksel iletimde rol oynayan bazı miRNA türleridir (118). MiRNA-17-92 ailesi kardiyak hücre farklılaşması, proliferasyonu dışında kardiyak hücrelerin iskemiye yanıtını da düzenlemektedir. MiRNA-92 damar hücrelerinin anjiyogenezisini kısıtlarken, miRNA-19 kalbi iskeminin olumsuz etkilerinden korumaktadır. Farklı olarak bu miRNA'lar kalpteki fibroblastların yaşlanmasını da engellemektedir (119).

Diyabetin HbA1C, açlık kan glukozu, tokluk glukozu gibi biyobelirteçleri diyabet komplikasyonlarını öngörme ve açıklamada yetersiz kalmaktadır (120). Diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler etkileri düşünülünce miRNA'nın diyabet hastalığının kendisinin ve komplikasyonlarının gelişiminde rol oynayabileceği ilgisi uyandırmaktadır. miRNA'ların serum düzeyindeki değişiklikleri, diyabetin prognozu ve tedavisinde muhtemel belirteçler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. İnsan vücudunda 2500'ün üzerinde miRNA yer aldığı tahmin edilmektedir. Çalışmalar

pankreasın beta hücrelerinde insülin üretimi ve salınması ile miRNA'lar arasında ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. miRNA'lar aynı zamanda pankreatik beta hücrelerinin farklılaşması, çoğalması ve hayatta kalmasında görev almaktadırlar (121).

Diyabetik nefropati (DN), diyabet sonucu böbreklerde gelişen ilerleyici bir hastalıktır ve son dönem böbrek hastalığının önemli bir nedenidir (122). DN'nin patolojik özellikleri arasında glomerüler ve tübülerhipertrofi, albuminüri, glomerüler bazal mebran kalınlaşması, podosit hasarı, renal intertisyel fibröz sayılabilmektedir (123,124). Mikroalbuminüri, DN tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Proteinüriye yol açarak böbrek fonksiyonları bozulur ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kademeli düşerek son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (125).

miRNA'lar sinyal yolaklarını etkileyerek oksidatif stres, inflamatuar yanıt, bağışıklık, fibroz gibi hücre işlevlerini etkileyerek DN'nin patofizyolojik olaylarında aktif rol oynamaktadır (119-126). Örneğin miRNA-141'in aşırı salınması hücre inflamasyonunu şiddetlendirmekte ve renal hücreleri apoptoza sürüklemektedir (127). miRNA-93'ün aşırı salınması ise transforme büyüme faktörü- (TGF-) beta1'i uyararak renal fibrogenezi önleyebilmektedir. Bu gibi sebeplerle miRNA'ların DN'de biyobelirteç ve teröpatik hedef olarak seçilmesi olasıdır (128).

miRNA-21 GTaşırı ekspresyonu yüksek glukoz koşullarında böbrek mezengial hücrelerin proliferasyonunu baskılamakta, mezengial hücre hipertrofisini ve fibronektin salgılanmasını arttırmakta ve renal fibrogenezi düzenlemektedir. miRNA-21 baskılanması DN'de renal fibrozu azaltmak için hedef molekül olabilir (129,130). Tübülo intertisyel fibroz (TIF), böbrek yetmezliğini gösteren etmenlerden biridir. Yapılan çalışmalar miRNA-34a-5p artışının TIF patogenezinde yer alabileceğini göstermektedir (131). miRNA-34a-5p'yi azaltmak, β-hücre lipotoksisitesi ve TIF'ı ve önlemek ve tedavi etmek için tedavi hedefi olabilmektedir (132). Şiddetli DN'de ve insülin reseptör bozukluğu ile giden durumlarda miRNA-141'in arttığı gözlenmiştir. Çalışmalar miR-141'in kan şekerini kontrol etmek ve DN renal fibrozisi önlemek için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (133,134). Yine yapılan çalışmalar DN'de miRNA-184, miRNA-370, miRNA-377, miRNA-503 gibi miRNA çeşitlerinin arttığını ve bu miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (135).

Diyabetik nefropatili hastalarda bazı miRNA düzeyleri artarken bazıları ise düzey olarak azalmaktadır. Let-7 insanlarda 11 üye ile ifade edilen miRNA grubudur (136,137). Let-7 salınımı, tip 2 diyabetli nefropati hastalarında azalırken iyi bir glisemik kontrol ile düzeyi artabilmektedir (138). miRNA-25, oksidatif stresi ve apoptozu azaltarak tip 2 diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını geriye çevirebilmekte, bu anlamda terapötik hedef ve antioksidan olarak değerlendirilebilmektedir (139). Yine yapılan çalışmalar miRNA-29, miRNA-93, miRNA-126, miRNA-130, miRNA-146a, miRNA-424 düzeylerinin DN'de azaldığını göstermektir (140).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Materyal

### 3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

- Total miRNA izolasyon kiti (PureLink)
- Komplementer DNA (cDNA) izolasyon kiti (ID3EAL)
- miRNA qPCR master mix (ID3EAL)
- Referans Gen Primerleri (ID3EAL)
- Hedef miRNA Primerleri (ID3EAL)
- ddH2O (DNAse-RNAse içermeyen H2O)

### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Araçları

- Santrifüj ve Mikrosantrifüj (Thermo Scientific)
- Real Time PCR Cihazı (Rotor-Gene Q)
- Thermal Cycler (MiniAmp plus)
- Spektrofotometre (NanoDrop 2000)
- Vorteks Karıştırıcı
- Mikrosantrifüj tüpleri (1,5 ml, 2 ml)
- Mikropipet seti ve steril filtreli mikropipet uçları
- Derin Dondurucu (-80oC)

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Çalışma Grubu

Mevcut çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Bilim Dalı'nda tip 2 diabetes mellitus tanısıyla takip edilen 427 hasta çalışma kapsamında incelenmiştir. Tip 2 diabetes mellitus nedeniyle yerel sağlık otoriteleri tarafından onaylanmış medikal tedavilerini rutin kullanan ve ek hastalığı olmayan hastalardan dapagliflozin tedavisi alan ve retrospektif veri incelemelerinde ilacı kullanmaya başladığı gün (0.gün) ve dapagliflozin tedavisinin ortalama 60. güne denk gelen dönemde kontrol muayenelerine elde edilmiş ve klinikte muhafaza edilmiş kan numuneleri bulunan 52 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

15-65 yaş arasında olmak, 2022 Amerikan Diyabet Cemiyeti tanı kriterlerine göre tip 2 diyabet tanısı olmak, tip 2 DM dışında sistemik ve metabolik bir hastalığının olmaması, glukokortikoid gibi glisemik parametreleri etkileyebilecek bir ilaç kullanmıyor olmak ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerleri gibi üriner albümin atılımını engelleyebilecek bir ilaç kullanmıyor olmaktır. Çalışmaya en az 3 aydır devam eden idrar/kreatinin oranı (UACR) >30 mg/gün hastalar diyabetik nefropati olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri bilinen kalp hastalığı, hipertansiyon, karaciğer hastalığı, hematolojik hastalılar, maligniteler, gebelik, diyabetik nefropati dışında herhangi bir böbrek hastalığı, kronik inflamatuar hastalıklar, idrar yolları hastalıkları ve erkekler için prostat hastalığı olmasıdır. Çalışma kapsamında Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022/319 no'lu etik kurul izni alınmıştır.

Çalışma kapsamında 0.gün ve 60. gün verileri 2 grup şeklinde karşılaştırılmıştır. Olguların yaş, cinsiyet, biyokimyasal parametreler, tam kan sayımı, hemoglobin A1c düzeyi, tam idrar analizi, idrarda mikrototal protein, idrarda kreatinin düzeyi ve idrarda mikroalbuminüri düzeyleri retrospektif olarak hasta dosyalarının taranmasıyla elde edilmiştir. Daha önce gerekli izin ve etik kurul izinleri alınarak yapılan çalışmalardan -80 °C'de muhafaza edilen kan numuneleri incelenmiştir.

### 3.2.2. Çalışma Örneklerinin Elde Edilmesi

Kliniğimizde daha önceki çalışmalar kapsamında incelenen kan numuneleri hastalardan ortalama 3 mL Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA)'li kan tüplerine alındıktan sonra, 4 °C'de 1.000 x g'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Elde edilen plazma, lökosit tabakasından dikkatle ayrıştırılarak başka bir mikro tüp içine transfer edilmiştir. Çökeltiye 1 mL Red Blood Cell Lysis Buffer (RBL) ilave edilerek kırmızı kan hücreleri ortamdan uzaklaştırıldı. 825 x g'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant atılıp, dolaşan miRNA'ları izole etmek için, plazma 1000 x g, 4 °C'de 10 dakika tekrar santrifüj edildi. Son aşamada plazma toplanıp -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

### 3.2.3. miRNA İzolasyonu

miRNA ekstraksiyonu için PureLink® RNA Mini Kit kullanılarak üretici firmanın izolasyon protokolüne göre gerçekleştirildi. Her bir serum örneğinden elde edilen total miRNA'nın saflık tayini ve konsantrasyonu "NanoDrop 2000 Spectrophotometer" cihazı ile ölçüldü.

**miRNA İzolasyon Protokolü;**

1. Bir hacim serum örneğine (800 µl), 2-merkaptoetanol ile hazırlanmış bir hacim (800 µl) liziz tamponu eklendi ve ardından aynı hacimde %96-100 etanol (800 µl) eklendi. Sonrasında iyice pipetaj yapıldı.
2. Bir döndürme kolonuna (Toplama Tüpü ile) 700 µl kadar numune aktarıldı.
3. Oda sıcaklığında 15 saniye boyunca 12.000 × g'de santrifüj edildi. Kolonun altında bulunan toplama tüpünde biriken sıvı boşaltıldı.
4. Tüm numune işlenene kadar 3. ve 4. adımlar tekrarlandı.
5. Döndürme tüpüne 700 µL yıkama tamponu I eklendi. Oda sıcaklığında 15 saniye boyunca 12.000 × g'de santrifüj edildi. Kolonun altında bulunan toplama tüpünde biriken sıvı boşaltıldı.
6. Döndürme tüpüne 500 µL yıkama tamponu II eklendi. Oda sıcaklığında 15 saniye boyunca 12.000 × g'de santrifüj edildi. Kolonun altında bulunan toplama tüpünde biriken sıvı boşaltıldı.
7. Tekrar döndürme tüpüne 500 µL yıkama tamponu II eklendi. Oda sıcaklığında 15 saniye boyunca 12.000 × g'de santrifüj edildi. Kolonun altında bulunan toplama tüpünde biriken sıvı boşaltıldı.
8. Döndürme tüpüne hiçbir şey eklemeden oda sıcaklığında 1 dakika boyunca 12.000×g'de santrifüj edildi. Toplama tüpü atıldı ve döndürme tüpü yeni bir 1,5 ml'lik santrifüj tüpüne yerleştirildi.
9. Döndürme tüpünün merkezine 20 µL RNase içermeyen su eklendi.
10. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildi.
11. Santrifüj tüpüne yerleştirilmiş döndürme tüpü oda sıcaklığında ≥12.000 × g'de 2 dakika santrifüj edildi.
12. 1,5 ml'lik santrifüj tüpünün içerisinde miRNA elde edildi.
13. Elde edilen miRNA'lar -80 oC'de saklandı. *(Bu protokol 3 kez tekrarlandı)*

### 3.2.4. cDNA Eldesi

Elde edilen miRNA'dan cDNA eldesi için ID3EAL cDNA Synthesis kiti içeriğinde yer alan bileşenler her bir örnek için tablo 3.1'e göre son hacim 20 µl olacak şekilde hazırlandı.

**Tablo 3.1.** cDNA Eldesi İçin Bileşenlerin Hacimleri

| **Bileşenler** | **Hacim** |
|---|---|
| RNA | 5 µl |
| ID3EAL RT Buffer(4x) | 5 µl |
| ID3EAL Reverse Transcriptase (20x) | 1 µl |
| ID3EAL RT Primer 1-plex 1 (20x) | 1 µl |
| ID3EAL RT Primer 2-plex 1 (20x) | 1 µl |
| ID3EAL RT Primer 3-plex 1 (20x) | 1 µl |
| ID3EAL RT Primer 4-plex 1 (20x) | 1 µl |
| ID3EAL RT Primer 5-plex 1 (20x) | 1 µl |
| ID3EAL RT Primer 6-plex 1 (20x) | 1 µl |
| ID3EAL RT Primer 7-plex 1 (20x) | 1 µl |
| RNase-Free H2O | 2 µl |
| **Toplam** | **20 µl** |

Yapılan bu işlemlerin ardından ticari kit çalışma protokolüne uygun olarak termal cycler cihazında Tablo 3.2'de belirtilen ısı protokolü uygulanarak cDNA'lar elde edildi.

**Tablo 3.2.** PCR Cihazı cDNA Isı Protokolü

| **Sıcaklık (°C)** | **Zaman** |
|---|---|
| 42 | 30 dk |
| 95 | 5 dk |

PCR'dan sonra hazır olan cDNA'lar -20°C'ye kaldırıldı.

### 3.2.5. Real Time PCR ile miRNA Analizi

Elde edilen cDNA'lar 1:10 oranında seyreltilmiştir. cDNA'ların referans gen açısından amplifikasyonunu sağlamak ve ilgili bölgeleri işaretlemek amacıyla ID3EAL miRNA qPCR System kiti üretici firmanın protokolü doğrultusunda tablo 3.3'de belirtilen şekilde uygulanarak hazırlandı.

**Tablo 3.3.** Çalışma Protokolü Miks Eldesi

| **Bileşenler** | **Hacim** |
|---|---|
| ID3EAL qPCR Master Mix (2x) | 10 µl |
| ID3EAL qPCR Primer (10x) | 2 µl |
| RNaz içermeyen su | 3 µl |
| Seyreltilmiş cDNA | 5 µl |
| **Toplam hacim** | **20 µl** |

Yukarıdaki tabloda gösterilen şekilde her miRNA primeri için 7 kez bu mix hazırlandı. Hazırlanan referans gen Real Time PCR mixleri ve hedef gen Real Time PCR mixleri uygun cDNA'lar ile Rotor-Gene Q (Qiagen) cihazına yüklendi. Tablo 3.4'de Real Time PCR ısı protokolü uygulanarak miRNA ekspresyon düzeyleri belirlendi.

**Tablo 3.4.** Real Time PCR Isı Protokolü

| **Sıcaklık (oC)** | **Zaman** |
|---|---|
| 95 | 10 dk |
| 40 | 5 dk |
| 95<br>60 | 10 sn<br>30 sn } Bu döngü 40 kez tekrarlanır. |

Serum örneklerinde ekspresyon değişimlerini araştırdığımız miRNA'lar ve primer dizileri Tablo 3.5'de yer almaktadır. Bu çalışmada referans gen olarak hsa_RNU6-1 kullanılmıştır.

**Tablo 3.5.** miRNA 6, miRNA-let-7a, miRNA-130b ve miRNA-25'nın Primer Dizileri

| | |
|---|---|
| hsa_RNU6-1 (Housekeeping gen) | GTGCTCGCTTCGGCAGCACATATACTAAAATTGGAA CGATACAGAGAAGATTAGCATGGCCCCTGCGCAAG GATGACACGCAAATTCGTGAAGCGTTCCATATTTT |
| hsa-let-7a-3p | CUAUACAAUCUACUGUCUUUC |
| hsa-miR-25-3p | CAUUGCACUUGUCUCGGUCUGA |
| Hsa-miR-130b-3p | CAGUGCAAUGAUGAAAGGGCAU |

### 3.2.6. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogramlar, varyasyon katsayıları, çarpıklık, keskinlik, trendden çıkmış normallik grafiği ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin 2 farklı zamanda karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler, Spearman rank korelasyon testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS for Windows 22 programı kullanılmış p değerinin $<0.05$ olması istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 52 hastanın 16'sı (%30) erkek, 36'sı (%69.2) kadındır (Tablo 4.1). Çalışmaya katılan 52 hastanın yaş ortalamaları 54.17±8.1 olup, medyan değeri 56'dır.

Çalışma hastalarının vücut kitle indeksi ortalaması 25.75±0.39 olup medyan değeri 25.6'dır. 52 hastanın sistolik kan basıncı ortalaması 124.23±2.50 olup medyan değeri 124'tür. Diyastolik kan basıncı ortalaması 75.86±3.49 olarak tespit edilmiş ve medyan değeri 75 saptanmıştır (Tablo 4.1).

Çalışma popülasyonun HOMA indeks ortalaması 3.82±0.10 olarak saptanmış olup medyan değeri 3.8'dir. Hastaların diyabet süresi ortalaması 2.56±0.99 olup medyan değeri 2'dir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Genel Tanımlayıcı İstatistiklerin Ortalama ve Medyan Değerleri

| **Tanıtıcı özellikler** | **Tanımlayıcı istatistikler (n=52)** | | |
|---|---|---|---|
| | N/% | Ortalama±SS | Medyan (Min-Max) |
| **Cinsiyet** | | | |
| Erkek | 16/30.8 | | |
| Kadın | 36/69.2 | | |
| **Yaş (yıl)** | | 54.17±8.1 | 56 (49-59) |
| **VKİ (kg/m2)** | | 25.75±0.39 | 25.6(25.5-26.1) |
| **Sistolik Kan Basıncı (mmHg)** | | 124.23±2.50 | 124 (122-126) |
| **Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)** | | 75.86±3.49 | 75(74-76) |
| **HOMA İndeksi** | | 3.82±0.10 | 3.8 (2.7-4.35) |
| **DM Süresi (yıl)** | | 2.56±0.99 | 2 (2-3) |

**Tablo 4.2.** Dapagliflozin Tedavisinin 0 ve 60. Günlerinde Tespit Edilen Laboratuvar Bulguları

| | **0.Gün** | | **60.Gün** | |
|---|---|---|---|---|
| | Ortalama±SS | Medyan (Min-Max) | Ortalama±SS | Medyan (Min-Max) |
| **Glukoz** (mg/dL) | 231.20±109.78 | 217(102-534) | 153.75±42.73 | 146.50(91-248) |
| **Kreatinin** (mg/dL) | 0.67±0.14 | 0.66 (0.46-1.14) | 0.75±0.16 | 0.76(0.48-1.12) |
| **Sodyum** (mmol/L) | 137.65±3.92 | 138(128-143) | 138.54±2.49 | 139(132-143) |
| **Potasyum** (mmol/L) | 4.47±0.35 | 4.50(3.7-5.1) | 4.44±0.48 | 4.5(3.24-5.40) |
| **HbA1c %** | 9.94±1.88 | 10.2 (6.8-13.20) | 7.92±1.37 | 7.55(6-10,5) |
| **HDL** (mg/dL) | 49.15±8.91 | 51.50(32-67) | 49.56±7.4 | 51(31-71) |
| **Total kolesterol** (mg/dL) | 212.54±42.35 | 219.50 (108-323) | 201.56±39.11 | 197(100-285) |
| **LDL** (mg/dL) | 142.11±32.66 | 146.50 (53-218) | 129.79±26.66 | 130.50 (55-170) |
| **Trigliserit** (mg/dL) | 204.97±97.42 | 189.50 (57-608) | 189.21±79.84 | 173.50 (72-506) |
| **İdrar kreatinin** (mg/dL) | 108±48.80 | 108(21-211) | 86.62±40.07 | 81(18-196) |
| **İdrar MTP** (mg/dL) | 23.51±28.14 | 18(3-139) | 14.61±21.88 | 9 (1-141) |
| **İdrarda Mikroabümin** (mg/dL) | 3.15±5.89 | 0.96(0.47-38) | 1.72±2.77 | 0.49 (0.05-9.60) |

**Tablo 4.3.** miRNA'ların Mikroalbuminüri ve Mikro Total Protein Düzeyi ile Arasındaki Korelasyonlar

| | | Mikro-albüminüri (0.gün) | Mikro-albuminüri (60.gün) | Mikro total protein (0.gün) | Mikro total protein (60.gün) |
|---|---|---|---|---|---|
| **miRNA-Let-7a (0.gün)** | r | 0.087 | 0.009 | -1.131 | 0.120 |
| | p | 0.542 | 0.947 | 0.356 | 0.398 |
| **miRNA-Let-7a (60.gün)** | r | 0.068 | 0.061 | -0.083 | 0.200 |
| | p | 0.632 | 0.668 | 0.559 | 0.155 |
| **miRNA-25 (0.gün)** | r | 0.087 | 0.009 | -0.131 | 0.120 |
| | p | 0.542 | 0.947 | 0.356 | 0.398 |
| **miRNA-25 (60.gün)** | r | 0.118 | 0.009 | -0.048 | 0.126 |
| | p | 0.406 | 0.949 | 0.736 | 0.372 |
| **miRNA-130b (0.gün)** | r | 0.154 | 0.136 | 0.373 | 0.365 |
| | p | 0.275 | 0.336 | 0.007 | 0.008 |
| **miRNA-130b (60.gün)** | r | 0.163 | 0.143 | 0.414 | 0.389 |
| | p | 0.247 | 0.312 | 0.002 | 0.004 |

**Tablo 4.4.** Dapagliflozin Tedavisinin 0 ve 60.Günlerinde Tespit Edilen miRNA Düzeylerindeki Değişiklikler

| | **0.gün** | | **60.gün** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ortalama±SS | Medyan (Min-Max) | Ortalama±SS | Medyan (Min-Max) | |
| **miRNA let7A** | 1.16±0.78 | 0.95 (0.53-3.86) | 1.51±0.68 | 0.30 (0.01-0.98) | <0.01 |
| **miRNA 25** | 1.17±0.78 | 0.95 (0.53-3.86) | 1.27±0.64 | 0.98 (0.65-3.29) | <0.05 |
| **miRNA 130b** | 1.02±0.55 | 0.96 (0.39-2.48) | 1.23±.053 | 1.02 (10.49-2.78) | <0.01 |

# 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada veri tabanımızda kayıtları yer alan ve kan numuneleri muhafaza edilen tip 2 DM tanısı nedeniyle dapagliflozin kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 60.gün civarı kontrole başvuran hastalarda diyabetik nefropatiyle ilişkili olan miRNA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta da dapagliflozin kullanımı sonrasında diyabetik nefropatiye spesifik olan miRNA Let 7a, miRNA 25 ve miRNA 130b düzeylerinin istatistiksel anlamda arttığını tespit ettik. Çalışmamızda temel olarak incelemek istediğimiz diyabetik nefropati bulgusu olan mikroalbuminüri ile miRNA düzeyleri arasında istatiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki tespit edemedik. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma dapagliflozinin diyabetik nefropatiyle ilişkili miRNA'ların mikroalbuminüri ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma özelliğindedir.

Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda ortaya çıkan ilerleyici bir böbrek hastalığıdır ve son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni olup renal replasman tedavisi gereksinimi ortaya çıkan dünya nüfusunun yaklaşık %30-50'sini oluşturmaktadır (141-143). Bilindiği kadarıyla genetik yakınlık, glukoz metabolizma hastalıkları, renal hemodinamik değişiklikler, oksidatif stres ve artan sitokin düzeyleri gibi faktörlerin kümülatif etkisi nefropatinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır (144). Diyabetik nefropatide görülen yapısal ve renal belirteçlerdeki değişiklikler albuminüri, glomerüler ve tübüler hipertrofi, glomerüler bazal membran kalınlaşması, interstisyel fibrozis ve podosit hasarıdır (145,146). Bunun yanında diyabetik nefropatinin yüksek mortalitesinin temelini böbrek fonksiyonlarını bozan epitelyal mezenkimal geçişte ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimi sonucunda gelişen renal fibrozisin derecesidir (147,148). Günümüzde diyabetik nefropatinin tanısında altın standart yöntem mikroalbuminüri tespitidir. Diyabetik nefropatili hastalarda mikroalbuminürinin ortaya çıkması sonucunda zamanla belirgin proteinüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma, glomerüler filtrasyon hızında kademeli azalma ve son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (149).

Çalışma kapsamında elde edilen verilere göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan düzeyde farklılık saptanan miRNA düzeyleri ile mikroalbuminüri arasında herhangi bir anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Bu durumun birçok nedeni olabilir. Çalışma kapsamında incelenen hasta sayısının az olması ve elde edilen verilerin normal

dağılıma uymaması nedeniyle kullanılmak zorunda kalının non-parametrik test tercihinden kaynaklanmış olabilir. Bunun yanında mikroalbuminüri doku düzeyinde meydana gelen yapısal değişiklikler sonucunda bazal membran geçirgenliğinde artışa bağlı olarak ortaya çıkar. miRNA'lar çeşitli proteinlerin sentezinde arttırıcı veya azaltıcı yönde etki edebilen gen ürünleridir. Düzeylerindeki değişikliğin farklı proteinlerin sentezi üzerindeki etkileri tam olarak tanımlanmamıştır. Çalışma kapsamında incelenen miRNA'ların düzeyinde istatiksel olarak farklılıklar saptanmış olsa da nefronlarda meydana gelen değişiklikler aynı hızda gerçekleşmeyebilir. Bunu aydınlatmanın yolu daha uzun süren prospektif randomize kontrollü çalışmalar yapmaktır.

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri tip 2 diyabetli hastalardan oluşan geniş katılımlı çalışmalarda glikolize hemoglobin düzeylerini düşürmüş ve kardiyovasküler ve renal olumlu etkiler göstermiştir (150). CREDENCE (Canagliflozin and renal events in diabets with established nephropathy clinical evaluation) çalışması kronik böbrek hastalığı olan tip 2 DM'li hastalarda uzun süreli kanagliflozin uygulamasının kardiyovasküler ve renal koruma sağladığını göstermiştir (151). Bu etkilerin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmese de SGLT2 inhibitörlerinin olumlu etkileri kan şekerini düşürücü etkilerinden bağımsız görünmekte olup olası diğer olumlu etkileri natriürezis ve glukoz ilişkili osmotik diürez sonucundaki intraglomerüler basınç azalması olabilir (152-154). Heerspink HJL ve arkadaşlarının yaptığı DAPA-CKD (Dapagliflozin Chronic Kidney Disease) çalışmasında da dapagliflozin kullanan hasta grubunda kullanmayan gruba kıyasla çalışmanın primer sonlanım noktaları olan tahmini glomerüler filtrasyon hızında ≥%50 azalma, son dönem böbrek hastalığı gelişme sayısı, renal kaynaklı ölümler ve kardiyovasküler kaynaklı ölüm oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (153).

Son yıllarda yapılan çalışmalar miRNA'ların çoğalma, diferansiyasyon, apoptozis ve çeşitli metabolik yolak süreçlerinin çoğunda homeostaza katıldığını ve hastalıkların tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceklerini göstermektedir (155). Benzer şekilde spesifik miRNA'ların farklı sinyal yolaklarını etkileyerek inflamatuar süreç, oksidatif stres, immün yanıt ve hücre fonksiyonlarını değiştirerek diyabetik nefropatinin fizyopatolojisini düzenleyebilmektedir. Birçok çalışmada

diyabetik nefropatiyle ilişkisi miRNA düzeylerinde değişiklikler saptanmıştır. Diyabetik nefropatili hastalarda miRNA let 7a, miRNA 25 ve miRNA 130b gibi miRNA'ların down regüle olduğu tespit edilmiştir (156).

miRNA let 7, insanlarda tespit edilmiş ve 11 adet tanımlanmıştır (157). Let 7, tümör baskılayıcı etkileriyle hakkında incelenmeler yapılmış bir moleküldür. Yapılan ileri çalışmalarda tip 2 DM'si olan hastalarda insülin ve plazma glukoz düzeyinin düzenlenmesinde hedef bir moleküldür (158). Wang J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 36'sı mikroalbuminüri ve 30'sı makroalbuminüri bulunan 66 adet tip2 diyabetik nefropatili hasta çalışmaya alınmış, 36 adet normoalbuminürili ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. miRNA let 7a düzeyi, normal kontrol grubunda 1.20±0.58, normoalbuminürik diyabetli hasta grubunda 0.92±0.36 ve diyabetik nefropatili diyabetli hasta grubunda da 0.40±0.37 olarak bulunmuştur. Bu durum diyabetik nefropatili hastalarda miRNA let 7a düzeyinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda dapagliflozin kullanmış olan hastaların 60.gününde tedavi öncesinde göre miRNA let 7a düzeyinin daha yüksek saptanmış olması, dapagliflozin molekülünün nefropatinin ilerlemesini yavaşlatıcı etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Artmış oksidatif stresin diyabetik mikrovasküler komplikasyonların sık bir nedeni olduğu iyi bilinmektedir. Literatür verileri, diyabetik hastaların, diyabetik olmayan hastalara kıyasla periferik kanda düşük miRNA seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. Düşük miRNA seviyeleri, mezengiyal hücrelerde NADPH oksidaz 4 (Nox4) geni üzerindeki baskılayıcı etkisini azaltır ve reaktif oksijen radikalleri üretiminin artmasına neden olmaktadır (159,160). Diyabetli hastalarda miRNA 25'in up regülasyonu Ras sinyal yolağı üzerinden renal yetmezliği indükleyebilmekte, reversibl diyabetik nefropati değişiklikleri ve hipertansiyon gelişimine de neden olabilmektedir (161). Literatür verileri miRNA 25'in birçok hücre tipinde apoptotik bir faktör olarak işlev gördüğünü göstermektedir. HG ile indüklenen renal tübüler epitel hücreleri için miRNA25, PTEN/Akt yolunu aktive ederek oksidatif stresi ve apoptozu iyileştirebilmektedir. Bu nedenle miRNA25, diyabetik komplikasyonlar için bir antioksidan ve terapötik hedef olarak kullanılabilir (161). Mevcut çalışmamızda dapagliflozin kullanımı sonrasında bakılan miRNA 25 düzeylerinin tedavi öncesine göre daha yüksek saptanmıştır. Diyabetik nefropatide düzeyi azalan miRNA 25

düzeylerinin dapagliflozin tedavisi sonrasında yükselmesi, bu antidiyabetik tedavi ajanının antioksidan etkinlik gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak çalışmamızda tedavi sonrasında plazma glukoz düzeyi ve glikolize hemoglobin molekül düzeyi de azalmıştır. Dolayısıyla bu antioksidan etkinlik dapagliflozin molekülünün kendisine bağlı olmuş olabileceği gibi glisemik kontrolün sağlanmasıyla dokularda ileri glikasyon son ürünleri oluşumunun azaltılmasına bağlı olarak da ortaya çıkmış olabilir. Bu ayrım için ileri karşılaştırma çalışmaları ile gösterilebilir.

Castro NE ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transforming growth faktör beta (TGF-beta)'nın RIK geninin ekspresyonunu düzenleyebildiğini böylece miRNA 130b'nin down regüle ettiğini ve patolojik profibrotik genlerin ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (162). Birçok yapılmış çalışmada da azalmış renal fonksiyon ile ilişkili diyabetik nefropatili hastada miRNA 130b'nin azaldığı tespit edilmiştir. miRNA 130b'nin oksidatif stres, insülin direnci, lipid metabolizması ve epitel-mezenkimal geçişte rol oynadığı gösterilmiştir (163-165). Önceki çalışmalar, serum miRNA 130b'nin ekspresyon seviyesinin diyabetik hastalarda üriner protein atılımının artmasıyla kademeli olarak azaldığını göstermiştir. Bu nedenle miRNA 130b seviyesi diyabetik nefropatinin bir göstergesi olarak kabul edilebilmektedir (166). Mevcut çalışmada da dapagliflozin kullanan hastalarda tedavi öncesine göre artış olduğu gösterilmiştir.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmadan elde edilen veriler incelendiğinde çalışmaya katılan 52 hastanın dapagliflozin kullanımı sonrasında elde edilmiş olan venöz kandan alınmış serum örneklerinde miRNA let 7a, miRNA 25 ve miRNA 130b seviyeleri ile tedaviden sonraki 60 günde alınmış olan venöz kandan elde edilen miRNA let 7a, miRNA 25 ve miRNA 130b seviyeleri arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0.05$). Dapagliflozinin kullanan hastalarda 60 günlük süre içerisinde diyabetik nefropatiyle ilişkilendirilmiş miRNA'ların düzeyinde istatiksel olarak anlamlı verilerin eldesi SGLT2 inhibitörlerinin renal koruyucu etkinliği olduğunu destekler niteliktedir.

Çalışmaya alınan 52 hastanın tedavi sonrasındaki idrarda mikroalbuminüri ve mikrototal protein düzeyi tedavi öncesine göre daha düşük saptanmıştır. Ancak çalışma kapsamında incelenen mikro RNA let 7a, miRNA 25 ve miRNA 130b düzeyleri ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmanın süre kısıtlılığı, hasta sayısı ve antioksidan stres düzeyinin ölçülememesi gibi etkenlerden etkilenme olasılığı göz önüne alındığında daha kapsamlı, plasebo ile kıyaslanan randomize kontrollü çalışmalarla mevcut çalışmanın desteklenmesi gerekmektedir.

# 7. KAYNAKLAR


1. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Salman S, Özdemir D, Pekkolay Z. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) yayınları, Ankara, 2022:p.15.
2. IDF Diabetes Atlas 2021. Available from: https://www.diabetesatlas.org Son Erişim Tarihi: 4 Nisan 2023.
3. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes care 2013;36 Suppl2:S127-38.
4. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominousoctet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009;58(4):773-95.
5. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Salman S, Özdemir D, Pekkolay Z. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) yayınları, Ankara, 2022:p.120.
6. LujambioA ,Lowe SW. The micro cosmos of cancer. Nature 2012 ;482 ,347– 355.
7. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010 Oct;33(10):2285-93.
8. Zhu H, Leung SW. Identification of microRNA biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis of controlledprofilingstudies. Diabetologia. 2015;58(5):900–11.
9. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi medical journal. 2002;23(4):373-8.
10. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas Get al. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J Diabetes. 2016 Jan 10;7(1):1-7.
11. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.
12. Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Koloğlu S. (ed), Endokrinoloji Temel ve Klinik. Birinci Baskı. Ankara, Medical Network & Nobel 1996;368-85.
13. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998 Sep;21(9):1414-31.
14. Federation, I.D. Global increase in diabetes prevalence. Available from: https://diabetesatlas.org/. Son Erişim Tarihi: 4 Nisan 2023.
15. Federation ID, Diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation, 2022. Available from: https://diabetesatlas.org/ Son Erişim Tarihi: 14 Nisan 2023.

16. Uusitupa M, Niskanen L, Siitonen O, et al. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non insülin dependent) diabetic and non-diabetic subjects. Diabetologia, 1993. 36(11): 1175-84.
17. Global report on diabetes: World Health Organization. Geneva, World Health Organization, WHO Press, 2016.
18. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Salman S, Özdemir D, Pekkolay Z. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) yayınları, Ankara, 2022: p.29.
19. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes, Available from: https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diabetes-mellitus-and-genetic-diabetic-syndromes?search=D%C4%B0YABET%20T%C4%B0PLER%C4%B0&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Son Erişim Tarihi: 15 Nisan 2023.
20. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Salman S, Özdemir D, Pekkolay Z. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) yayınları, Ankara, 2022: p.26.
21. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Salman S, Özdemir D, Pekkolay Z. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) yayınları, Ankara, 2022: p.27.
22. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Salman S, Özdemir D, Pekkolay Z. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) yayınları, Ankara, 2022: p.28.
23. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Salman S, Özdemir D, Pekkolay Z. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) yayınları, Ankara, 2022: p.28-29.
24. M. Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation und Diagnose [Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis]. Wien Klin Wochenschr. 2016 Apr;128 Suppl 2:S37-40. German.
25. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:p.23, Tablo 1.3: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması
26. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. In: Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve Izlem Klavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019:15-31.

27. Powers AC. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification and Pathophysiology. In: Jameson JL, ed. Harrison's Endocrinology. 4th ed. New York: McGraw Hill Education; 2017:280-292.
28. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Salman S, Özdemir D, Pekkolay Z. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) yayınları, Ankara, 2022: p.21.
29. Inzucchi SE, Lupsa B. Clinical presentation, diagnosis, andinitial evaluation of diabetes mellitus in adults. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ clinical-presentationdiagnosis -and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults Son Erişim Tarihi: 15 Nisan 2023.
30. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003.p.1- 12.
31. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care.2014;37 (Supplement 1): S81-S90.
32. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetesmellitus. Nature reviews Disease primers. 2017;3(1):1-17.
33. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020.
34. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Salman S, Özdemir D, Pekkolay Z. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) yayınları, Ankara, 2022: p.23.
35. Çalışma TDM, Grubu E. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019. 12. Baskı Ağustos. 2019
36. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1): S17–S38.
37. Ginter, E., &Simko, V. (2013). Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. Diabetes, 42-50.
38. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 9 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2019;
39. Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. ExpGerontol. 2016; 73:72-7.
40. Baynes HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. J DiabetesMetab. 2015;6(5):1-9.

41. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):88.
42. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1): S17–S38.
43. Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4633-42.
44. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropi cactions of insülin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. Science. 2013;339(6116):172-7.
45. Meier JJ, Butler AE, Saisho Y, et al. β-Cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of β-cell mass in humans. Diabetes. 2008;57(6):1584-94.
46. Tuna MM. Diyabetin Fizyopatolojisi. Türkiye Klin Kardiyol- Özel Konular. 2020;13(1):1-5.
47. Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği. (2020). Available https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506-2020tbl kilavuz86bf012d90.pdf Son Erişim Tarihi: 16 Nisan 2023.
48. Curr Vasc Pharmacol. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. 2020;18(2):110-116. doi: 10.2174/1570161117666190405165151
49. Wong E, Backholer K, Gearon E, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013; 1(2):106-14.
50. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes, DiabetesCare, 2009; 32(7):1335-43.
51. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019; 62(1):3-16.
52. Turan T, Karahan İ, Güngüneş A. Diagnostic and therapeutic approach to diabetic ketoacidosis. J HealSciMed, 2018; 2(3):92-8.
53. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020:147-171.
54. Margus Viigimaa 1, Alexandros Sachinidis 2, Maria Toumpourleka 2, et al. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus 2020;18(2):117-124.
55. Chairperson GDB, Ambrosioni E, Borch-johnsen K, et al. Third JointTask Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in ClinicalPractice. Eur J CardiovascPrevRehabil. 2003;10:S1-S10.

56. Haffner, S.M., et al., Mortality from coronary heart disease in subjects withtype 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med, 1998. 339(4): p. 229-34.
57. Groop, P.H., et al., The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. Diabetes, 2009. 58(7): p. 1651-8.
58. Biberoğlu İ, Süleyman Ü. Diyabetin Komplikasyonları, İliçin G (editör). Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi;2003; 2321-232.
59. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, et al. Impaired Glucose Tolerance Increases Stroke Risk in Nondiabetic Patients With Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke. Stroke. 2006;37(6):1413-1417.
60. Hingorani A, La Muraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. J Vasc Surg. 2016;63(2):3S-21S.
61. Mph JDN, Rockman CB, Kosiborod M, et al. Diabetes Mellitus is a Coronary Heart Disease Risk Equivalent for Peripheral Vascular Disease. Am Heart J. 2016.
62. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. J Am Coll Cardiol. 2006;47(5):921-929.
63. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. Diabetes Care. 2003;26(12):3333-3341.
64. 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):962-970.
65. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral Vascular Disease in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2002;25(5):894-899
66. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021 Jan;44(Suppl 1):S151-S167.
67. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020:172-173
68. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019:101-117.
69. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, et al. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. World J Diabetes, 2015; 6(3):432.

70. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin- receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 351: 1952-1957; 2004
71. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:190-194
72. Jha JC, Banal C, Chow BS,et al. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. Antioxid Redox Signal. 2016 Oct 20;25(12):657-684.
73. Ozbek E. Induction of oxidative stress in kidney. Int J Nephrol 2012: 9, 2012.
74. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:190-194
75. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150
76. Bahar A, Sertbaş G, Sönmez A. Diyabetes mellituslu hastaların depresyon ve anksiyete düzeylerinin belirlenmesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006; 7:18–26.
77. Imamoğlu Ş, Özyardımcı Ersoy C. Diabetes Melllitus 2009. Multidisipliner Yaklaşımla Tanı,Tedavi ve İzlem (Gözden Geçirilmiş ve Genişletilmiş 2. Baskı). İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık. 2009.
78. Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program :baseline charecteristics of therandomize cohort. Diabetes Care 2000; 1619-29.
79. American Diabetes Association. Evidence –based nutrition principles and recommendations fort he treatment and prevention of diabetes and related complications. DiabetesCare 2003: 26: 51-61.
80. Standards of Medical Care in Diabetes, American Diabetes Association. DiabetesCare 28:S 4- 36; 2005.
81. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019.
82. Imamoglu Ş, Ersoy C.Ö, Gürdal B. DiabetesMellitus' ta Beslenme Tedavisi. In: Imamoglu _ (Ed). Diabetes Mellitus 2006. 1.baskı. Istanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2006. 165-175.
83. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:89
84. Powers AC. Diabetes Mellitus: Management and Therapies. In: Jameson JL, ed. Harrison's Endocrinology. 4th ed. New York: McGraw Hill Education; 2017:293-316.
85. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:89-90

86. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:91-92
87. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:92-93
88. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:93-94
89. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:94-95
90. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:97-98
91. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020:90
92. Ito M, Tanaka T. The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Co transporter 2 Inhibitors Intern Med. 2018; 57(15):2105-2114.
93. Duran C, Kutlu O. A new alternative in the treatment of type 2 diabetes: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. Selçuk Tıp Dergisi, 2014;30 (ek sayı-1): 8-14.
94. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacol Ther. 2009 May;85(5):513-9.
95. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, et al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. Diabetes Care, 2016; 39(2):165-171.
96. Takahara M, Shiraiwa T, Matsuoka TA, et al. Ameliorated pancreatic beta cell dysfunction in type 2 diabetic patients treated with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin. Endocr. J. 2015.
97. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na+ through inhibition of the cardiac Na+/H+ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia. 2017; 60(3):568-73.
98. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117.
99. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644.
100. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Available from: https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors-for-the-treatment -of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus?search=sglt2%20%20inhibit %C3% B6rleri

&source=search_result&selectedTitle=1~120&usage_type=default&display_rank=1 Son Erişim Tarihi: 17 Nisan 2023.

101. TEMD DiabetesMellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020:89.

102. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? Postgrad Med. 2018 Jan;130(1):72-82.

103. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:103-107

104. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 9 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2019;

105. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.

106. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K,et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. Cancer Res. 2004 Jun 1;64(11):3753-6.

107. Liu J, M. Albrecht A, Ni X, et al. Glioblastoma Tumor Initiating Cells: Therapeutic Strategies Targeting Apoptosis and MicroRNA Pathways. Curr Mol Med. 2013;13(3).

108. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. Genome Res. 2009 Jan;19(1):92-105.

109. Hashimoto N, Tanaka T. Role of miRNAs in the pathogenesis and susceptibility of diabetes mellitus. J Hum Genet. 2017;62(2):141–50

110. Banerjee J, Nema V, Dhas Y, Mishra N. Role of MicroRNAs in Type 2 Diabetes and Associated Vascular Complications. Biochimie. 2017;139:9–19.

111. Hatley, M.E., et al., Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21. Cancer cell, 2010. 18(3): p. 282-293.

112. Krichevsky, A.M. and G. Gabriely, miR-21: a small multi-faceted RNA. Journal of cellular and molecular medicine, 2009. 13(1): p. 39-53.

113. Zhou, X., et al., Down regulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status. Laboratory investigation, 2010. 90(2): p. 144-155.

114. Ma, X., et al., Interaction of the oncogenic miR-21 microRNA and the p53 tumor suppress or pathway. Carcinogenesis, 2013. 34(6): p. 1216-1223.

115. Faraoni, I., et al., miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2009. 1792(6): p. 497-505.

116. Zang, Y.-S., et al., MiR-155 inhibits the sensitivity of lung cancer cells to cisplatin via negative regulation of Apaf-1 expression. Cancer gene therapy, 2012. 19(11): p. 773-778.
117. Zhang, G.-J., et al., Upregulation of microRNA-155 promotes the migration and invasion of colorectal cancer cells through the regulation of claudin-1 expression. International journal of molecular medicine, 2013. 31(6): p. 1375- 1380.
118. Small, E.M. and E.N. Olson, Pervasiveroles of microRNAs in cardiovascular biology. Nature, 2011. 469(7330): p. 336-342.
119. Gu, H., Z. Liu, and L. Zhou, Roles of miR-17-92 Cluster in Cardiovascular Development and Common Diseases. Bio Med Research International, 2017. 2017.
120. Banerjee J, Nema V, Dhas Y, Mishra N. Role of MicroRNAs in Type 2 Diabetes and Associated Vascular Complications. Biochimie. 2017;139:9–19.
121. Türkiye Klinikleri J MedSci. 2018;38(3):266-74 doi: 10.5336/medsci.2017-58414
122. S.Dewanjee and N. Bhattacharjee, "MicroRNA: a new generation therapeutic target in diabetic nephropathy," Bio- chemicalPharmacology, vol. 155, pp. 32–47, 2018.
123. X. Chen, L. Zhao, Y. Xing, et al. "Down-regulation of microRNA-21 reduces inflammation and podocyte apoptosis in diabetic nephropathy by relieving the repression of TIMP3 expression," Biomedicine&Pharmacotherapy, vol. 108, pp. 7–14, 2018.
124. T. Wang, H. Zhu, S. Yang, and X. Fei, "Let-7a-5p may participate in the pathogenesis of diabetic nephropathy through targeting HMGA2," Molecular Medicine Reports, vol. 19, no. 5, pp. 4229–4237, 2019.
125. K. Rossing, P. K. Christensen, P. Hovind, et al. Parving, "Progression of nephropathy in type 2 diabeti cpatients," Kidney International, vol. 66, no. 4, pp. 1596–1605, 2004.
126. D. P. Bartel, "MicroRNAs: target recognition and regulatory functions," Cell, vol. 136, no. 2, pp. 215–233, 2009.
127. Y. Li, D. Huang, L. Zheng, H. Et al. "Effect of microRNA-141 on the development of diabetic nephropathy through regulating AKT/AMPK signaling pathway by targeting insulin receptor substrate 2," Journal of Cellular Bio- chemistry, vol. 120, no. 5, pp. 8008–8015, 2018.
128. J. Ma, L. Zhang, J. Hao, et al. "Up- regulation of microRNA-93 inhibits TGF-β1-induced EMT and renal fibrogenesis by down-regulation of Orai1," Journal of Pharmacological Sciences, vol. 136, no. 4, pp. 218–227, 2018.
129. A. D. McClelland, M. Herman-Edelstein, R. Komers et al., "miR-21 promotes renal fibrosis in diabetic nephropathy by targeting PTEN and SMAD7," ClinicalScience, vol. 129, no. 12, pp. 1237–1249, 2015.

130. Z. Zhang, H. Peng, J. Chen et al., “MicroRNA-21 protects from mesangial cell proliferation induced by diabetic nephropathy in db/dbmice,” FEBS Letters, vol. 583, no. 12, pp. 2009–2014, 2009.

131. A. Li, R. Peng, Y. Sun, et al. “LincRNA 1700020I14Rik alleviates cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via miR-34a-5p/Sirt1/HIF-1α signaling,” Cell Death&Disease, vol. 9, no. 5, p. 461, 2018.

132. H. Lu, L. Hao, S. Li et al., “Elevated circulating stearic acid leads to a major lipotoxic effect on Mouse pancreatic beta cells in hyperlipidaemia via a miR-34a-5p-mediated PERK/p53- dependentpathway,” Diabetologia, vol. 59, no. 6, pp. 1247– 1257, 2016.

133. B. Wang, P. Koh, C. Winbanks et al., “miR-200 aprevents renal fibrogenesis through repression of TGF-β2 expression,” Diabetes, vol. 60, no. 1, pp. 280–287, 2011.

134. M. Xiong, L. Jiang, Y. Zhou et al., “The miR-200 family regulates TGF-β1-induced renal tubular epithelial tomes- enchymal transition through Smad pathway by targeting ZEB1 and ZEB2 expression,” AmericanJournal of Physiology- RenalPhysiology, vol. 302, no. 3, pp. F369–F379, 2012.

135. Tang J, Yao D, Yan H, et al. The Role of MicroRNAs in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. Int J Endocrinol. 2019 Dec 1;2019:8719060.

136. B. J. Reinhart, F. J. Slack, M. Basson et al., “The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditiselegans,” Nature, vol. 403, no. 6772, pp. 901–906, 2000.

137. S. Roushand F. J. Slack, “The let-7 family of microRNAs,” Trends in Cell Biology, vol. 18, no. 10, pp. 505–516, 2008.

138. J. Wang, G. Wang, Y. Liang, and X. Zhou, “Expression profiling and clinical significance of plasma MicroRNAs in diabetic nephropathy,” Journal of Diabetes Research, vol. 2019, Article ID 5204394, 2019.

139. H. Li, X. Zhu, J. Zhang, and J. Shi, “MicroRNA-25 inhibits high glucose-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells via PTEN/AKT pathway,” Biomedicine&Pharmaco- therapy, vol. 96, pp. 471–479, 2017.

140. J. Tang,D. Yao,H. Yan,X. Chen,L. Wangand H. Zhan et al., Hindawi International Journal of Endocrinology Volume 2019, Article ID 8719060, 8 pages https://doi.org/10.1155/2019/8719060.

141. S. Dewanjee and N. Bhattacharjee, “MicroRNA: a new generation therapeutic target in diabetic nephropathy,” Biochemical Pharmacology, vol. 155, pp. 32–47, 2018.

142. J. Segura and L. M. Ruilope, “Hypertension in moderate-tosevere nondiabetic CKD patients,” Advances in Chronic Kidney Disease, vol. 18, no. 1, pp. 23–27, 2011.

143. Y.-C. Tsai, P.-L. Kuo, W.-W. Hung et al., “Angpt2 induces mesangial cell apoptosis through the MicroRNA-33-5pSOCS5 loop in diabetic nephropathy,” Molecular Therapy—Nucleic Acids, vol. 13, pp. 543–555, 2018.

144. S. Yamagishi, K. Fukami, S. Ueda, and S. Okuda, “Molecular mechanisms of diabetic nephropathy and its therapeutic intervention,” Current Drug Targets, vol. 8, no. 8, pp. 952–959, 2007.

145. X. Chen, L. Zhao, Y. Xing, and B. Lin, “Down-regulation of microRNA-21 reduces inflammation and podocyte apoptosis in diabetic nephropathy by relieving the repression of TIMP3 expression,” Biomedicine & Pharmacotherapy, vol. 108, pp. 7–14, 2018

146. T.Wang, H. Zhu, S. Yang, and X. Fei, “Let-7a-5p may participate in the pathogenesis of diabetic nephropathy through targeting HMGA2,” Molecular Medicine Reports, vol. 19, no. 5, pp. 4229–4237, 2019.

147. Z. Sun, Y. Ma, F. Chen, S. Wang, B. Chen, and J. Shi, “miR133b and miR-199b knockdown attenuate TGF-β1-induced epithelial to mesenchymal transition and renal fibrosis by targeting SIRT1 in diabetic nephropathy,” European Journal of Pharmacology, vol. 837, pp. 96–104, 2018.

148. R. M. Carew, B. Wang, and P. Kantharidis, “The role of EMT in renal fibrosis,” Cell and Tissue Research, vol. 347, no. 1, pp. 103–116, 2012.

149. K. Rossing, P. K. Christensen, P. Hovind, L. Tarnow, P. Rossing, and H.-H. Parving, “Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients,” Kidney International, vol. 66, no. 4, pp. 1596–1605, 2004.

150. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

151. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295-306.

152. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:582-93.

153. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney Int 2018;94:26-39.

154. van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation

rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. Kidney Int 2020;97:202-12.

155. D. P. Bartel, “MicroRNAs: target recognition and regulatory functions,” Cell, vol. 136, no. 2, pp. 215–233, 2009.

156. Tang J, Yao D, Yan H, Chen X, Wang L, Zhan H. The Role of MicroRNAs in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. Int J Endocrinol. 2019 Dec 1;2019:8719060.

157. S. Roush and F. J. Slack, “,e let-7 family of microRNAs,” Trends in Cell Biology, vol. 18, no. 10, pp. 505–516, 2008.

158. J. Zhou, R. Peng, T. Li et al., “A potentially functional polymorphism in the regulatory region of let-7a-2 is associated with an increased risk for diabetic nephropathy,” Gene, vol. 527, no. 2, pp. 456–461, 2013.

159. A. Gholaminejad, H. Abdul Tehrani, and M. Gholami Fesharaki, “Identification of candidate microRNA biomarkers in diabetic nephropathy: a meta-analysis of profiling studies,” Journal of Nephrology, vol. 31, no. 6, pp. 813–831, 2018.

160. Y. Fu, Y. Zhang, Z. Wang et al., “Regulation of NADPH oxidase activity is associated with miRNA-25-mediated NOX4 expression in experimental diabetic nephropathy,” American Journal of Nephrology, vol. 32, no. 6, pp. 581–589, 2010.

161. Li H, Zhu X, Zhang J, Shi J. MicroRNA-25 inhibits high glucose-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells via PTEN/AKT pathway. Biomed Pharmacother. 2017 Dec;96:471-479.

162. N. E. Castro, M. Kato, J. T. Park, and R. Natarajan, “Transforming growth factor β1 (TGF-β1) enhances expression of profibrotic genes through a novel signaling cascade and microRNAs in renal mesangial cells,” Journal of Biological Chemistry, vol. 289, no. 42, pp. 29001–29013, 2014.

163. Y. Wang, J. Shi, K. Chai, X. Ying, and B. P. Zhou, “,e role of Snail in EMT and tumorigenesis,” Current Cancer Drug Targets, vol. 13, no. 9, pp. 963–972, 2013.

164. X. Bai, J. Geng, Z. Zhou, J. Tian, and X. Li, “MicroRNA-130b improves renal tubulointerstitial fibrosis via repression of Snail-induced epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy,” Science Reports, vol. 6, p. 20475, 2016.

165. C. Lv, Y.-h. Zhou, C. Wu, Y. Shao, C.-L. Lu, and Q.-Y. Wang, “,e changes in miR-130b levels in human serum and the correlation with the severity of diabetic nephropathy,” Diabetes/Metabolism Research and Reviews, vol. 31, no. 7, pp. 717–724, 2015.

166. T. K. Motawi, N. I. Shehata, M. M. ElNokeety, and Y. F. ElEmady, “Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy,” Diabetes Research and Clinical Practice, vol. 136, pp. 150–158, 2018.