



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA
PLAZMA FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 23 VE
SOLUBLE ALFA KLOTHO DÜZEYLERİ İLE
KOGNİTİF FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Merve Gül DEVECİ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2024



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA
PLAZMA FIBROBLAST GROWTH FAKTÖR 23 VE
SOLUBLE ALFA KLOTHO DÜZEYLERİ İLE
KOGNİTİF FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Merve Gül DEVECİ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: Prof. Dr. Ferhan CANDAN

SİVAS
2024

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Ferhan CANDAN

Üye: Doç. Dr. Hatice TERZİ

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Şeyma TAŞTEMUR

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

11/06//2024

Prof.Dr. Hilmi ATASEVEN

Tıp Fakültesi Dekan Vekili



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi
Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul
edilerek yürürlüğe girmiştir.

TEŞEKKÜR

Tıp Fakültesi'ndeki öğrencilik ve sonrasındaki asistanlık sürecimde üzerimde büyük emeği olan, hekimlik ve insanlık adına her zaman bana rol model olan, tez hazırlık ve yazım sürecimde her türlü desteğini esirgemeyen, değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Ferhan CANDAN'a teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık sürecimde bizlere hekimlik sanatını öğrenmemizde yol gösteren, özveriyle çalışan, çok kıymetli tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlık aşamasında beni her zaman destekleyen ve yol gösteren Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ertuğrul BOLAYIR'a ve eski öğretim üyesi Doç. Dr. Aslı BOLAYIR'a, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğretim Üyesi Serkan BOLAT'a, tez hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı başkanı Dr. Öğretim Üyesi Ziynet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Projemizin yapım aşamasındaki maddi desteğinden dolayı CÜBAP'a teşekkür ederim.

Materyallerin hazırlanmasında büyük emeği olan Demet KABLAN, Selami ATASEVEN ve Selda ÖZER nezdinde tüm Biyokimya çalışanlarına ve hekim arkadaşlarıma; çok yoğun çalışmalarına rağmen vakit ayırıp tez hastalarımın göz muayenesini yaparak tezime katkıda bulunan tüm Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu süreçte yanımda olan Dr. Öğretim Üyesi Şeyma TAŞTEMUR'a, Filiz GÜLER'e, Ufuk TOKMAK'a, eş kıdemlerime ve tezime desteklerini esirgemeyen Dr. Gamze BULUT ile Dr. Efe Murat DEMİR nezdinde birlikte çalıştığım Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm hekim arkadaşlarıma ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, her türlü desteklerini hissettiğim canım annem, babam, kardeşim Türkan ile kıymetli eşi Ahmet'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Merve Gül DEVECİ

Sivas, 2024

ÖZET

TİP 2 DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA PLAZMA FIBROBLAST GROWTH FAKTÖR 23 VE SOLUBLE ALFA KLOTHO DÜZEYLERİ İLE KOGNİTİF FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Merve Gül DEVECİ

**Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Sivas, 2024**

Yaşlanma ile birlikte hızlıca artan şekilde bireylerde kognitif fonksiyonlarda bozulma ile karşılaşmaktadır. Yaş ile ilişkili kognitif fonksiyonda azalmanın altında yatan mekanizması henüz yeterince bilinmemektedir. Tip 2 diyabetik hastalarda ileri yaşlarda kognitif fonksiyonlarda azalma sıklıkla gözlenmektedir.

Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) kemikten salgılanan bir hormon olup, vitamin D ve fosfor metabolizmasını böbrekler vasıtasıyla düzenlemektedir. Kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Ayrıca nefropati düzeyi arttıkça serum FGF-23 değerlerinin de arttığı bildirilmiştir. FGF-23'ün dokularda etkisini gösterebilmesi için Soluble α -Klotho faktörüne ihtiyaç vardır. Soluble α -Klotho, kendi başına FGF-23'ten bağımsız fosfatüri oluşturabilen oksidatif stres ve endotel koruması ile kardiyorenal faydalar sergileyebilen bir dolaşım hormonudur. Aterosklerotik koroner kalp hastalığı, arteriyel sertliği ve karotid intima-media kalınlığı artmış olan ileri evre kronik böbrek hastalarında yüksek FGF-23 düzeylerinin yukarıda bahsi geçen durumlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Biz de çalışmamızda Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda sıkça görülen kognitif bozukluğun temelinde, vasküler etkileri nedeniyle plazma FGF-23 ve Soluble α -Klotho düzeylerinin ilişkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne Haziran 2023 ve Şubat 2024 tarihleri arasında başvuran, diyabet dahil bilinen kronik hastalığı olmayan 23 sağlıklı birey, Tip 2 Diyabetes mellitus (DM) tanılı 143 hasta olmak üzere 166 birey dahil edildi.

Katılımcıların spot idrarda ve 24 saatlik idrarda albümin atılımları incelendi. Böbrek fonksiyonları ve çeşitli biyokimyasal parametreleri incelendi. Tip 2 DM hasta grubundakiler, spot idrardaki albümin/kreatinin (UACR) derecelerine göre 3 alt gruba ayrıldı: Normoalbuminürik grup (UACR:<30 mg/gün), mikroalbuminürik grup (UACR: 30-300 mg/gün), makroalbuminürik grup (UACR: >300 mg/gün). Plazmadan FGF-23 ve Soluble α -Klotho çalışıldı. Bilişsel fonksiyonları değerlendirebilmek için, katılımcılara yüz yüze Standardize Mini Mental Durum Testi (SMMSE) uygulandı.

Sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin SMMSE'ye göre bilişsel fonksiyonları, Tip 2 DM'li hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Sağlıklı grubun Mini Mental Test (MMT) puanı ortalaması $27,35\pm 2,25$, normoalbuminürik grubun $24,99\pm 3,92$, mikroalbuminürik grubun $24,86\pm 3,85$, makroalbuminürik grubun $23,77\pm 3,95$ olarak tespit edildi. Diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri derecelerine göre gruplara ayrıldığında, albuminüri derecesi ile bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Ancak; tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) azalmasıyla ve idrar protein/kreatinin oranının (UPCR) artmasıyla; bilişsel fonksiyonlar anlamlı bir şekilde azalmaktaydı ($p<0,05$). Demans deresine göre gruplandırıldığında; eGFR değerlerinin ortalamaları sırasıyla “normal” grupta $84,48\pm 11,53$ ml/dk/1,73 m², “hafif demans” grubunda $71,32\pm 23,08$ ml/dk/1,73 m², “ağır demans” grubunda $56,81\pm 27,4$ ml/dk/1,73 m² olarak tespit edildi.

Sağlıklı kontrol grubu ve diyabetik hasta grup karşılaştırıldığında, FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri, sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$). FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri sırasıyla sağlıklı grupta $345,31\pm 115,14$ pg/ml ve $3,21\pm 1,16$ ng/ml, normoalbuminürik grupta $351,37\pm 168,9$ pg/ml ve $3,38\pm 2,14$ ng/ml, mikroalbuminürik grupta $262,46\pm 151,34$ pg/ml ve $2,51\pm 1,47$ ng/ml, makroalbuminürik grupta $375\pm 413,96$ pg/ml ve $3,45\pm 6,94$ ng/ml olarak tespit edildi. Sağlıklı kontrol grubunda ve diyabetik hasta grubunda kendi içinde FGF-23 ve Soluble α -Klotho birbirleriyle pozitif yönlü korele bulundu ($p<0,05$). Hem sağlıklı kontrol grubunda hem de diyabetik hasta grupta Soluble α -Klotho (α -KL) ile albuminüri ve eGFR arasında bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Katılımcılar demans derecelerine göre gruplandırıldığında, FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin ortalaması sırasıyla “normal” grupta $314,88 \pm 157,36$ pg/ml ve $2,94 \pm 1,7$ ng/ml, “hafif demans” grubunda $357,34 \pm 306,77$ pg/ml ve $3,57 \pm 5,06$ ng/ml, “ağır demans” grubunda $338 \pm 242,31$ pg/ml ve $2,94 \pm 2,82$ ng/ml olarak tespit edildi. FGF-23 ve Soluble α -Klotho ile bilişsel fonksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bulamasak da ($p > 0,05$) böbrek fonksiyon bozukluğunun bilişsel fonksiyonları kötü etkileyebileceğini tespit ettik. Tip 2 DM’li hastalarda (makroalbuminürik grupta daha çok olmak üzere), FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin artışı böbrek fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Korelasyon analizi değerlendirildiğinde ise diyabetik hasta gruptaki bireylerin Soluble α -Klotho değerinin yükselmesi, bilişsel fonksiyonları azaltıyordu ($p < 0,05$).

Çalışmamızdaki bireylerin yaşı ilerledikçe bilişsel fonksiyonları gerilemekteydi ($p < 0,05$). Çalışmamızda, diyabetik hastalarda bilişsel fonksiyon azalması ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p < 0,05$). Ancak eGFR azalması ve UPCR artmasıyla bilişsel fonksiyonların gerilediğini tespit ettik ($p < 0,05$).

FGF-23 artışının, böbrek fonksiyon bozukluğunun göstergesi olduğunu kabul edersek; böbrek fonksiyonları bozulan Tip 2 DM’li bireylerin dolaylı olarak bilişsel fonksiyonlarının azalacağını öngörebiliriz. Böylece; FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin tayini, Tip 2 DM’li bireylerde ilerde oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bize yol gösterip; erken tedbir alınmasına ve tedavi planlarının yapılmasına yardımcı olabilir. FGF-23 ve Soluble α -Klotho düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi irdeleyen, daha çok denek içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimerler: Diyabetik Nefropati, Fibroblast Büyüme Faktörü 23, Soluble α -Klotho, Bilişsel Fonksiyonlar

ABSTRACT
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETIC NEPHROPATHY
PLASMA FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AND
WITH SOLUBLE ALFA KLOTHO LEVELS
RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE FUNCTIONS

Dr. Merve Gül DEVECİ

**Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Department of Internal
Medicine,**

Sivas, 2024

Deterioration in cognitive functions is encountered in individuals, which rapidly increases with aging. The underlying mechanism of age-related decline in cognitive function is not yet well known. Decreased cognitive functions are frequently observed in type 2 diabetic patients in advanced ages.

Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is a hormone secreted from the bone and regulates vitamin D and phosphorus metabolism via the kidneys. It has been demonstrated by many studies that it is associated with cardiovascular events. It has also been reported that serum FGF-23 values increase as the level of nephropathy increases. Soluble α -Klotho factor is needed for FGF-23 to show its effect in tissues. Soluble α -Klotho is a circulatory hormone that can exert cardiorenal benefits with oxidative stress and endothelial protection, capable of producing FGF-23-independent phosphaturia on its own. It has been reported that high FGF-23 levels are associated with the above-mentioned conditions in patients with advanced stage chronic kidney disease with atherosclerotic coronary heart disease, increased arterial stiffness and increased carotid intima-media thickness.

In our study, we aimed to investigate whether there is a relationship between plasma FGF-23 and Soluble α -Klotho levels due to their vascular effects on the basis of cognitive impairment, which is frequently seen in patients with Type 2 diabetic nephropathy.

Our study included 166 patients, including 23 healthy individuals with no known chronic diseases, including diabetes, and 143 patients diagnosed with Type 2 DM, who applied to Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Health Services Application and Research Hospital between June 2023 and February 2024. Albumin excretion of the participants in spot urine and 24-hour urine was examined. Kidney functions and various biochemical parameters were examined. Those in the Type 2 Diabetic patient group were divided into 3 subgroups according to albumin/creatinine (UACR) levels in spot urine: Normoalbuminuric group (UACR: <30 mg/day), microalbuminuric group (UACR: 30-300 mg/day), macroalbuminuric group (UACR: >300 mg/day). FGF-23 and Soluble α -Klotho were studied from plasma. To evaluate cognitive functions, the participants were administered face-to-face Standardized Mini Mental State Test (SMMSE).

According to SMMSE, cognitive functions of individuals in the healthy control group were significantly higher than those of Type 2 Diabetic patients ($p<0.05$). The mean Mini Mental Test (MMT) score of the healthy group was 27.35 ± 2.25 , the normoalbuminuric group was 24.99 ± 3.92 , the microalbuminuric group was 24.86 ± 3.85 , and the macroalbuminuric group was 23.77 ± 3.95 . When the diabetic patient group was divided into groups according to the degree of albuminuria, no significant relationship was found between the degree of albuminuria and cognitive functions ($p>0.05$). However; with a decrease in the estimated glomerular filtration rate value (eGFR) and an increase in the urine protein/creatinine ratio value (UPCR); cognitive functions were decreasing significantly ($p<0.05$). When grouped according to dementia course; The averages of eGFR values are 84.48 ± 11.53 ml/min/1.73 m² in the "normal" group, 71.32 ± 23.08 ml/min/1.73 m² in the "mild dementia" group, and 71.32 ± 23.08 ml/min/1.73 m² in the "severe dementia" group, respectively. It was determined as 56.81 ± 27.4 ml/min/1.73 m².

When the healthy control group and the diabetic patient group were compared, FGF-23 and Soluble α -Klotho values were found to be significantly higher in the healthy control group ($p<0.05$). FGF-23 and Soluble α -Klotho values were 345.31 ± 115.14 pg/ml and 3.21 ± 1.16 ng/ml in the healthy group, and 351.37 ± 168.9 pg/ml and 3.38 ± 2 in the normoalbuminuric group, respectively. $.14$ ng/ml, 262.46 ± 151.34 pg/ml and 2.51 ± 1.47 ng/ml in the microalbuminuric group,

375±413.96 pg/ml and 3.45±6.94 ng/ml in the macroalbuminuric group. It was determined as ml. FGF-23 and Soluble α -Klotho were found to be positively correlated with each other in the healthy control group and the diabetic patient group ($p<0.05$). No correlation was detected between Soluble α -Klotho (α -KL) and albuminuria and eGFR in both the healthy control group and the diabetic patient group ($p>0.05$).

When participants are grouped according to their dementia degree, the average of FGF-23 and Soluble α -Klotho values are; 314.88±157.36 pg/ml and 2.94±1.7 ng/ml in the “normal” group, 357.34±306.77 pg/ml and 3.57±5.06 ng in the “mild dementia” group. /ml was detected as 338±242.31 pg/ml and 2.94±2.82 ng/ml in the "severe dementia" group. Although we did not find a statistically significant relationship between FGF-23 and Soluble α -Klotho and cognitive functions ($p>0.05$), we found that renal dysfunction may negatively affect cognitive functions. In type 2 diabetic patients (mostly in the macroalbuminuric group), increased FGF-23 and Soluble α -Klotho values can be used as an indicator of renal dysfunction. When the correlation analysis was evaluated, increasing the Soluble α -Klotho value of individuals in the diabetic patient group decreased cognitive functions ($p<0.05$).

As the individuals in our study got older, their cognitive functions declined ($p<0.05$). In our study, no significant relationship was found between decreased cognitive function and FGF-23 and Soluble α -Klotho levels in diabetic patients ($p<0.05$). However, we found that cognitive functions decreased with eGFR decrease and UPCR increase ($p<0.05$).

If we accept that FGF-23 increase is an indicator of kidney dysfunction; We can predict that the cognitive functions of individuals with Type 2 DM whose kidney functions are impaired will indirectly decrease. Like this; the determination of FGF-23 and Soluble α -Klotho values can guide us about future complications that may occur in individuals with Type 2 DM; it can help take early precautions and make treatment plans. We believe that studies involving more subjects are needed to examine the relationship between FGF-23 and Soluble α -Klotho levels and cognitive functions.

Keywords: Diabetic Nephropathy, Fibroblast Growth Factor 23, Soluble α -Klotho, Cognitive Functions

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
GRAFİKLER DİZİNİ	xviii
TABLolar DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus (DM).....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Tanı Kriterleri.....	3
2.1.3. Sınıflandırma.....	5
2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM)	7
2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM)	7
2.1.4. Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	9
2.1.4.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	9
2.1.4.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	9
2.1.4.2.1. Diyabetik Retinopati (DRP).....	9
2.1.4.2.2. Diyabetik Nöropati	10
2.1.4.2.3. Diyabetik Böbrek Hastalığı (DKD)	11
2.2. Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23)	22

2.3.	Soluble Alfa-Klotho (s- α Klotho).....	26
2.4.	Standardize Mini Mental Durum Testi (SMMSE)	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1.	Çalışmanın Şekli.....	31
3.2.	Olgu Seçimi.....	31
3.3.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	31
3.4.	Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	31
3.5.	Verilerin Toplanması.....	32
3.6.	FGF-23 ve Soluble α -Klotho Kitlerinin Çalışma Yöntemi	33
3.7.	Standardize Mini Mental Test (SMMSE).....	35
3.8.	İstatistiksel Analiz Yöntemi.....	36
4.	BULGULAR.....	37
5.	TARTIŞMA	85
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	117
7.	KAYNAKLAR.....	123

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABCC8: ATP-Binding Cassette C8

ACEi: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ACE-III: Adenbroke Bilişsel Muayene Testi

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AH: Alzheimer Hastalığı

AGE: İleri Glikasyon Son Ürünü

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALP: Alkalen Fosfataz

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

B12: Vitamin B12

BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu

BB: Beta Blokör

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BLK: Beta Lenfosit-Spesifik Kinaz

BPH: Benign Prosta Hipertrofisi

BUN: Kan Üre Azotu

Ca: Kalsiyum

CEL: Carboxyl Ester Lipase (bile salt-dependent lipase)

Cl: Klor

CRP: C-Reaktif Protein

CÜBAP: Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması

DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu),

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DKD: Diabetic Kidney Disease (Diyabetik Böbrek Hastalığı)

DM: Diyabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nefropati

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DMS-4: Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı- 4

DRP: Diyabetik Retinopati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EEG: Elektro Ensefalografi

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

ET-1: Endotelin-1

FGF-23: Fibroblast Growth Factor-23 (Fibroblast Büyüme Faktörü-23)

FGFR: Fibroblast Growth Factor Reseptörü

FPG: Açlık Plazma Glikozu

GBM: Glomerüler Bazal Membran

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GLP-1 RA: Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri

HbA1c: Hemoglobin A1c

HCT: Hematokrit

HDL: Düşük Ağırlıklı Lipoprotein

HGB: Hemoglobin

HIV: İnsan İmmün Eksiklik Virusu

HNF-1a: Hepatosit Nükleer Faktör-1a

HNF-1a: Hepatosit Nükleer Faktör-1a

HNF-1b: Hepatosit Nükleer Faktör-1b

HNF-4a: Hepatosit Nükleer Faktör-4a

HOMA-IR: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi İndeksi-İnsülin Direnci

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL-6: İnterlökin-6

INS: İnsülin

IPF-1: İnsülin Promotör Faktör-1

JAK/STAT: Janus Kinaz Sinyal Dönüştürücüler ve Transkripsiyon Aktivatörleri

K: Potasyum

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KCNJ11: Potassium Inwardly-Rectifying Channel J11

KDOQI: Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi

KeW: Kimmelstiel-Wilson

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KL: Klotho

KLF11: Kruppel Like Factor 11

KVH: Kardiyo Vasküler Hastalık

LDL: Düşük Ağırlıklı Lipoprotein

LVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

MAPK: Mitojenle Aktifleşen Kinazların

MAPK: Mitojenle Aktifleştirilen Kinaz

MCP-1: Makrofaj Kemoattraktan Protein-1

Mg: Magnezyum

MI: Myokard İnfarktüsü

MMT: Mini Mental Test

MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11)

MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

mTORC1: Rapamisin Kompleksi 1

MTP: Mikro Total Protein

Na: Sodyum

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NeuroD1: Nörojenik Diferansiyasyon 1

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa-B

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

P: Fosfor

PAX4: Paired Box4

PG: Plazma Glukozu

PKC: Protein Kinaz C

PTH: Parathormon

RAAS: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

ROS: Reaktif Oksijen Türlerinin

SD: Standart Sapma

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SGLT2i: Sodyum-Glukoz Taşıma Proteini-2 İnhibitörleri

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SMMSE: Standardize Mini Mental Durum Testi

TBM: Tübüler Bazal Membran

TGF- β : Doku Nekroz Faktörü- β

TİT: Tam İdrar Tetkiki

TKŞ: Tokluk Kan Şekeri

TNF- α : Doku Nekroz Faktörü- α

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması

UACR: İdrar Albumin/Kreatinin Oranı

UKPDS: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması

UPCR: İdrar Protein/Kreatinin Oranı

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diyabetik Böbrek Hastalığı'nın Patogenezi	13
Şekil 2. Diyabetik Böbrek Hastalığı'nın Tanı Algoritması	18
Şekil 3. FGF-23 Sinyalizasyonu	23
Şekil 4. FGF-23'ün Etkileri	25
Şekil 5. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik, Fosfor ve Kalsiyum Anormalliklerinin Gelişim Şeması	26
Şekil 6. Soluble α -Klotho'daki Azalmanın Kardiyovasküler-Böbrek Hastalıklarının Ortırmasındaki Olası Mekanizma	28
Şekil 7. FGF-23'ün Soluble α -Klotho /FGFR-1'e Bağlanması	110



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Tüm Gruplardaki FGF-23 Ortalama Değerlerinin Gösterimi.....	48
Grafik 2. Diyabetik Hasta Gruplarda FGF-23 Değerleri	48
Grafik 3. Tüm Gruplardaki Soluble α -Klotho Ortalama Değerlerinin Gösterimi	49
Grafik 4. Diyabetik Hasta Gruplarda Soluble α -Klotho Değerleri	49
Grafik 5. Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grubun FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerlerinin ROC Analizi Sonuçları	53
Grafik 6. Hasta Grupta Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ve FGF-23 Arasındaki Durum-1	77
Grafik 7. Hasta Grupta Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ve FGF-23 Arasındaki Durum-2.....	77
Grafik 8. Hasta Grupta Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ve Soluble α -Klotho Arasındaki Durum-1.....	78
Grafik 9. Hasta Grupta Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ve Soluble α -Klotho Arasındaki Durum-2.....	78
Grafik 10. Tüm Gruplarda FGF-23 Değerleri.....	79
Grafik 11. Tüm Gruplarda Soluble α -Klotho	80

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gebe Olmayanlarda Diyabet Tanısı İçin Öneriler(24):	4
Tablo 2. Gebe Olmayanlarda Prediyabet Kriterleri (24)	5
Tablo 3. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması (30).....	6
Tablo 4. eGFR ve Albüminüri Evrelerine Göre KBH Prognozu Açısından Risk Tahmini (KDIGO 2012) (30)	19
Tablo 5. Demografik Özellikler (Nitel Veriler)	38
Tablo 6. Sağlıklı ve Diyabetik Olanların Bazı Değişkenler ile İlişkisi	40
Tablo 7. Gruplar Arası Demografik Veriler ve Kan Basınçlarının (KB) Karşılaştırılması	42
Tablo 8. Gruplar Arası Çeşitli Değerlerin Karşılaştırılması	44
Tablo 9. Diyabetik Hasta Grup ile Bazı Değişkenlerin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 10. Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grubun FGF-23, Soluble α -Klotho ve MMT Puanlarının Karşılaştırılması	50
Tablo 11. Albuminüri Derecelerine Göre FGF-23, Soluble α -Klotho, eGFR, MMT Puanı Değerlerinin Karşılaştırılması (Diyabetik Hasta Grupta)	51
Tablo 12. Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grubun FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerlerinin ROC Analizi Sonuçları	53
Tablo 13. Diyabetli Hastalarda FGF-23 ve Soluble α -Klotho Durumu.....	54
Tablo 14. MMT Puanı (Demans Derecesi) ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerlerinin Karşılaştırılması (Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup) ..	54
Tablo 15. MMT Puanına Göre Grupların FGF-23 ve Soluble α -Klotho ile İlişkisi ..	55
Tablo 16. Diyabetli Hastaların Normoalbuminürik Grubunda FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri Yüksek Olanların MMT Puanı (Demans Derecesi) ile Durumu....	55
Tablo 17. Diyabetli Hastaların Mikroalbuminürik Grubunda FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri Yüksek Olanların MMT Puanı (Demans Derecesi) ile Durumu....	56
Tablo 18. Diyabetli Hastaların Makroalbuminürik Grubunda FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri Yüksek Olanların MMT Puanı (Demans Derecesi) ile Durumu....	56
Tablo 19. MMT Puanı (Demans Derecesi) ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerlerinin Karşılaştırılması	56
Tablo 20. MMT Puanı Düşük Olanlar ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho İlişkisi.....	57

Tablo 21. MMT Puanı (Demans Derecesi) ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri Arasındaki Regresyon Analizi Sonuçları	57
Tablo 22. MMT Puanının (Demans Derecesinin) Bazı Değişkenlerle Karşılaştırılması	58
Tablo 23. MMT Puanı ile Bazı Değişkenler (Hasta Grup)	60
Tablo 24. FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri ile Bazı Parametrelerin Korelasyonu (Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup)	62
Tablo 25. Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grubun DRP ile İlişkisi.....	65
Tablo 26. Diyabetik Retinopati (DRP) ile Bazı Değişkenler Arasındaki Farklılık (Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup)	66
Tablo 27. Diyabetik Retinopati (DRP) ile Bazı Değişkenler Arasındaki Regresyon Analizi Sonuçları.....	67
Tablo 28. Diyabetik Retinopati (DRP) ile Bazı Değişkenler Arasındaki Regresyon Analizi Sonuçları.....	68
Tablo 29. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki (Diyabetik Hasta Grup)	69
Tablo 30. Tip 2 Diyabetes Mellitus'a Eşlik Eden Hastalığı Olanlar ile Eşlik Eden Hastalığı Olmayanların Bazı Değişkenler ile Arasındaki İlişki	70
Tablo 31. Diyabete Eşlik Eden Hastalıkların Alt Grupları ile Bazı Değişkenler	72
Tablo 32. Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki....	73
Tablo 33. Anti Hipertansif İlaç Kullanımı Olanların Alt Grupları ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki	74
Tablo 34. Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ile DRP Arasındaki İlişki.....	80
Tablo 35. Anti Hipertansif İlaç Kullanımı Olanların Alt Grupları ile DRP Arasındaki İlişki	81
Tablo 36. Anti Hiperlipidemik İlaç Kullanımı ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki	82
Tablo 37. Sigara İçme Durumu ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki	83

1. GİRİŞ

Diyabetik Nefropati (DN), Diabetes Mellitus'lu (DM) hastalarda sık görülen bir mikrovasküler komplikasyondur (2). Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte; dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBH) de önde gelen nedenidir (3). Renal hemodinamik değişiklikler, oksidatif stres, inflamasyon, hipoksi ve aşırı aktif renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) Diyabetik nefropatinin patogenezinde yer alır ve renal fibrozis anahtar rol oynar (3). Diyabetik nefropatinin en karakteristik belirteci, böbrek hastalığının ilerlemesi ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olan albüminüridir (3).

Genel olarak, mikroalbüminüri taraması Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta (DM) tanıdan 5 yıl sonra ve daha sonra yılda bir defa; Tip 2 DM'de tanı anında başlanarak daha sonra yıllık olarak yapılmalıdır (4).

Birçok yaşamsal fizyolojik sürecin başlıca düzenleyicileri olarak böbrekler genellikle yaşlanmanın etkilerini ilk ifade eden organlardır (5). Yaşlanma ve glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) düşüşle birlikte hızla artan şekilde bireylerde kognitif fonksiyonlarda bozulma ile karşılaşılmaktadır.

Yaş ile ilişkili kognitif fonksiyonda azalmanın altta yatan mekanizması henüz yeterince bilinmemektedir. Kognitif bozukluk, hastanın tedavi planlarına uyumu, yaşam kalitesi ve mortalite dahil olmak üzere hasta bakımının birçok alanını olumsuz etkiler (6,7); bu nedenle, patogenezinin anlaşılması, böbrek hasarının sonuçlarını iyileştirmek için esastır (8).

Tip 2 DM'li hastalarda ileri yaşlarda kognitif fonksiyonlarda azalma sıklıkla gözlenmektedir (9). Ayrıca hemodiyaliz hastalarında yapılan bir araştırmada kognitif fonksiyonda azalmanın, artmış mortalite ile birlikteliği bildirilmektedir (10).

Yapılan çalışmalarda; kognitif fonksiyonlardaki azalmada, vasküler faktörlerin ilişkisi olabileceği (11); fakat sadece serebral damarlarda lokalize anormalliklerin olmayıp, sistemik vasküler değişikliklerle de ilişkili olabileceği belirtilmiştir (12). Diyabetes Mellitus'un da arteriyel sertliği hızlandırdığı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (13,14).

Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) kemikten salgılanan bir hormon olup, vitamin D ve fosfor metabolizmasını böbrekler vasıtasıyla düzenlemektedir (15). FGF-23'ün dokularda etkisini gösterebilmesi için Soluble α -Klotho faktörüne ihtiyaç vardır. Klotho aracılı eylemlerde fibroblast büyüme faktörü 23-(FGF-23)/Klotho arasındaki etkileşimin rolü hala tartışılmaktadır (5).

Soluble α -Klotho, kendi başına FGF-23'ten bağımsız fosfatüri oluşturabilen oksidatif stres ve endotel koruması ile kardiyorenal faydalar sergileyebilen bir dolaşım hormonudur (1). Bazı çalışmalarda hem Soluble α -Klotho hem de FGF-23'ün plazma düzeylerinin böbrek hastalıklarının ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir; burada böbrek fonksiyonları kötüleşirken FGF-23'ün arttığı, Soluble α -Klotho'nun azaldığı gösterilmiştir (15).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, yüksek FGF-23 düzeyi ile kötü kognitif fonksiyon arasında bir ilişki saptanmıştır (8). Aynı zamanda hemodiyaliz hastalarında FGF-23 düzeyi ile arteriyel sertlik arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. FGF-23 her ne kadar kemikten salgılansa da beyinde de yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmektedir (16). Beyinde hem Klotho hem de FGF reseptörleri bulunduğundan (17,18); yüksek FGF-23'ün nörolojik etkileri olabileceğini varsayılmaktadır. Bu nedenle, yüksek seviyelerde FGF-23'ün, FGF reseptörlerinin doğrudan aktivasyonu yoluyla veya Klotho ile bağlantılı olarak nörolojik etkiler göstermesi mümkündür (8). Daha yüksek FGF-23 düzeyinin, daha kötü bellek işleviyle ilişkilendirildiği çalışmalar literatürde mevcuttur (8).

Dünyada çok sık görülen Tip 2 DM'nin hastalarda bir komplikasyon olarak son dönem böbrek hasarına sebep olduğunu biliyoruz. Diyabetik nefropati prevalansı artmaya devam ediyor ve bu durumu önlemek veya iyileştirmek için ek tedavilere, yeni bilgilere ihtiyaç var. Çalışmamızda Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda sıkça görülen kognitif bozukluğun temelinde, vasküler etkileri nedeniyle plazma Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF-23) ve Soluble α -Klotho düzeylerinin ilişkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus (DM)

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler sonucu ortaya çıkan, yüksek kan şekeri ile seyreden ve pek çok organı etkileyen kronik bir hastalıktır (19). Akut ve kronik komplikasyonların ortaya çıkması ve multisistemik (göz, kalp, böbrekler, damarlar) metabolik bozukluklar olabildiğinden; yakın takip edilmesi hem hasta hem de sağlık çalışanları için önemlidir (19).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2019'da yayınladığı 9. Diyabet Atlası verilerine göre dünyada 463 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğu bildirilmiştir (20). 2045 yılında bu sayının 700 milyona çıkması beklenmektedir (20). Ülkemizde de Diyabet sıklığı giderek artmakla birlikte; 2002'de yayımlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) verilerine göre Türkiye'de prediyabet prevalansı %6.7 iken, on yıl sonra tekrarlanan TURDEP 2 araştırmasında bu oranın %30.4'e yükseldiği saptanmıştır (21,22).

Dünyada ve ülkemizde diyabet sıklığının bu kadar artmasının sebebi, hızlı kentleşme, sedanter yaşam, yüksek glisemik yükü olan besinlerle beslenme, artan stres ve obeziteye yatkınlık olarak görülmektedir (23).

2.1.2. Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı için Amerikan Diyabet Derneği (ADA), HbA1c ve venöz kanda plazma açlık glukozunun (FPG) kullanılmasını önermektedir (24). Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2 saatlik plazma glukozu, klasik hiperglisemi semptomları (örn. Poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı) veya hiperglisemik kriz semptomlarının eşlik ettiği rastgele ölçülen plazma glukozuna da bakılarak DM tanısı konulabilir (24). Kesin hipergliseminin olmadığı durumlarda tanı için doğrulayıcı testlere ihtiyaç vardır (24).

DM tanısı için ADA'nın önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gebe Olmayanlarda Diyabet Tanısı İçin Öneriler(24):

HbA1c $\geq$ 6,5 % (48 mmol/mol). Test, NGSP onaylı ve DCCT testine göre standartlaştırılmış bir yöntem kullanılmalıdır.*
veya
FPG $\geq$ 126 mg/dl ($\geq$ 7.0 mmol/l). En az 8 saat kalori alımı olmaması gerekir.*
veya
OGTT sırasında 2 saatlik PG $\geq$ mg/dl ($\geq$ 11.1 mmol/l) Test, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımladığı şekilde; suda çözünmüş 75 gr glukozu eş değer glukoz yükü ile yapılmalıdır.*
veya
Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bireylerde rastgele bakılan plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl ($\geq$ 11,1 mmol/l). Önceki öğünden sonra geçen zamana bakılmaksızın rastgele bir zamanda günün herhangi bir zamanında plazma glukozu ölçümü ile yapılır.
HbA1C, Hemoglobin A1C; DCCT, Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması; FPG, açlık plazma glikozu; OGTT, oral glukoz tolerans testi; NGSP, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; 2 saatlik PG, 2 saatlik plazma glukozu.* Açık hipergliseminin yokluğunda tanı, aynı anda (örn. HbA1C ve FPG) veya iki farklı zaman noktasında iki anormal test sonucunun alınması ile konulur.

Ayrıca glukoz metabolizma bozuklukları, prediyabet ile ilgili tanımlar yapılmıştır.

Tablo 2. Gebe Olmayanlarda Prediyabet Kriterleri (24)

HbA1c %5,7–6,4 (39–47 mmol/mol)
veya
FPG 100 mg/dl (5.6 mmol/l) ila 125 mg/dl (6.9 mmol/l) arası (BAG)
veya
75 g OGTT sırasında 2 saatlik PG 140 mg/dl (7,8 mmol/L) ila 199 mg/dl (11,0 mmol/l) arası (BGT)
FPG, açlık plazma glikozu; BAG, bozulmuş açlık glikozu; BGT, bozulmuş glikoz toleransı; OGTT, oral glukoz tolerans testi; 2 saatlik PG, 2 saatlik plazma glukozu.

HbA1c, glukoz maruziyetinin dolaylı bir ölçüsüdür ve hemoglobin konsantrasyonlarını veya eritrosit dönüşümünü etkileyen faktörler HbA1c'yi etkileyebilir (örn. talasemi veya folat eksikliği) (24). HbA1c, anemisi olan kişilerde, eritropoetin tedavisi gören kişilerde, hemodiyaliz veya HIV (insan bağışıklık eksikliği virüsü) tedavisi gören kişilerde uygun bir tanı testi olmayabilir (25,26). Bu yüzden HbA1c ve açlık plazma glukozunun aynı anda veya farklı zamanlarda her iki testin de tekrarlanması ile diyabet tanısı konulmalıdır (27), gerekirse doğrulama testleri ile desteklenmelidir (24).

Yüksek HbA1c'nin, diyabetin ortaya çıkabilecek komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu yüzden diyabetli hastalarda HbA1c'nin belli aralıklarla takip edilmesi ve hedef değerlere getirilmesi, hastalarda ileride çıkabilecek komplikasyonların engellenmesinde önemli bir yer tutmaktadır (28).

Diyabet, genel olarak birkaç gruba ayrılarak ele alınabilir: Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel Diyabet ve özel nedenlere bağlı gelişen Diyabet (genetik, ekzokrin pankreas bozuklukları, ilaçlara bağlı nedenler gibi) (19).

2.1.3. Sınıflandırma

Kişiselleştirilmiş yönetimine yardımcı olabilmek için hiperglisemisi olan kişilerin uygun teşhis kategorilerine sınıflandırılması önerilmektedir (24). Hepsinde hiperglisemi vardır ancak hipergliseminin ortaya çıkma şekillerinde farklılıklar vardır (örn. İnsülin eksikliği, insüline olan direnç) (29). Hipergliseminin derecesi, sürecin doğasından çok, altta yatan metabolik sürecin ciddiyetini ve tedavisini yansıtır (19).

Tablo 3. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması (30)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır.)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur.)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) - 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) - 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) - 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) - 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) - 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) - 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) - 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) - 9. Kromozom, CEL (MODY8) - 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) - 11. Kromozom, INS (MODY10) - 8. Kromozom, BLK (MODY11) - Mitokondriyal DNA - 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) - 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) - 3. Kromozom, APL11 (MODY14) - Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler - Leprechaunism - Lipoatrofik diyabet - Rabson-Mendenhall sendromu - Tip A insülin direnci - Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları - Fibrokalkülöz pankreatopati - Hemokromatoz - Kistik fibroz - Neoplazi - Pankreatit - Travma/pankreatektomi - Diğerleri D. Endokrinopatiler - Akromegali - Aldosteronoma - Cushing sendromu - Feokromositoma - Glukagonoma - Hipertiroidi - Somatostatinoma - Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar - Atipik anti-psikotikler - Anti-viral ilaçlar - b-adrenerjik agonistler - Diazoksid - Fenitoin - Glukokortikoidler - a -İnterferon - Nikotinik asit - Pentamidin - Proteaz inhibitörleri - Tiyazid grubu diüretikler - Tiroid hormonu - Vacor - Statinler - Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılı nadir diyabet formları - Anti insülin-reseptör antikorları - Stiff-man sendromu - Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar - Alström sendromu - Down sendromu - Friedreich tipi ataksi - Huntington korea - Klinefelter sendromu - Laurence-Moon-Biedl sendromu - Miyotonik distrofi - Porfiriya - Prader-Willi sendromu - Turner sendromu - Wolfram (DIDMOAD) sendromu - Diğerleri H. Enfeksiyonlar - Konjenital rubella - Sitomegalovirus - Koksaki B - Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.	

2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM)

Tip 1 DM, pankreastaki Beta (β) - hücre tahribatı ile sonuçlanan, immün aracılı veya idiopatik olarak ortaya çıkabilen ve genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açabilen DM tipidir (19). Tüm diyabetlerin %5-10 kadarını oluşturur (30). Genetik ve çevresel faktörler de sebep olabilir (24), diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir (örn. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, miyastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi) (19). İmmün aracılı diyabet genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkar, ancak herhangi bir yaşta, hatta yaşamın 8. ve 9. dekatlarında bile ortaya çıkabilir (19). β -hücre yıkımı çocuk ve bebeklerde hızlı iken genellikle yetişkinlerde yavaştır (31,32). Bazı hastalarda, özellikle çocuklar ve ergenlerde, hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz ortaya çıkabilir (19), bu sebeple tanısı ve tedavisi hayati öneme sahiptir.

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM)

Tip 2 DM, tüm diyabetlerin %90-95'ini oluşturur. Genel olarak mutlak insülin eksikliği olmadan göreceli insülin eksikliği ve periferik insülin direncine (yani insüline karşı azalmış biyolojik tepkiye) sahip bireyleri kapsar. Tip 2 DM'nin çeşitli nedenleri vardır. Spesifik etiyolojiler bilinmemekle birlikte, β -hücrelerinde otoimmün yıkım meydana gelmez ve bireylerde diyabetin bilinen diğer nedenlerinden herhangi biri bulunmaz. Tip 2 DM hastalarının hepsi olmasa da çoğunda aşırı kilo veya obezite vardır (24). Tip 2 DM gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile birlikte artmaktadır (24). Ayrıca hipertansiyon veya dislipidemisi olan kişilerde ve belirli ırksal ve etnik alt gruplarda daha yaygın olmakla birlikte, güçlü bir genetik yatkınlık ve aile öyküsü ile ilişkilidir (24).

Kronik hiperglisemi; çeşitli organlarda (özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve kan damarları) uzun dönem hasara, fonksiyon bozukluğuna veya organ kaybına neden olabilir; hiperglisemi (glukotoksisite) ve serbest yağ asitlerinin artışı (lipotoksisite) pankreastaki adacık hücre işlev bozukluğunun ilerlemesine de yol açar (33).

Glisemik yük, diyabetin olumsuz sonuçlarını etkilemektedir (30). Sıkı glisemik kontrol diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını azaltmaktadır; bununla birlikte makrovasküler komplikasyonlar ve mortaliteyi azaltmak için vücut ağırlığı, kan basıncı ve kolesterol seviyelerinin de kontrol altına alınması gerekmektedir (34).

Yaş, diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Tarama testleri tüm insanlar için en geç 35 yaşında başlamalıdır (35). Aşırı kilolu veya obezitesi olan ve diyabet için bir veya daha fazla risk faktörü olan her yaştaki yetişkinde tarama düşünülmelidir (24).

2019 Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu'na göre, Evre 1 hipertansiyonu (HT) (Sistolik kan basıncı (SKB): 140-159 mm/Hg, Diyastolik kan basıncı (DKB): 90-99 mm/Hg) olan diyabetli hastalarda hemen antihipertansif ilaç tedavisi başlanmalıdır. DM'li hastalarda hedef KB değerleri: 18-65 yaş arasında 120–130/70–80 mm/Hg, 65 yaş üzerindeki kişilerde 130–140/70–80 mm/Hg olarak belirlenmiştir (36).

Diyabetli hastalarda LDL (düşük ağırlıklı lipoprotein) hedef değerleri şu şekildedir (30):

Orta düzeyde riskli hastalarda (Diyabet süresi <10 yıl, başka bir risk faktörü olmayan, Tip 1 DM için <35 yaş, Tip 2 DM için <50 yaştaki hastalarda) LDL kolesterol hedef düzeyi “<100 mg/dL”dir.

Yüksek riskli hastalarda (Diyabeti olsun veya olmasın aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) risk faktörlerinden birinde belirgin yükseklik olan veya Evre 3 böbrek hasarı (eGFR 30-59 mL/dk) olan tüm kişiler, hedef organ hasarı (mikroalbuminüri, retinopati veya nöropati) gelişmemiş, diyabet süresi ≥ 10 yıl ya da ilave bir risk faktörü olan diyabetli hastalarda) LDL kolesteol hedef düzeyi “<70 mg/dL ve LDL kolesterol düzeyinde %50'den fazla azalma”dır.

Çok yüksek riskli hastalarda (Diyabeti olsun veya olmasın ASKVH veya Evre 4 kronik böbrek hastalığı (KBH) (eGFR <30 mL/dk) olanlarda ve diyabetlilerde hedef organ hasarı (mikroalbuminüri, retinopati veya nöropati) olan, 3 ya da daha fazla kardiyovasküler (KV) risk faktörü olan veya erken başlangıçlı olanlarda, >20 yıl Tip 1 DM'lilerde LDL kolesterol hedef düzeyi “<55 mg/dL ve LDL kolesterol düzeyinde %50'den fazla azalma” olarak belirlenmiştir.

2.1.4. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Tip 2 DM birçok makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara sebep olabildiğinden, tedavisi ve yönetimi kritiktir (37). Tip 1 DM’de tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM’de tanı anından itibaren komplikasyon taraması yapılmalıdır (30).

2.1.4.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar diyabetin makrovasküler hastalıkları olarak sayılabilir (30).

2.1.4.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Kronik hücre içi hiperglisemi ve genetik yatkınlık sonucu mikro damar sistemini etkilenerek esas olarak böbreklerden, gözlerden ve sinir sisteminden kaynaklanan komplikasyonlar ortaya çıkar. Diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen nedenidir; diyabetik retinopati (DRP), gelişmiş dünyada körlüğün ana nedenidir, diyabetik nöropati amputasyon ve ayak ülserasyonu ve cinsel işlev bozukluğu için ana risk faktörüdür (38).

Tip 2 DM hastalarının %25 kadarının zaten bir veya daha fazla DM komplikasyonu geliştirmiş olduğu tahmin edildiğinden, yüksek klinik şüphe ve diyabetik mikrovasküler komplikasyonların erken tanınması zorunludur (38).

2.1.4.2.1. Diyabetik Retinopati (DRP)

Diyabetik retinopati, hem Tip 1 hem de Tip 2 DM’nin oldukça spesifik bir nörovasküler komplikasyonudur (39) ve prevalansı diyabetin süresi, glisemik kontrol düzeyi, hipertansiyon, dislipidemi ve nefropati ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (39,40).

DRP dünya çapında körlüğün en yaygın nedenidir. DRP’de görme kaybı genellikle merkezi görmeyi bozan diyabetik makula ödemi, fraksiyonel retina dekolmanı, yeni kan damarları ve fibröz doku oluşumuna yol açabilen proliferatif DRP olarak ortaya çıkar (41).

Dünya çapında DRP’nin yıllık insidansı %2,2-12,7 arasında değişmektedir (42). Diyabetik nefropatide olduğu gibi Tip 2 DM tanısı konulduğunda tüm hastaların DRP açısından bir göz doktoru tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir (38).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) çalışması ve Amerikan Diyabet Derneği'ya (ADA) göre yoğun glisemik kontrolün, geleneksel tedaviyle karşılaştırıldığında mikrovasküler komplikasyonlarda azalmaya yol açtığını kanıtlamıştır (40) (43).

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) 2024'te yayınlanan önerilerine göre, Tip 1 DM'li kişiler tanıdan itibaren 5 yıl içinde, Tip 2 DM'li kişiler tanı anından itibaren dilate ve kapsamlı göz muayenesinden geçirilmelidir. Bir veya daha fazla yıllık göz muayenesinde retinopatiye dair bir kanıt yoksa ve glisemik göstergeler hedef aralıktaysa, her 1-2 yılda bir tarama düşünülebilir. Herhangi bir düzeyde diyabetik retinopati mevcutsa, daha sonra dilate retina muayeneleri en az yılda bir kez bir göz doktoru veya optometrist tarafından tekrarlanmalıdır. Retinopati ilerliyorsa veya görmeyi tehdit ediyorsa daha sık muayene yapılması gerekecektir (43).

İntravitreöz anti vasküler endotelyal growth faktör (antiVEGF) enjeksiyonları, fovea merkezini kapsayan ve görme keskinliğini bozan diyabetik maküla ödemi olan çoğu göz için birinci basamak tedavi olarak endikedir (43).

2.1.4.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropatiler, farklı klinik bulgulara sahip heterojen bir hastalık grubudur ve bir dışlama tanısıdır. Diyabetik periferik nöropatinin %50 kadarı asemptomatik olabilir. Fark edilmezse ve önleyici ayak bakımı uygulanmazsa, diyabetli kişiler yaralanma, diyabetik ayak ülserleri ve amputasyon riskiyle karşı karşıyadır. Otonom nöropatinin tanınması ve tedavisi semptomları iyileştirebilir, sekelleri azaltabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir (43).

Glisemik yönetim, Tip 1 DM'de diyabetik periferik nöropatiyi ve kardiyovasküler otonomik nöropatiyi etkili bir şekilde önleyebilir (44,45) ve Tip 2 DM'de bunların ilerlemesini orta derecede yavaşlatabilir (46), ancak nöron kaybını tersine çevirmez. Değiştirilebilen diğer risk faktörlerinin (lipitler ve kan basıncı dahil) tedavisi, Tip 2 DM'de nöropatinin ilerlemesinin önlenmesine yardımcı olabilir ve Tip 1 DM'de hastalığın ilerlemesini azaltabilir (47–49).

ADA'nın önerisine göre, diyabetli tüm kişiler, Tip 2 DM'de tanı anından başlayarak, Tip 1 DM tanısından 5 yıl sonra ve sonrasında en az yılda bir kez diyabetik periferik nöropati açısından değerlendirilmelidir (43).

Diyabetik otonomik nöropatinin başlıca klinik belirtileri arasında istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, kabızlık, ishal, fekal inkontinans, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane ve terlemenin artması veya azalmasıyla birlikte sudomotor fonksiyon bozukluğu yer alır (43).

Kardiyovasküler otonom nöropati, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak mortaliteyle ilişkilidir (50,51).

Gastrointestinal nöropatiler, özofageal dismotilite, gastroparezi, kabızlık, ishal ve fekal inkontinans gibi belirtilerle gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir (43).

Diyabetik otonomik nöropati ayrıca cinsel işlev bozukluğu ve mesane işlev bozukluğu dahil olmak üzere genitoüriner rahatsızlıklara da neden olabilir (52,53).

Kan glukoz düzeyinin, kan basıncının ve kan lipid düzeylerinin kontrol altında tutulmasıyla; diyabetik nöropati gelişiminin ve ilerlemesinin önleendiği gösterilmiştir (45,54). ADA tarafından da diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonlarında olduğu gibi bunların kontrol altında tutulması önerilmektedir (43).

Diyabette nöropatik ağrı için başlangıç farmakolojik tedavileri olarak gabapentinler, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar ve sodyum kanal blokerleri önerilmektedir (43).

2.1.4.2.3. Diyabetik Böbrek Hastalığı (DKD)

Diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik hastalarda artan morbidite ve mortalite ile ilişkili son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen nedenidir (55,56). 2007 yılında, Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) klinik uygulama kılavuzları, diyabetik nefropati yerine diyabetik böbrek hastalığı olarak tanımlamayı önerdi (57).

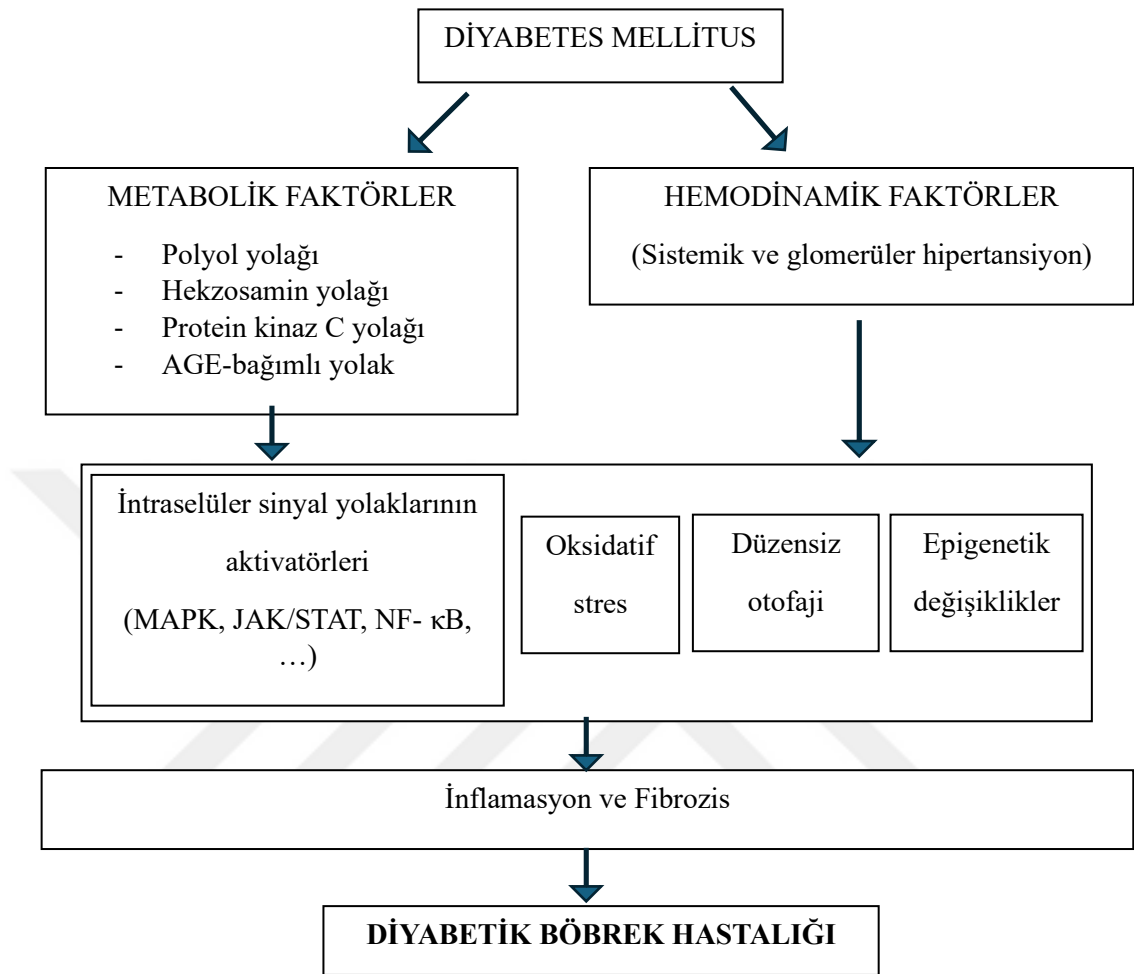
Tip 1 DM veya Tip 2 DM'nin yanı sıra çeşitli metabolik bozukluklara sekonder veya sistemik kortikosteroid kullanımına bağlı diyabet olan hastalarda da böbrek

hastalığı gelişebilir ve Tip 2 DM, hastalık yükünün büyük kısmını oluşturur (58). Tüm diyabet hastalarının %25 ila %40'ı, özellikle Tip 2 DM'li olanlar olmak üzere, 25 yıllık diyabetten sonra böbrek sorunları geliştirecek ve bu da diyabeti, kronik böbrek hastalığının (KBH) ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedeni haline getirecektir (58).

Böbrek hastalığı taraması, Tip 1 DM hastalarında tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM hastalarında ise tanı konulduktan sonra başlamak üzere en az yılda bir kez yapılmalıdır (59). Tip 1 DM'de diyabetik böbrek hastalığı (DKD) ve diyabetik retinopati yüksek oranda uyumludur, Tip 2 DM'li DKD'li hastalarının yalnızca %50 ila %60'ında retinopati vardır (60). Tipik KBH vakalarında tanı için böbrek biyopsisi gerekli olmayabilir, ancak endikasyonu vardır (57).

DKD klasik olarak mikroalbuminüriden (30 ila 300 mg/gün) makroalbuminüriye (>300 mg/gün) doğru ilerler ve Tip 2 DM tanısı konulduktan sonraki 10 yıl içinde hastaların %25'ini etkiler (61). Böbrek hastalığının ilerlemesiyle birlikte kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranları büyük ölçüde artmaktadır (61). Makroalbuminüri gelişen hastalar için herhangi bir yılda ölüm riski (%4,6), SDBH'na ilerleme riskinden (%2,3) daha yüksektir (61).

Diyabetik Böbrek Hastalığının Patogenezi:



Şekil 1. Diyabetik Böbrek Hastalığı'nın Patogenezi (57)

(AGE, ileri glikasyon son ürünü; JAK/STAT, Janus kinaz sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri; MAPK, mitojenle aktive edilen kinaz; NF-κB, nükleer faktör kappa-B)

Diyabetik böbrek hastalığı, hem metabolik hem de hemodinamik anormalliklerden kaynaklanır ve bu anormallikler karmaşık bir patolojik ağı tetikler. (Şekil 1).

Sıklıkla diyabetin erken evresinde intraglomerüler basınç artışı ve hiperfiltrasyon meydana gelir ve bu durum DKD'nin başlamasına ve ilerlemesine katkı sağlar (57). Düzensiz tübüloglomerüler geri bildirim sonucu hiperfiltrasyon gelişir. Hiperglisemide büyük miktarda filtrelenmiş glikozun, proksimal tübülde glikoz ve sodyumun yeniden emilimini artırmasıyla, distal tübüllerden makula densaya sodyum iletimi azalır. Böylece, afferent arteriyoler dirençte uygunsuz bir azalma olur ve

intraglomerüler basınçta bir artışa yol açar. Anjiyotensin II ve endotelin-1 (ET-1) gibi vazoaktif humoral faktörlerin dengesizliği de bu mekanizmada rol oynayabilir (62).

Glomerüler hipertansiyon, kılcal damar duvarına mekanik stres uygulayarak, glomerüloskleroz, peritübüler kılcal damarların kaybı, proteinlerin tübüler lümene filtrasyonunun artmasıyla proteinlerin tübüler yeniden emiliminin artmasına sebep olur. Böylece proinflamatuvar ve profibrotik faktörlerin sentezi indüklenir ve böbrek hasarı başlamış olur (57). DKD'deki karakteristik patolojik glomerüler değişiklikler arasında glomerüler bazal membranın (GBM) kalınlaşması, podosit hasarı, mesangial matriks genişlemesi ve glomerüler endotel fenestrasyonlarının kaybı yer almaktadır (63). GBM'nin kalınlaşması DKD'nin erken bulgusudur (64).

Diyabetik glomerüler değişikliklere paralel olarak, artan tübüler bazal membran (TBM) genişliği, normoalbuminüri hastalarında bile diyabetik böbrekte kolayca ölçülebilen en erken yapısal değişikliklerden biridir (64). Son yıllarda TBM'daki bu değişikliklerin, DKD'nin şiddetinin GBM'nin kalınlaşmasından daha iyi bir göstergesi olabileceği de düşünülmektedir (65,66).

Hiperglisemi, poliöl yolu, heksozamin yolu, protein kinaz C (PKC) yolu ve ileri glikasyon son ürünü (AGE) ile ilişkili yol gibi çeşitli metabolik yolları aktive eder ve bunların tümü reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine neden olur (67). ROS ayrıca mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve diyabetik böbreklerde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi pro-oksidan enzimlerin regülasyonu ile de üretilir (68).

Hiperglisemide, aşırı glikozun bir kısmı kandaki veya doku proteinlerindeki aminoasitlere bağlanır ve sonuçta ileri glikasyon son ürünü (AGE) üretimine yol açar (69). AGE, kollajene bağlanarak mikrovasküler ve renal komplikasyonlara sebep olur (70).

ROS, proteinler, lipitler ve nükleik asitler dahil olmak üzere önemli makromolekülleri oksitler ve sonuçta önemli doku hasarı meydana gelir (57).

Hiperglisemi nedeniyle oluşan anormal glukoz metabolizması ve oksidatif stres, çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive ederek DKD'nin patogenezinde katkıda bulunur. Bu yollardan biri olan mitojenle aktive edilen kinazların (MAPK)

aktivasyonu, podosit apoptozu ve mesangial hücreler tarafından hücre dışı matriks üretimi indüklenir (71,72). Matrisin enzimatik olmayan glikozilasyonu, Kimmelstiel-Wilson (KeW) nodülleri olarak adlandırılan DKD'nin en belirgin lezyonlarına neden olur (73).

Diyabetik ortam aynı zamanda Janus kinaz sinyal transdüserlerini ve transkripsiyon aktivatörlerini de aktive eder (JAK-STAT) ve nükleer faktör kappa-B (NF- κ B), inflamasyonda yoğun olarak rol oynar. NF- κ B, adezyon moleküllerinin uyarılmasını ve bununla birlikte makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP-1), doku nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler. Oluşan bu maddeler DKD'nin patogeneğinde rol oynar (74)

Diyabet ve hiperglisemi, artan sodyum-glikoz ortak aktarımı ve glomerüler hiperfiltrasyonun bir sonucu olarak tübüler hücrelerin enerji tüketimini artırır. Oksijen talebi ve temini arasındaki uyumsuzluktan dolayı hipoksi oluşur (75). Böbrek hipoksisi de DKD'nin ilerlemesini destekleyen kritik bir faktördür (76). Oksidatif stresin neden olduğu mitokondriyal hasar, oksijen talebini daha da artırır (77). Peritübüler kılcıl damarların kaybı ve interstisyel fibrozis gibi birçok faktör nedeniyle DKD'de oksijen dağıtımı engellenmektedir (78).

Otofaji, hücrelerin, hücre içi homeostaziyi korumak için makromolekülleri ve organelleri parçaladığı doğal bir süreçtir. Otofajinin iki önemli fizyolojik rolü vardır; biri besin eksikliği koşullarına yanıt olarak hücre içi kaynakları geri dönüştürmek, diğeri ise çeşitli stres koşulları altında hasar görmüş proteinleri ve organelleri uzaklaştırmaktır (79). DKD'de düzensiz otofajinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, ancak rapamisin kompleksi 1'in (mTORC1) rol oynadığı düşünülmektedir. mTORC1, otofajiyi başlatan kinazlardan biri olan Unc-51 benzeri kinaz 1'in (ULK1) aktivitesini inhibe ederek otofajiyi negatif olarak düzenler (80). Diyabette mTORC1 aktivitesi artmıştır (81,82).

Epigenetik modifikasyonlar, altta yatan deoksiribo nükleik asit (DNA) dizisini değiştirmeden gen ifadesini etkiler ve gen ile çevre arasındaki karışmaya aracılık eder. Diyabetin neden olduğu epigenetik değişiklikler arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatin konformasyonel değişiklikleri ve kodlamayan (ribo nükleik asitlerin (RNA) değiştirilmiş ifadeleri yer alır (83). Örneğin Tip 2 DM'lilerde anormal

DNA metilasyonu, dönüştürücü büyüme faktörünün (TGF- β) artan ekspresyonuyla ilişkilendirildi (84). Daha da önemlisi, epigenetik değişiklikler “metabolik hafıza” görevi görür, yani daha sonraki glisemik kontrole rağmen önceki hipergliseminin neden olduğu diyabetle ilişkili genlerin ve fenotiplerin kalıcı uzun süreli ekspresyonuna aracılık ederler (57,83,85).

Böbrek hasarı, Tip 1 DM tanısından sonraki ilk yirmi yılda tipik bir seyir izlerken (86,87), Tip 2 DM'de “metabolik hafıza” faktörünü de göz önünde bulundurursak DKD'nin klinik seyri çok daha az tahmin edilebilirdir (64).

Diyabetik Böbrek Hastalığının Başlangıç ve İlerleme Hızını Etkileyen Faktörler (88,89):

- **Değiştirilemez faktörler:**
 - Tanı yaşı
 - Aile öyküsü
 - Eğitim düzeyi
 - Erkek cinsiyet
 - Tip 1 ve Tip 2 DM
- **Potansiyel olarak değiştirilebilir faktörler:**
 - Alkol kullanımı
 - Hiperglisemi
 - Hiperlipidemi
 - Hipertansiyon
 - Obezite
 - Fiziksel aktivite
 - Başlangıçtaki sosyal ağlar

Diyabetik nefropati gelişiminde başlangıçta, tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki (eGFR) artış ile birlikte böbrek boyutlarının da arttığı glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. Bunu, orta derecede artan albuminüri takip eder (57). Ancak son yıllarda, önemli sayıda hastada ara aşamaları atlayarak bozulmuş eGFR geliştiği fark edilmiştir (61).

Diyabetik Böbrek Hastalığının Taranması ve Tanısı:

Diyabetik böbrek hastalığı, genellikle klinik bir tanıdır. İlk olarak diyabet tanısı konması ve ardından albuminüri veya azalmış böbrek fonksiyonlarının gösterilmesi gerekir (57).

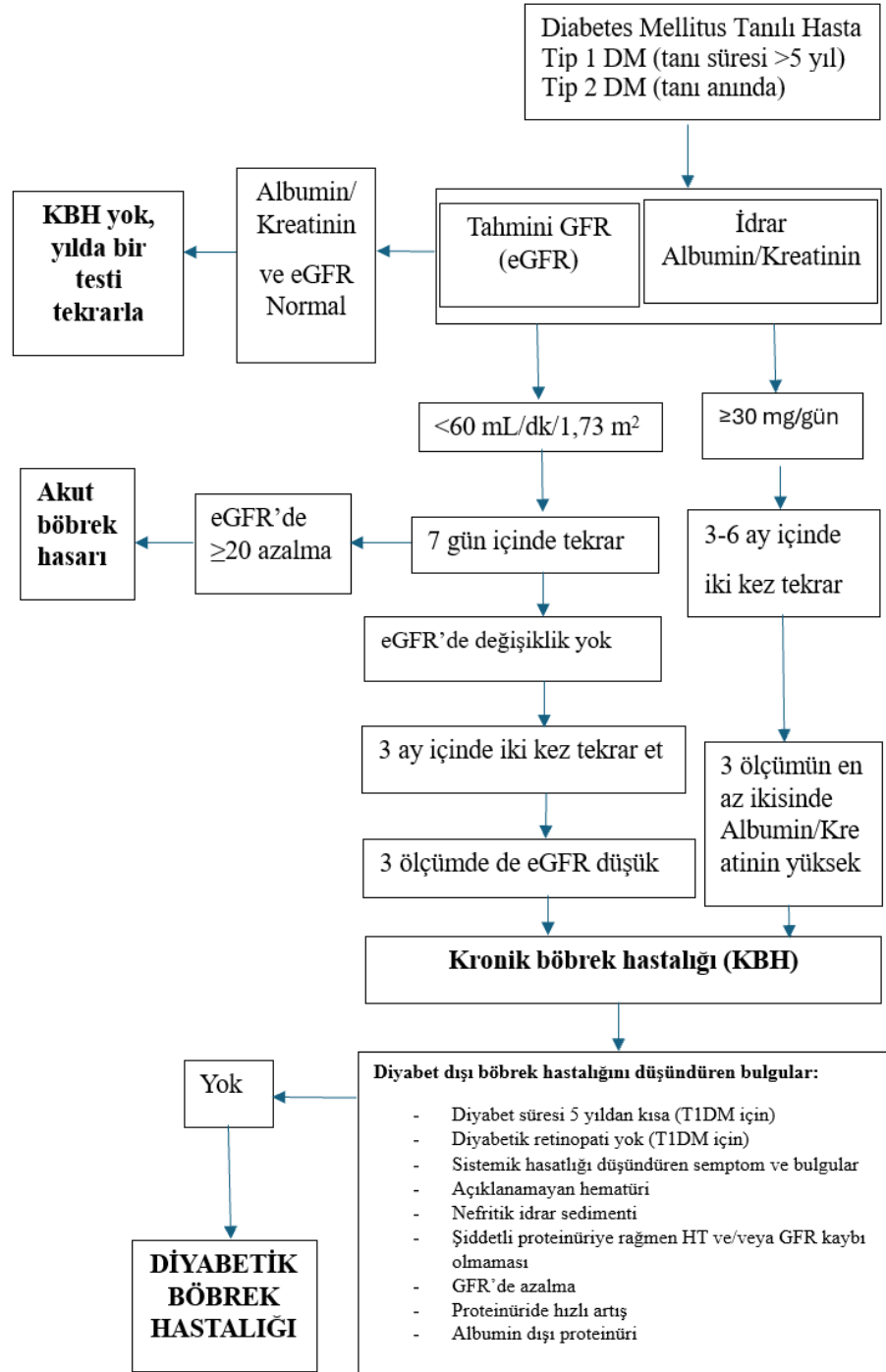
Her vizitte tam idrar tetkiki (TİT) yapılmalıdır (30).

Mikroalbuminüri taraması üç şekilde yapılabilir: Kreatinin klirensinin eş zamanlı ölçümüne olanak tanıyan 24 saatlik idrar toplama; zamanlı idrar toplama (dört saatlik veya gece boyunca) veya spot idrarda rastgele albümin/kreatinin oranının ölçülmesi (90).

Albuminüri, spot idrarda ve 24 saatlik idrarda ölçülebilen albümin atılım hızına göre derecelere ayrılır: Mikroalbuminüride 30-300 mg/gün, makroalbuminüride >300 mg/gün albümin atılımı vardır (91). DKD tanısı için albuminürinin >30 mg/gün ve eGFR'nin sürekli <60 mL/dak/1,73 m² olması anlamlı kabul edilir (59). Albuminüri, 3 ila 6 aylık bir süre boyunca 3 numuneden en az 2'sinde mevcut olmalıdır (92).

Zamanlı idrar toplamada (dört saatlik veya gece boyunca) ise makroalbuminüride 200 mcg'den fazla, mikroalbuminüride ise 20 ila 200 mcg arasında idrarda albümin atılımı vardır (93).

Diyabetik Böbrek Hastalığı Tanı Algoritması:



Şekil 2. Diyabetik Böbrek Hastalığı'nın Tanı Algoritması

(DM, Diyabetes mellitus; T1DM, Tip 1 diyabetes mellitus; T2DM, Tip 2 diyabetes mellitus; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; KBH, Kronik böbrek hastalığı; HT, Hipertansiyon)

Referans: ENKARNE uzlaşma raporu, 2021 (30)

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Evrelemesi:

Tablo 4. eGFR ve Albüminüri Evrelerine Göre KBH Prognozu Açısından Risk Tahmini (KDIGO 2012) (30)

eGFR ve Albüminüri Evrelerine Göre KBH Prognozu: KDIGO 2012				Persistan albuminüri kategorileri		
				Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış <30 mg/gün	Orta derecede artmış 30-300 mg/gün	Ciddi derecede artmış >300 mg/gün
GFR kategorileri (mL/dk/1,73 m ²) Tanım ve aralık	E1	Normal veya yüksek	≥ 90	X	XX	XXX
	E2	Hafif azalmış	60-89	X	XX	XXX
	E3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59	XX	XXX	XXXX
	E3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44	XXX	XXXX	XXXX
	E4	Ciddi derecede azalmış	15-29	XXXX	XXXX	XXXX
	E5	Böbrek yetersizliği	<15	XXXX	XXXX	XXXX

X: Düşük risk (başka nedenli böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), XX: Orta derecede artmış risk, XXX: Yüksek risk, XXXX: Çok yüksek risk

Kaynak: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150 (30)

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

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

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

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

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

Diyabetik Böbrek Hastalığı Evrelemesi (94):

1. Hiperfiltrasyon Evresi

- Böbrek ve glomerül büyüktür.
- GFR normalden %20-40 kadar fazladır.
- Normoalbuminüriktir.
- Hiperglisemik tedaviler ile düzelir.
- Kan basıncı normaldir.

2. Normoalbuminüri Evresi

- GBM kalındır. (İlk yıldan itibaren başlar)
- GFR normaldir.
- Hiperglisemik tedavi ile düzelir.
- 15-20 µg/dk albüminüri vardır.
- Tansiyon normaldir. Yılda 1 mmHg artmaya başlar.

3. Mikroalbuminüri Evresi

- Bazal membran kalın ve mezengium geniştir.
- GFR normaldir.
- 30-300 mg/gün albuminüri vardır.
- Tansiyon artmaya başlar.
- Hiperglisemi ve anti hipertansif tedavi ile düzelebilir.

4. Makroalbuminüri Evresi

- Diffüz glomeruloskleroz görülür.
- GFR yılda 10 mL/dk/1,73 m² azalır.
- Albuminüri 300 mg/gün'den fazladır.

- Hipertansiyon artmıştır.
- Hiperglisemi ve anti hipertansif tedavi ile GFR daha az düşer.

5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği:

- Belirgin glomerüloskleroz vardır.
- GFR 15 mL/dk/1,73 m²'nin altındadır.
- Glomerüloskleroz gelişince proteinüri azalır.
- Kan basıncı çok yüksektir.
- Renal replasman tedavisi gerekir. Geri dönüşü yoktur.

Tip 2 DM ve Diyabetik Böbrek Hastalığına Multidisipliner Yaklaşım:

Bu hastalarda hedef normoalbuminürinin ve stabil eGFR'nin sağlanmasıdır. Bunun için bireysel tedavi hedefleri belirlenmelidir. Hastaya uygun bir glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, lipid metabolizması kontrolü sağlanmalıdır (58). Bunun yanında sigarayı bırakma, proteinden kısıtlı diyet (<0,8 gr/kg/gün) ile beslenme, tuz kısıtlaması, egzersiz yapma gibi yaşam tarzı değişiklikleri de kardiyovasküler olay ve DKD'nin ilerlemesini önemli ölçüde azaltmaktadır (95,96).

KDIGO kılavuzları, HbA1c'nin <%6,5 ile <%8,0 arasında değişen bir hedefe düşürülmesini önermektedir (97). Daha genç ve sağlıklı hastalarda, <%6,5'e kadar sıkı glisemik kontrol, böbrek hastalığının ve diğer mikrovasküler komplikasyonların azaltılmasında faydalıdır (58). İleri yaştaki hastalarda HbA1c hedefi %8,0'a yakın belirlenebilir (58).

Tip 2 DM ve DKD'li hastalar için, eğer eGFR 30 mL/dak/1,73 m²'nin üzerindeyse, birinci basamak farmakolojik tedavi olarak metformin ve böbrek ve KV koruma etkileri olan sodyum-glukoz taşıma proteini-2 inhibitörleri (SGLT2i) önerilmektedir. GFR düşük olanlarda KVH riski taşıyanlarda, böbrek ve KV faydaları olduğu bilinen glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) kullanılabilir (58).

KDIGO klinik uygulama kılavuzu, diyabetli veya diyabetsiz KBH hastalarında sistolik kan basıncının (SKB) <120 mmHg olmasını önermektedir (97). Glisemik

hedefe benzer şekilde, DKD'li hastalarda optimal KB hedefi, hastanın yaşı, KVH ve inme riski ve eGFR dikkate alınarak hasta ve klinisyen arasında ortak bir karar verme sürecidir, <120/80 mmHg ile <130/80 hedeflenmelidir (58).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin-2 reseptör blokörleri (ARB), renin-anjiyotensin sistemini (RAS) inhibe ederek proteinüriyi azaltmakta ve KB düşüşünden bağımsız olarak böbrek koruyucu etkileri sağlamaktadır (98). Bunun yanında kullanılması uygun, seçilmiş hastalarda mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) de proteinüriyi azaltma etkilerinden dolayı tercih edilebilirler (58).

Diyabetik hastalarda KBH'nın evresi ilerledikçe serum lipid profilinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliseritlere doğru bir kayma olur (99). Dislipideminin proteinüri ve DKD üzerine etkisi tam olarak açıklanamamış olsa da (100) aterosklerotik KVH risklerini artırdığı için kontrol altında tutulmasında fayda olduğu düşünülmektedir (99).

Özellikle sigara içmek KVH ve DKD için bağımsız bir risk faktörüdür ve sigarayı bırakmanın böbrek prognozunu iyileştirdiği gösterilmiştir (95).

2.2. Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23)

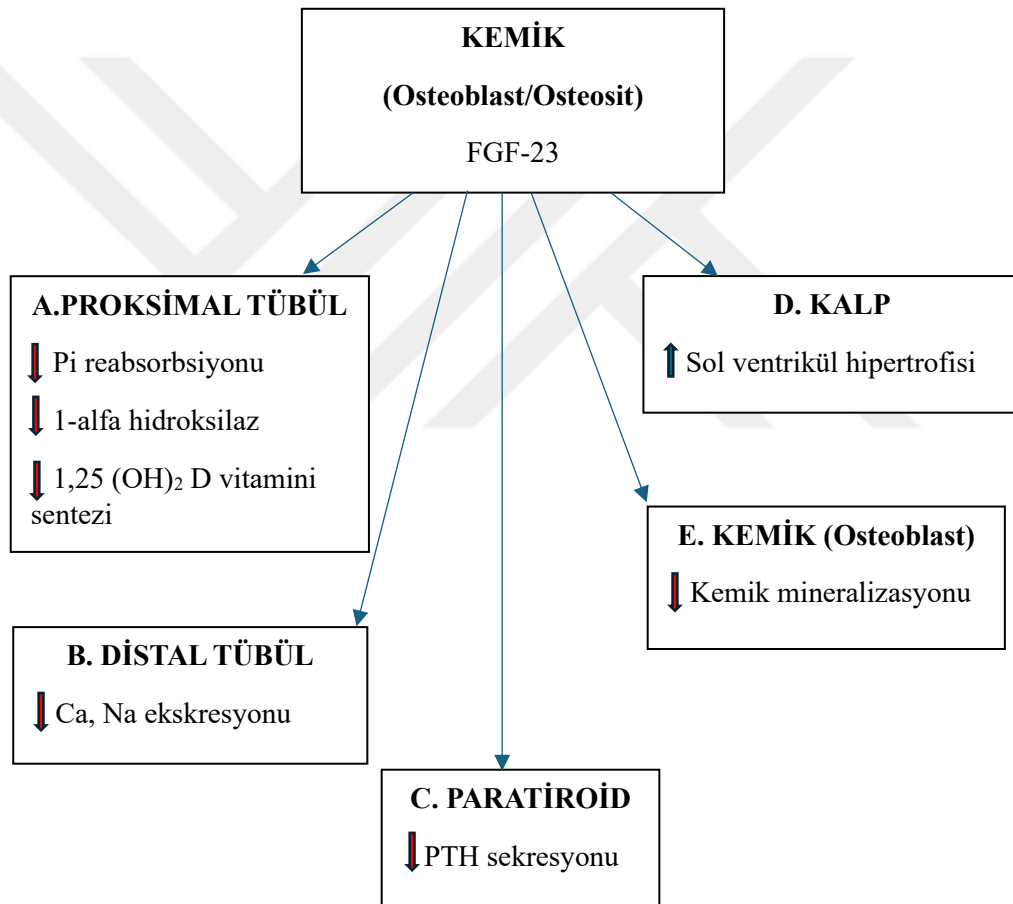
Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), FGF19 ve 21 ile birlikte, endokrin FGF'lerin bir alt ailesi olan fosfatropik bir hormondur (101). Kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasını düzenler (16). Esas olarak kemikte osteoblastlar ve osteositler tarafından üretilerek dolaşıma salınır ve böbrek, paratiroid, kalp, kemik ve muhtemelen diğer organları da etkiler (102). FGF-23, FGF ailesinin üyeleri arasında benzersizdir (103).

FGF-23 ilk olarak fare beyinde keşfedilmiştir (16) ve daha sonra otozomal dominant kalıtsal raşitizm ve tümör kaynaklı osteomalazinin nedeni olabileceği anlaşılmıştır (104).

FGF-23, diğer FGF'lerle yüksek N-terminal homolojisine sahip, 251 amino asitli, 32 kDa'lık bir proteindir (16). FGF'ler FGF tirozin kinaz reseptörü-4 (FGFR1-4) aracılığıyla sinyal verir ve böylece RAS-MAPK ve PI3K-AKT yollarını aktive eder (105). FGF-23 sinyalleme, FGF reseptörü 1c'ye (FGFR1c) bağlanmak için hücre dışı

glukuronidaz aktivitesine sahip bir transmembran proteini olan (106) zorunlu yardımcı reseptör alfa Klotho'ya (α -KL) ihtiyacı vardır (107). Yine de bazı FGF-23 sinyalleri KL'den bağımsız olarak meydana getirir (102). FGF-23, FGFR3 ve FGFR4'ü KL'den bağımsız bir şekilde aktive edebilir (108), FGFR1c, KL'nin varlığını gerektiren FGF-23 için birincil endokrin reseptörü gibi görünmektedir (109).

Genellikle, FGFR1c'ye KL'ye bağımlı bağlanma yoluyla FGF-23 sinyalleşmesine “kanonik” denir. FGFR3 ve FGFR4'e KL'den bağımsız bağlanma yoluyla sinyal veren FGF-23, “kanonik olmayan” olarak adlandırılır (102).



Şekil 3. FGF-23 Sinyalizasyonu (102)

(PTH, parathormon)

(A) Proksimal tübüllerde FGF-23, KL'den bağımsız şekilde D vitamini aktivasyonunu azaltır. Fosfor geri emilimini azaltarak fosfatürik bir etki oluşturur.

(B) Distal tübüllerde FGF-23, kalsiyum ve sodyum yeniden emiliminin KL'ye bağlı uyarılmasına neden olur.

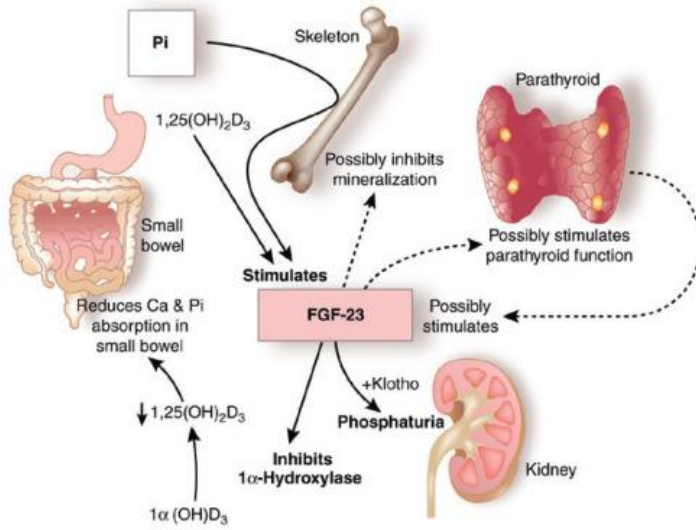
(C) Paratiroid bezlerinde FGF-23, muhtemelen KL'ye bağımlı ve bağımsız yollar yoluyla PTH salgısının baskılanmasına neden olur.

(D) Kalpte FGF-23, KL'den bağımsız bir şekilde sol ventrikül hipertrofisine (LVH) neden olur.

(E) Osteoblastlarda FGF-23, KL'den bağımsız bir şekilde kemik mineralizasyonunu inhibe eder.

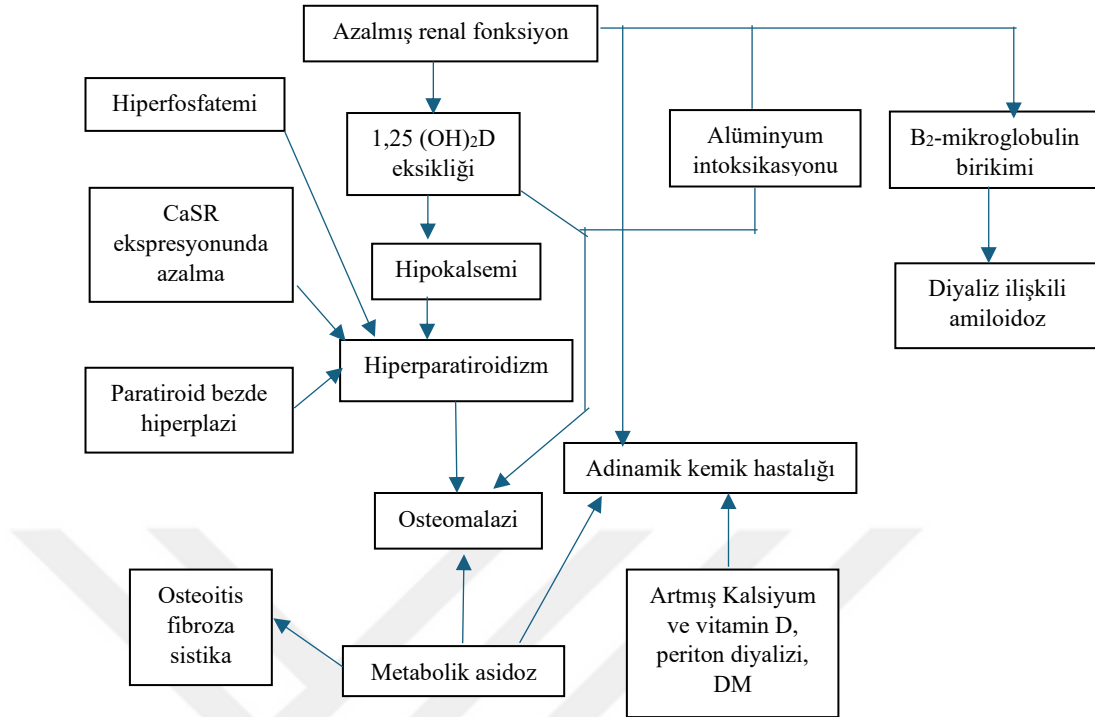
Böbrekler, vücuttaki fosfor dengesinin ana düzenleyicileridir ve böbrek fonksiyonu giderek kötüleştikçe, diyetle alınan fosforun vücuttan atılmasında zorluklar ortaya çıkar (110). Böbrek fonksiyonları azaldıkça böbrekler, paratiroid hormonu (PTH) ve fibroblast büyüme faktörü 23'ün (FGF-23) regüle edilmesi de dahil olmak üzere çeşitli hormonal adaptasyonlar yoluyla tübüler geri emilimi azaltarak, azalan glomerüler filtrasyon hızına (GFR) uyum sağlamaya çalışır. Böylece glomerüler filtrasyon hızı çok düşük seviyelere ulaşana kadar nispeten normal bir serum fosfor konsantrasyonu korunmuş olur (111).

FGF-23'ün, paratiroid hormonu (PTH) ile birlikte böbreklerde fosfat geri dönüşümünü ve kalsitriolün (1,25-Dihidroksivitamin D veya $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) sentezini düzenleyen kritik bir fosfatürik hormon olduğu gösterilmiştir (104) ve seviyesi böbrek fonksiyonları azaldıkça artar (112).



Şekil 4. FGF-23'ün Etkileri

FGF-23'ün heparine afinitesi düşük olduğundan, kan aracılığıyla tüm vücuda dağılır ve sistemik etkiler gösterebilir (113). FGF-23'ün in vivo fosfor (P) ve D vitamini metabolizmasındaki biyolojik aktivitesi ve fizyolojik rolü yakın zamanda açıklığa kavuşturulmuştur. FGF-23, sodyum-P yardımcı taşıyıcı tip II'nin (NaPi-II) ekspresyonunu azaltarak P'nin (FePi) idrarla fraksiyonel atılımını doğrudan artırır ve 25-hidroksivitamin D, 1α -hidroksilazı baskılayarak bağırsaktaki P emilimini dolaylı olarak azaltır (114–117). Bir çalışmada; hiperfosfatemili (≥ 6.5 mg / dl) KBH hastalarının, kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan ölüm riskinin, düşük serum fosfat seviyelerindeki (<6.5 mg / dl) hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (118).



Şekil 5. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik, Fosfor ve Kalsiyum Anormalliklerinin Gelişim Şeması (119)

FGF-23, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), kardiyovasküler olaylar ve kronik böbrek hastalığının (KBH) tüm aşamalarındaki mortalite dahil olmak üzere çok sayıda olumsuzluklarla ilişkilidir (8). Böbrek fonksiyonları normal olanlar ve KBH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda yüksek FGF-23 düzeyleri ile kardiyovasküler olayların ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). FGF-23'ün KBH'ların artmasına sebep olan patolojik etkileri arasında; 1,25(OH)₂D vitaminini azaltması, renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) aktive etmesi, Klotho'yu azaltması, inflamasyonu artırması, LVH'ı artırması sayılabilir (121). Bunların yanında FGF-23'ün vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (122).

2.3. Soluble Alfa-Klotho (s- α Klotho)

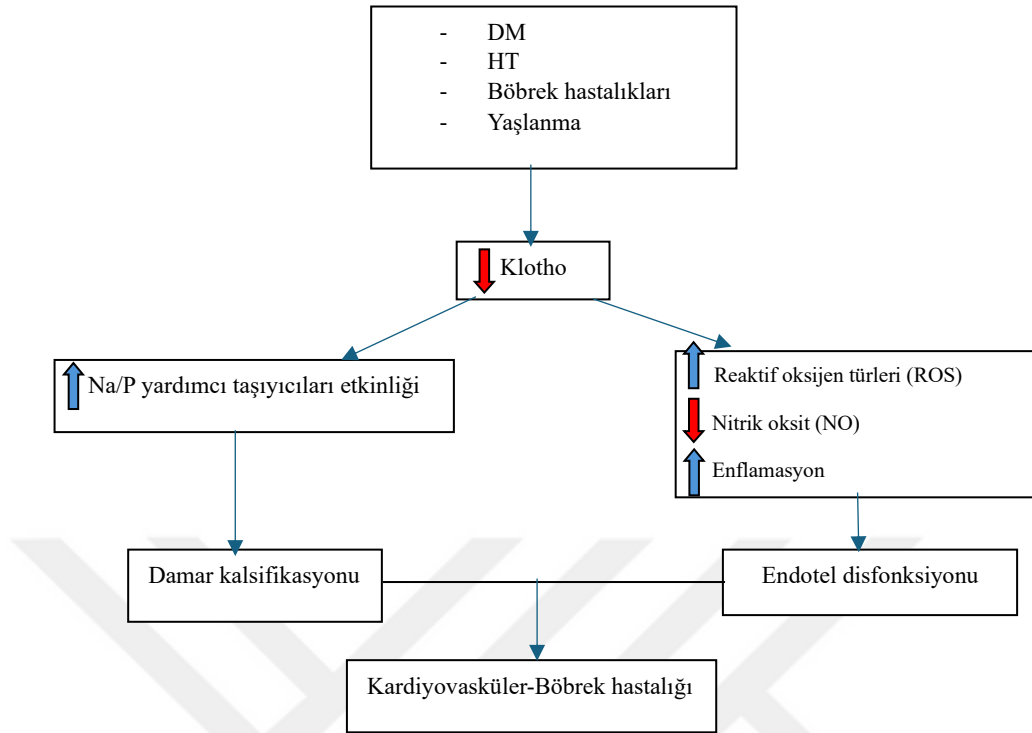
Klotho proteini, 1014 amino asitten oluşur, bunun büyük bir kısmı hücre dışı alanda ve küçük bir kısmı hücre içindedir (10 amino asit). Ağırlıklı olarak renal tübüllerde eksprese edilen ve dolaşımda saptanabilen bir çözünür faktöre sahiptir. Kanda ve daha az oranda diğer biyolojik sıvılarda bulunur (1). α -Klotho proteininin iki formu vardır: Membrana bağlı α Klotho ve çözünür α Klotho (sKL). sKL, α Klotho

proteininin tam fragmanının bölünmesiyle oluşur ve dolaşımında, beyin omurilik sıvısında, idrarda ve uzak organlarda görev yapar (123).

Klotho'nun sistemik etkilerinin daha çok dolaşımdaki çözünür forma bağlı olduğu düşünülmektedir (1). Fibroblast büyüme faktörü (FGF) reseptörleri ile bir kompleks oluşturur ve idrara fosfat atılımını indükleyen kemikten türetilen bir hormon olan FGF-23 için zorunlu bir koreseptör olarak çalışır (107,109). FGF-23- Soluble α -Klotho yolu, fosfat ve D vitamini metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (124). Soluble α -Klotho öncelikle renal distal tübüllerde, paratiroid bezinde ve koroid pleksusta eksprese edilir. Soluble α -Klotho sinyal yolu ilk olarak distal tübüllerde tanımlanmıştır (125). Soluble α -Klotho 'nun ayrıca, NaPi-2a yardımcı taşıyıcılarının deglikosilasyonu yoluyla böbreğin proksimal tübülünde fosfat taşınmasını doğrudan düzenlediği bulunmuştur (126).

Soluble α -Klotho-FGF-23'e bağımlı FGF reseptörü (FGFR) aktivasyonu, idrarla fosfor atılımının artmasına, renal 1α -hidroksilazın inhibisyonuna ve sonuç olarak düşük serum fosfat ve $1,25$ -dihidroksivitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$; kalsitriol) düzeylerine neden olur (127,128). Kemikten türetilen dolaşımdaki FGF-23'ün ana uyarıları fosfat, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ve paratiroid hormonudur (PTH) (129–131).

Yapılan bazı deneysel çalışmalarda Soluble α -Klotho'daki azalmayla birlikte, yaşlanmanın hızlandığı; DM, HT, KBH, akut böbrek hasarı, böbrek iskemisi, glomerülonefrit gibi hastalıkların artabileceği gözlenmiştir (1). Hayvanlarda çözünür Soluble α -Klotho'nun aşırı ekspresyonunun da yaşlanma sürecini tersine çevirebildiğine ve muhtemelen oksidatif strese karşı direnci indükleyerek ve dokuları oksidatif hasardan koruyarak kardiyovasküler-böbrek koruması sağladığına dair kanıtlar vardır (132).



Şekil 6. Soluble α -Klotho'daki Azalmanın Kardiyovasküler-Böbrek Hastalıklarının Ortırmasındaki Olası Mekanizma (1)

Soluble α -Klotho 'nun endotel duvarı homeostazisinin korunmasında ve damar sisteminin sağlığının geliştirilmesinde önemli bir rolü vardır (133–135). Deneysel çalışmalarda, Soluble α -Klotho'nun vasküler sistemi koruyan bir humoral faktör olabileceğini göstermiştir (136). Kardiyovasküler-böbrek hastalığının erken evrelerinde Soluble α -Klotho, ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyonu öngören yararlı bir biyobelirteç olarak düşünülebilir (1).

Klotho proteininin salgılanan KL1 ve bölünmüş KL1+KL2 formu birlikte, humoral bir faktör olarak işlev gören çözünür Klotho (sKlotho) ile sonuçlanır (132). FGF-23 (30-32 kDa) ve sKlotho'nun (<130 kDa) moleküler ağırlıkları göz önüne alındığında, bu proteinlerin kan beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyerini geçebileceği ve dolayısıyla santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonu üzerinde etkili olabileceği beklenebilir. Bu durum, üremi gibi kandaki FGF-23 konsantrasyonunun aşırı yükseldiği durumlarda özel bir öneme sahip olabilir (137). Aslında, kronik böbrek hastalığından (KBH) muzdarip çocuklarda ve yetişkinlerde hafıza eksikliği yaygındır ve bu hastalarda yüksek FGF-23 serumu ile ilişkilendirilmiştir (137,138).

2.4. Standardize Mini Mental Durum Testi (SMMSE)

Demans, öncelikle hafıza bozukluklarının ve kişilik değişiklikleri de dahil olmak üzere çeşitli ve değişen psikiyatrik ve davranışsal belirtilerin eşlik ettiği bilişsel bir bozukluktur (139).

Kognitif değerlendirmenin amacı doğru tanı ile demansın evresini belirlemektir. Demansın tüm alt gruplarında progresyon globaldir ve kognitif işlevselliğin tüm alanlarında etkisi vardır. Kognitif muayenede üç temel kardinal alan (kognitif, davranışsal ve işlevsel) ve bunlara sıkça eşlik edebilecek alanlarda (motor, uyku, otonom) tüm başlıkların eksiksiz ve pratik bir şekilde sorgulanıp derecelendirilebilmesi için uygun ölçeklerin kullanılması ve daha önceden tasarlanmış bir algoritmanın izlenmesi gerekmektedir (140).

Kognitif bozukluğun şiddetini ve/veya demansın evresini derecelendirmekte kullanılan en önemli iki ölçek; Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği ve Global Bozulma Ölçeği'dir. Mini Mental Durum Muayenesi her ne kadar bir yatak başı tarama testi olarak tasarlanmış olsa da bilişsel durumun derecesi ile ilgili bilgi vermektedir. Fonksiyonel değerlendirme evrelemesi ise de işlevselliği değerlendiren bir test olup klinisyen tarafından hasta ile ilgili tüm bilgiler alındıktan sonra doldurulup derecelendirilir (140).

En sık kullanılanı kolaylıkla 10 dakikada uygulanabilen ve 11 sorudan oluşan Kısa Mental Durum Muayene testidir (SMMSE). Mental durum muayenesi ile oryantasyon, dikkat, yakın hafıza, uzak hafıza, lisan, yürütücü fonksiyonlar, yapılandırma, görsel-uzaysal işlevler, gnozi, praksi gibi kognitif fonksiyonlar kısaca araştırılır. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ağır demansla uyumludur (140).

Oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama, vizyospasiyel yetenekleri test eder. Hastanın durumu ile ilgili genel bir fikir vermesi açısından son derece yararlıdır; ancak yalancı negatif ve yalancı pozitif olabilmektedir (140).

SMMSE puanlarının <24 olması, kişinin zihinsel gerilemenin varlığına işaret etmektedir (141). Ancak SMMSE nörobilişsel işleyişin ölçüsü değildir; zihinsel durumun kaba bir ölçüsüdür (141).

Diyabetik Hastalarda Kognitif Fonksiyonlar:

Çok sayıda çalışma, diyabetik hastalarda, özellikle yaşlılarda, bilişsel işlevlerde azalma olduğunu bildirmiştir; ancak mekanizması net açıklanamamıştır (142). Diyabetik yaşlı hastaların sayısındaki artıştan dolayı, bu özel popülasyonda demans ve bilişsel işlevsel bozuklukların yakından değerlendirilmesi gerekir (143). Yaşlılarda özellikle küçük damarları etkileyen tıkalı tip serebrovasküler hastalıklar, bilişsel işlevleri azaltır (144,145).

Tip 2 DM'de endotel disfonksiyonu görülür. Diyabetik nefropatinin bir belirtisi olan mikroalbuminürinin endotel disfonksiyonu ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabetik hastalarda görülen ateroskleroz ve diyabetik glomerüloskleroz gelişiminin benzer bir yol izlediği düşünülmektedir ve inme ve koroner kalp hastalıkları açısından önemli risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (143).

Mikrovasküler hastalık ile ilişkisi dikkate alındığında; diyabetik hastalarda mikroalbuminüri, kognitif fonksiyon bozukluğunun erken bir belirtisi olabilir (143).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul başkanlığından 15.03.2022 tarih ve 2022-03/06 sayılı karar ile izin alındı ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından T-2023-1007 nolu proje ile desteklendi. Hasta ve kontrol grubunu oluşturacak tüm bireylere bilgilendirme formu okutulup, kabul edenler aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya alındı (Ek-1). Gönüllülük esasına dayanılarak olurları alındıktan sonra demografik ve klinik bilgileri “Veri Toplama Formu”na işlendi (Ek-2). Çalışmamız Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapıldı.

3.2. Olgu Seçimi

Çalışmamızdaki hasta grubu, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji, Endokrinoloji ve Genel Dahiliye Bilim Dalları servis ve polikliniklerine Haziran 2023 ile Şubat 2024 tarihleri arasında başvuran Tip 2 DM tanısı almış olan (daha önce DM tanısı almış olsun ya da olmasın), toplam 143 kişi ile oluşturuldu. Hastalar spot idrardaki albümin/kreatinin oranlarına göre kendi aralarında; normoalbüminürik (n:72), mikroalbüminürik (n:50), makroalbüminürik (n:21) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kişiler ise diyabet dahil herhangi bir kronik hastalığı olmayan, fizik muayeneleri tamamen normal 23 sağlıklı kişiden oluşturuldu.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Daha önce DM tanısı almış olsun ya da olmasın, Tip 2 DM tanısı almış olan hastalar.
- Sağlıklı grup için herhangi bir kronik hastalığı olmayanlar.
- Tüm gruplar için 35-80 yaşları arasında olanlar.
- Tüm gruplar için çalışmayı kabul etmiş ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olan kişiler.

3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Çalışmayı kabul etmeyen ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamayan,
- 35 yaş altında olan,

- KBH nedeniyle diyaliz tedavisi uygulanan,
- Otoimmün bir hastalığı olan,
- Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan,
- Kronik karaciğer hastalığı olan,
- Kanser tanısı olan,
- Paratiroid bezine ilişkin bir hastalığı olan,
- D Vitamini, bifosfonat, östrojen, raloxifen ve fosfat bağlayıcı ajan kullanımı olan,
- Gebeliği olan,
- Çalışma sırasında aktif enfeksiyonu olan,
- Psikiyatrik problemleri olan,
- Uyuşturucu bağımlılığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.5. Verilerin Toplanması

Tip 2 DM hastaları ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri, hasta grubundakilerin eşlik eden hastalıkları, hastalık seyirleri ve aldıkları tedaviler hasta dosyalarından ve hastalar ile birebir görüşülerek temin edildi. Her iki grubun mevcut klinik bulguları, laboratuvar parametreleri ve mevcut kullandıkları tedaviler kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az 5 dakika oturur pozisyonda istirahati sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncıyla nabız ölçümleri yapıldı. Kilo ve boyları ölçülüp, kilo (kg)/boy (m)² formülüyle beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Tip 2 DM tanısı konulan hasta grubundan tam idrar tetkiki, spot idrar ve 24 saatlik idrar örnekleri çalışıldı. Tüm katılımcılara yüz yüze görüşmelerde Standardize Mini Mental Test (SMMSE) uygulandı. Tip 2 DM hastalarında diyabetik retinopati (DRP) taraması yapıldı ve sonuçları kaydedildi. Tip 2 DM hastaları spot idrardaki ve 24 saatlik idrardaki albüminüri düzeylerine göre; normoalbüminürik, mikroalbüminürik ve makroalbüminürik olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (Sağlıklı grup) 23 kişi,

Grup 2 (Normoalbüminürik) 72 kişi,

Grup 3 (Mikroalbüminürik) (erken evre diyabetik nefropati) 50 kişi,

Grup 4 (Makroalbuminürik) (ileri evre diyabetik nefropati) 21 kişi ile oluşturuldu.

Çalışmaya toplamda 166 kişi dahil edildi. Çalışmaya alınan sağlıklı kişilerden 12 saat açlık sonrasındaki venöz kan örneklerinden rutin biyokimyasal testler ve 24 saatlik idrar toplamanın sağlıklı kişilerde karşılaşılan güçlüğü nedeniyle, kişinin nefropati olmadığını doğrulamak için spot idrar örnekleri çalışıldı. Diyabetes mellitus tanısı olan kişilerde ise aynı şekilde 12 saatlik açlık sonrası numune örnekleri alınıp, rutin biyokimyasal testler çalışıldı, spot idrarın tetkik edilmesinin yanı sıra, çalışmaya alınan hastalardan 24 saatlik idrar tetkiki de istendi. Tetkikin toplanma yöntemiyle ilgili hastalara ayrıntı bilgi verildi. Çalışmaya alınan kişilerden örnekleri jelli serum ayırma biyokimya tüplerine (Greiner Bio-One, VACUTTE CAT Serum Sep Clot Activator) alındı. Tüplere alınan kanlar normal oda ısısında dik bir konumda en az yarım saat pıhtılaşmaya izin verilecek şekilde bekletildi. Pıhtı oluştuktan sonra tüpler Nüve NF 1200R santrifüj cihazlarında 4000 rpm (1840g)'de 10 dk santrifüj edildi. Sonrasında ependorflara aktarıldı ve çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

3.6. FGF-23 ve Soluble α -Klotho Kitlerinin Çalışma Yöntemi

4-5 mL kadar toplanan kan örnekleri jelli serum ayırma biyokimya tüplerine (Greiner Bio-One, VACUTTE CAT Serum Sep Clot Activator) alındı. Tüplere alınan kanlar normal oda ısısında dik bir konumda en az yarım saat pıhtılaşmaya izin verilecek şekilde bekletildi. Pıhtı oluştuktan sonra tüpler Nüve NF 1200R santrifüj cihazlarında 4000 rpm (1840g)'de 10 dk santrifüj edildi. Sonrasında ependorflara aktarıldı ve çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

“SunRed Biotechnology Company Co. Ltd” firmasına ait Human FGF-23 için “201-12-0060”, Soluble α -Klotho için “201-12-5446” katalog numaralı kitler, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında Multiskan FC, Thermo Scientific Cihazında Elisa yöntemi ile çalışıldı.

Human FGF-23 kitleri için:

Duyarlılık: 5,147pg/ml,

Ölçüm aralığı: 10 pg/ml → 1500 pg/ml

Standart: 1600 pg/ml

Soluble α -Klotho kitleri için:

Duyarlılık 0,085 ng/ml

Ölçüm aralığı: 0,1 ng/ml $\rightarrow$ 200 ng/ml

Standart: 24 ng/ml

Human FGF-23 ve Soluble α -Klotho'nun Çalışma Prosedürü:

1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimatlara uygun şekilde hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyucuklarına 50 μ L standart eklendi. Standart solüsyonu biyotinli antikor içerdiğinden standart kuyucuklarına Human FGF-23 ve Soluble α -Klotho antikor eklenmedi.
3. Örnek kuyucuklarına 40 μ L serum ve ardından 10 μ L Human FGF-23 ve Soluble α -Klotho antikor eklendi.
4. Ardından örnek kuyucukları ve standart kuyucuklara 50 μ L streptavidin-HRP eklendi. Kör kuyucuğuna biyotinli antikor veya streptavidin-HRP eklenmedi. Plaka, koruyucu ile kapatılarak 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Her kuyucuğa 300 μ L yıkama solüsyonu eklenerek 1-2 dk bekletildi. Kuyucuklardaki sıvı dökülüp yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı. Plaka, emici kâğıt ile kurulandı.
6. Her kuyucuğa 50 μ L substrat A ve ardından 50 μ L substrat B eklendi. Kuyucukların rengi maviye dönmeye başladı. Plaka, koruyucu ile kapatılarak 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi.
7. Her kuyucuğa 50 μ L Stop solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya dönüştü.
8. Ardından plaka okuyucuyu (Multiskan FC, Thermo Scientific) ile 450 nanometrede ölçüm yapıldı.
9. Ölçülen absorpsanslar X-ekseninde ve standart konsantrasyonları Y-ekseninde olacak şekilde noktalardan geçen uygun kalibrasyon eğrisi denklemi

oluşturuldu ve Human FGF-23 ve Soluble α -Klotho konsantrasyonları belirlendi.

3.7. Standardize Mini Mental Test (SMMSE)

Hastaların kognitif fonksiyonlarının ölçümü için hastaneye başvurdıkları gün, Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ertuğrul BOLAYIR'ın görevlendirdiği hekim tarafından tüm hastalara "Standardize Mini Mental Test" anketi uygulandı. Hastaların eğitim durumlarına göre "eğitilmişler için" ve "eğitimsizler için" standartlaştırılmış test uygulandı.

Hastalar, hekim ile baş başa kalınabilecekleri uygun bir odaya alındı ve birebir görüşüldü. Standardize Mini Mental Test, oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap, hatırlama ve lisan olmak üzere beş başlıktan oluşmaktaydı. Her hasta için yaklaşık 10-15 sürede test tamamlandı.

"Oryantasyon" değerlendirilmesinde, zaman ve mekân oryantasyonu için 10 soru vardı ve her biri 10 puandı. İçinde bulunduğumuz yıl, mevsim, ay, gün; yaşadığımız ülke, şehir, bina gibi sorular yöneltildi. "Kayıt hafızası" için hastalara testte bulunan üç ayrı kelime söylenerek dikkatlice dinlemeleri ve 20 sn içinde tekrarlamaları istendi, tekrarladıkları her bir kelime için 1 puan verildi. "Dikkat ve hesap" değerlendirilmesinde eğitilmişler için hastalardan 100'den geriye doğru 7 çıkararak saymaları; eğitimsizler için haftanın günlerini geriye doğru saymaları istendi, bu bölüm 5 puan üzerinden değerlendirildi. "Hatırlama" bölümünde hastadan "kayıt hafızası" bölümünde söylenen üç kelimeyi hatırlamaları ve isimlerini söylemeleri istendi. Hatırladıkları her bir isim için 1 puan verildi. "Lisan" bölümünde, ilk önce etrafta gördükleri nesnelerden 2 tanesinin ismi soruldu, her bildikleri nesne için 1 puan verildi. Testte mevcut olan bir cümleyi hekim söyledikten sonra 10 sn içinde hastanın da söylemesi istendi ve doğru bildiyse 1 puan verildi. Daha sonra testte yazılı olan üç komut hastaya söylendi ve bu üç komutu 20 sn içinde yapması istendi. Hastanın doğru yaptığı her bir komut için 1 puan verildi. Eğitilmişler için kağıtta yazan bir cümle hastaya gösterildi ve yazıyı okuyarak yazıda söylenen şeyi yapması istendi; aynı şekilde eğitimsizler için hastadan hekimin yüzüne bakması ve aynı mimiği hastanın da yapması istendi, doğru işlem için 1 er puan verildi. Eğitilmişler için hekimin verdiği kağıda anlamlı bir cümle yazması istendi; eğitimsizler için hastaya eviyle ilgili

birşeyler anlatması istendi. Doğru yanıt ve işlem için 1 er puan verildi. Son olarak testte mevcut olan şekil hastaya gösterilerek aynısını çizmesi istendi. Doğru çizim için 1 puan verildi.

Test uygulanması bittikten sonra toplamda 30 üzerinden puanlamaları yapıldı.

24-30 puan arası “normal”, 18-23 puan arası “hafif demans”, 17 puan ve altı “ağır demans” olacak şekilde hastalar 3 gruba ayrıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Bu çalışmada $\alpha=0,05$ $\beta:0,10$ 1- $\beta:0,90$ alındığında kontrol grubu 40, hasta grubu 133 birey alınmasına karar verildi ve testin gücü $p=0,90148$ olarak bulundu. Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (Verde:22,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-simironov) bağımsız iki grupta ve bağımsız ikiden fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken t testi ve tek yönlü varyans analizi sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup ya da grupları bulmak için Tukey Testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde bağımsız iki grupta ve bağımsız ikiden fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Kruskal-Wallis Testi analiz sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup yada grupları bulmak için Mann-Whitney U Testi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare Testi uygulanacak ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Nefroloji, Endokrin ve Genel Dahiliye kliniklerine başvuran 35-80 yaş arası Tip 2 DM tanılı 146 hasta (%86,1) ve diyabet dahil hiçbir kronik hastalığı olmayan, aynı yaş grubunda 23 sağlıklı kişi (%13,9) dahil edildi. Sağlıklı grup ve hasta grup toplamı 166 kişiden oluşturuldu. Sağlıklı grup 14 kadın, 11 erkek olmak üzere toplamda 23 kişiden oluştu. Tip 2 DM tanılı hasta grup ise kendi içinde spot idrardaki Albumin/Kreatinin oranına göre üç alt gruba ayrıldı; Spot idrardaki Albumin/Kreatinin oranı <30 mg/gün olanlar Normoalbuminürik (Grup 2), 30-300 mg/gün olanlar Mikroalbuminürik (Grup 3), >300 mg/gün olanlar Makroalbuminürik (Grup 4). Normoalbuminürik grup 45 kadın, 27 erkek olmak üzere toplamda 72 kişiden, mikroalbuminürik grup 26 kadın, 24 erkek olmak üzere toplamda 50 kişiden, makroalbuminürik grup ise 12 kadın, 9 erkek olmak üzere toplamda 21 kişiden oluştu. Tüm katılımcıların %58,4'ünü kadınlar (n:97), %41,6'sını erkekler (n:69) oluşturuyordu.

Tablo 5. Demografik Özellikler (Nitel Veriler)

Değişkenler		N (%)
SPOT İDRARDAKİ ALBÜMİN/KREATİNİN (UACR) GÖRE GRUP	SAĞLIKLI KONTROL GRUBU	23 (%13,9)
	NORMALBÜMİNÜRİK	72 (%43,4)
	MİKROALBÜMİNÜRİK	50 (%30,1)
	MAKROALBÜMİNÜRİK	21 (%12,7)
Cinsiyet	Kadın	97 (%58,4)
	Erkek	69 (%41,6)
Eğitim Durumu	İlkokul	65 (%39,1)
	Ortaokul	19 (%11,4)
	Lise	21 (%12,6)
	Önlisans/Lisans	16 (%9,6)
	Lisansüstü	15 (%9,03)
	Eğitimsiz (okuma-yazma yok)	30 (18,0)
Sigara İçme Durumu	Hiç içmedi	86 (%51,8)
	Bıraktı	44 (%26,5)
	İçmeye Devam Ediyor	36 (%21,7)
TİP 2 DM TEDAVİSİ	TEDAVİ ALMIYOR	34 (%20,5)
	İNSÜLİN TEDAVİSİ	14 (%8,4)
	ORAL ANTİ DİYABETİK	75 (%45,2)
	İNSÜLİN + ORAL ANTİ DİYABETİK	43 (%25,9)
EŞLİK EDEN HASTALIK/LAR (sadece hasta grup)	Var	130 (%90,9)
	Yok	13 (%9,0)
DİYABETİK RETİNOPATİ (DRP)	Var	28 (%16,9)
	Yok	138 (%83,1)
Hastalık Durumu	Sağlıklı Grup	23 (%13,9)
	Hasta Grup	143 (%86,1)
SMMSE PUANINA GÖRE GRUP	Normal	116 (%69,9)
	Hafif Demans	42 (%25,3)
	Ağır Demans	8 (%4,8)
eGFR'ye Göre Grup	<30	9 (%5,4)
	30-60 arası	21 (%12,7)
	61-90 arası	54 (%32,5)
	>90	82 (%49,4)
Hastalık Çeşidi	HT	102 (%78,5)
	KAH	43 (%33,1)
	HL	49 (%37,7)
	MI	4 (%3,1)
	PERİFERİK ARTER HASTALIĞI	6 (%4,6)
	İNME	2 (%1,5)
	KOAH	15 (%11,5)
	DİĞER	63 (%48,5)

(UACR: Üriner albümin/kreatinin oranı; DM: Diyabetes Mellitus; OAD: Oral anti diyabetik; DRP: Diyabetik Retinopati; SMMSE: Standardize Mini Mental Durum Testi; eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; HT: Hipertansiyon; KAH: Koroner arter hastalığı; MI: Myokard İnfarktüsü; KOAH: Kronik onstrüktif akciğer hastalığı)

Tüm katılımcıların %39,1'i ilkokul mezunu (n:65), %18'i eğitimsiz (okuma yazma bilmeyen) (n:30), %12,6'sı lise mezunu (n:21), %11,4'ü ortaokul mezunu (n:19), %9,6'sı önlisans/lisans mezunu (n:16), %9'u lisans üstü (n:15) eğitime sahipti.

Sigara içme durumlarına bakıldığında tüm katılımcıların %51,8'i hiç sigara içmemiş (n:86), %26,5'i sigarayı herhangi bir zamanda bırakmış (n:44), %21,7'si (n:36) sigara içmeye devam etmekteydi.

Tip 2 DM tedavisine göre gruplandırıldığında, %45,2'si sadece oral anti diyabetik (OAD) (n:75), %25,9'u insülin+oral anti diyabetik (n:43), %8,4'ü sadece insülin tedavisi (n:14) almaktaydı. %20,5'i ise Tip 2 DM tanısı olmasına rağmen herhangi bir anti diyabetik tedavi almıyordu (n:34).

Tip 2 DM'si olan hasta gruptaki 143 kişinin 130'unda diyabetin yanında eşlik eden bir hastalığı da vardı. Diyabete en çok eşlik eden hastalık hipertansiyon (HT) olarak tespit edilmiştir (n:102), bunu 49 kişi ile hiperlipidemi (HL), 43 kişi ile koroner arter hastalığı (KAH) izlemekteydi. 6 kişinin periferik arter hastalığı, 4 kişinin myokard infarktüsü (MI) öyküsü, 2 kişinin de inme geçirme öyküsü vardı. 63 kişide ise bunların dışında olan ek hastalıkları vardı.

Tüm gruplardaki katılımcılar, Mini Mental Test (MMT) puanına göre 24-30 puan arası "normal", 18-23 puan arası "hafif demans", 17 puan ve altı "ağır demans" olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. %69,9'u normal (n:116), %25,3'ü hafif demans (n:42), %4,8'i ağır demans (n:8) grubunda yer aldı.

Tüm gruptakilerin tahmini glomerüler filtrasyon hızlarına (eGFR) bakıldığında, %49,4'ünün eGFR'si ≥ 90 ml/dk/1,73 m² (n:82), %32,5'inin eGFR'si 60-89 ml/dk/1,73 m² (n:54), %12,7'sinin 30-59 ml/dk/1,73 m² (n:21), %5,4'ünün <30 ml/dk/1,73 m² (n:9) idi.

Tip 2 DM'li hastaların %80,4'ünün diyabetik retinopatisi (DRP)'si yoktu (n:138), %16,9'unun DRP'si vardı (n:28).

Tablo 6. Sağlıklı ve Diyabetik Olanların Bazı Değişkenler ile İlişkisi
(Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup)

Değişkenler	Sağlıklı Kontrol Grubu	Diyabetik Hasta Grup	p değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	42,27±6,1	60,62±10,59	0,000*
Kilo (kg)	74,61±14,25	82,69±15,77	0,022*
Beden Kitle İndeksi (BKİ)	27,47±4,23	30,97±6,16	0,001*
Bel Çevresi (cm)	92,53±14,26	104,8±13,23	0,000*
Kalça Çevresi (cm)	102,61±10,7	110,03±13,1	0,013*
SİSTOLİK KB (mmHg) (SKB)	114±11,01	137,4±23,04	0,000*
DIYASTOLİK KB (mmHg) (DKB)	72,66±7,75	77,92±10,06	0,021*
FGF-23 (pg/ml)	345,31±115,14	323,75±220	0,019*
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/ml) (α-KL)	3,21±1,16	3,08±3,16	0,014*
BUN (mg/dl)	11,52±3,11	18,61±11,58	0,000*
Kreatinin (mg/dl)	0,77±0,15	1±0,57	0,087
eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	90,31±1,99	75,82±21,32	0,000*
AKŞ (mg/dl)	89,61±7,83	142,87±54,26	0,000*
TKŞ (mg/dl)	101,09±8,87	169,21±81,54	0,000*
HbA1c (%)	5,54±0,37	7,73±1,8	0,000*
İNSÜLİN (mU/l)	9,9±3,49	14,44±25,92	0,881
HOMA-IR	2,21±0,82	5,38±9,8	0,006*
ALP (U/l)	71,87±16,56	86,49±31,15	0,016*
GGT (U/l)	20,92±15,83	30,49±28,56	0,012*
TOTAL PROTEİN (g/l)	70,64±3,16	73,3±4,16	0,002*
ALBÜMİN (g/l)	43,85±2,67	44,69±3,39	0,243
SODYUM (Na) (mmol/l)	141,31±1,53	141,2±2,4	0,991
POTASYUM (K) (mmol/l)	4,34±0,27	4,61±0,42	0,002*
Klor (Cl) (mmol/l)	103,96±2,27	101,96±3,07	0,002*
Kalsiyum (Ca) (mg/dl)	9,09±0,38	9,43±0,52	0,001*
Fosfor (P) (mg/dl)	3,77±0,55	3,84±0,71	0,785
Magnezyum (Mg) (mg/dl)	2,07±0,12	1,93±0,2	0,000*
FERRİTİN (ug/l)	77,36±79,92	79,36±78,66	0,472
HGB (g/dl)	13,8±1,69	13,73±1,84	0,953
HCT (%)	41,64±4,82	41,59±5,18	0,916
CRP (mg/dl)	1,95±1,68	3,8±2,89	0,002*
25-HİDROKSİ VİTAMİN D (ug/l)	17,45±5,27	20,41±8,9	0,208
B12 (ng/l)	343±115,84	416,61±275,07	0,289
FOLİK ASİT (ug/l)	7,13±3,8	9,06±3,56	0,002*
PARATHORMON (PTH) (ng/l)	38,6±12,17	47,67±31,81	0,400
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI (UACR)	61,99±34,4	381,71±646,6	0,000*
SPOT İDRARDA ALBÜMİN/KREATİNİN ORANI (UPCR)	4,66±2,62	203,91±483,05	0,000*
MİNİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	27,35±2,25	24,77±3,9	0,002*
Düzeltilmiş Kalsiyum	8,78±0,32	9,05±0,50	0,002*

((*:p<0,05: Anlamlı farklılık var, p>0,05: Anlamlı farklılık yok, SD: Standart sapma; BKİ: Beden kitle indeksi; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diastolik kan basıncı; FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23; α-KL: alfa-Klotho; BUN: Kan üre azatı; eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; AKŞ: Açlık kan şekeri; TKŞ: Tokluk kan şekeri; HbA1c: Hemogloblin A1c; HOMA-IR: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi İndeksi-İnsülin Direnci; ALP: Alkalen fosfataz; GGT: Gama glutamil transferaz; Na: Sodyum; K: Potasyum; Cl: Klor; Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; Mg: Magnezyum; HGB: Hemogloblin; HCT: Hematokrit; CRP: C-reaktif protein; B12: Vitamin B12; PTH: Parathormon; UACR: İdrar albümin/kreatinin oranı; UPCr: İdrar protein/kreatinin oranı; MMT Puanı: Mini Mental Test Puanı)

Tablo 6'ya göre, sağlıklı ve hasta gruplar ile yaş, kilo, beden kitle endeksi, bel ve kalça çevresi, sistolik KB, diyastolik KB, FGF-23, Soluble α -Klotho, BUN, eGFR, AKŞ, TKŞ, HbA1C, HOMA-IR, ALP, GGT, Total protein, Potasyum (K), Klor (Cl), Düzeltilmiş Kalsiyum, Kalsiyum (Ca), Magnezyum (Mg), CRP, Folik asit, spot idrarda protein/kreatinin oranı, spot idrarda albumin/kreatinin oranı ve mini mental test (MMT) puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sağlıklı grubun yaş ortalaması $42,27\pm6,1$, diyabetik hasta grubun yaş ortalaması $60,62\pm10,59$ olarak bulundu. Sağlıklı grubun yaş ortalaması daha düşüktü.

Kilo ortalamaları sağlıklı grupta $74,61\pm14,25$ kg, diyabetik hasta grupta $82,69\pm15,77$ kg olarak bulundu. Sağlıklı grubun kilo ortalaması daha düşüktü.

BKİ ortalamaları sağlıklı grupta $27,47\pm4,23$, diyabetik hasta grupta $30,97\pm6,16$ olarak bulundu. Sağlıklı grubun BKİ ortalaması daha düşüktü.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları, sağlıklı grupta daha düşüktü.

FGF-23 değerleri ortalamaları sağlıklı grupta $345,31\pm115,14$ pg/ml, diyabetik hasta grupta $323,75\pm220$ pg/ml olarak bulundu. Sağlıklı grubun FGF-23 değeri anlamlı olarak daha yüksekti.

Soluble α -Klotho değerlerinin ortalamaları sağlıklı grupta $3,21\pm1,16$ ng/ml, diyabetik hasta grupta $3,08\pm3,16$ ng/ml olarak bulundu. Sağlıklı grubun Soluble α -Klotho değeri anlamlı olarak daha yüksekti.

BUN ve eGFR değerlerinin ortalamaları sırasıyla sağlıklı grupta $11,52\pm3,11$ mg/dl ve $90,31\pm1,99$ ml/dk/1,73 m²; hasta grupta $18,61\pm11,58$ mg/dl ve $75,82\pm21,32$ ml/dk/1,73 m² olarak bulundu. Anlamlı olarak sağlıklı gruptakilerin BUN değerleri daha düşük, eGFR değerleri daha yüksekti.

Total protein değerleri sağlıklı grupta anlamlı olarak daha düşüktü.

Spot idrarda protein/kreatinin oranı, spot idrarda albumin/kreatinin oranı değerleri diyabetik hasta grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

AKŞ, TKŞ, HbA1c, HOMA-IR değerleri açısından bakıldığında, bu değerler diyabetik hasta grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

ALP, GGT değerleri sağlıklı grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

Potasyum (K), kalsiyum (Ca), düzeltilmiş kalsiyum değerleri sağlıklı grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Magnezyum (Mg) değerleri sağlıklı grupta daha yüksekti.

Folik asit ve CRP değerleri diyabetik hasta grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

MMT puanı değerlerinin ortalamaları sırasıyla, sağlıklı grupta $27,35 \pm 2,25$, diyabetik hasta grupta $24,77 \pm 3,9$ olarak bulundu. Diyabetik hasta grubun MMT puanı anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 7. Gruplar Arası Demografik Veriler ve Kan Basınçlarının (KB) Karşılaştırılması

Değişkenler	SAĞLIKLI KONTROL GRUBU	NORMALBUMİNÜRİK	MİKROALBUMİNÜRİK	MAKROALBUMİNÜRİK	p değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
Yaş	42,27 $\pm$ 6,1	59,44 $\pm$ 10,89	61,56 $\pm$ 10,73	62,43 $\pm$ 9,07	0,000*
Kilo (kg)	74,61 $\pm$ 14,25	82,46 $\pm$ 17,92	82,34 $\pm$ 11,34	84,29 $\pm$ 17,54	0,133
Boy (cm)	164,44 $\pm$ 7,9	162,85 $\pm$ 8,86	165,1 $\pm$ 7,1	163,34 $\pm$ 9,12	0,580
Boy (m)	1,65 $\pm$ 0,08	1,63 $\pm$ 0,09	1,66 $\pm$ 0,08	1,64 $\pm$ 0,1	0,580
Beden Kitle İndeksi (BKİ)	27,47 $\pm$ 4,23	31,22 $\pm$ 7,04	30,31 $\pm$ 4,53	31,66 $\pm$ 6,41	0,011*
Bel Çevresi (cm)	92,53 $\pm$ 14,26	105,07 $\pm$ 14,77	104,1 $\pm$ 10,41	105,53 $\pm$ 14,21	0,003*
Kalça Çevresi (cm)	102,61 $\pm$ 10,7	110,6 $\pm$ 14,1	108,76 $\pm$ 11,08	111,1 $\pm$ 14,39	0,085
SİSTOLİK KB (mmHg)	114 $\pm$ 11,01	130,34 $\pm$ 18,23	140,72 $\pm$ 21,39	153,67 $\pm$ 31,35	0,000*
DİYASTOLİK KB (mmHg)	72,66 $\pm$ 7,75	76,23 $\pm$ 8,56	78,5 $\pm$ 10,82	82,34 $\pm$ 11,8	0,014*
NABİZ atım/dk	79,4 $\pm$ 9,77	79,24 $\pm$ 9,06	81,98 $\pm$ 8,58	79,05 $\pm$ 11,85	0,484
Tip2DM SÜRESİ (AY)	-	85,8 $\pm$ 68,74	133,22 $\pm$ 96,53	162,29 $\pm$ 96,87	0,000*

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var, p>0,05: Anlamlı farklılık yok, SD: Standart sapma; BKİ: Beden kitle indeksi, KB: Kan basıncı, T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus)

Tablo 7'ye bakıldığında, sağlıklı grubun yaş ortalaması $42,27 \pm 6,1$, normoalbuminürik grubun yaş ortalaması $59,44 \pm 10,89$, mikroalbuminürik grubun yaş ortalaması $61,56 \pm 10,73$, makroalbuminürik grubun yaş ortalaması $62,43 \pm 9,07$ olarak bulundu.

Sağlıklı grubun BKİ ortalaması $27,47 \pm 4,23$, Normoalbuminürik grubun BKİ ortalaması $31,22 \pm 7,04$, mikroalbuminürik grubun BKİ ortalaması $30,31 \pm 4,53$, makroalbuminürik grubun BKİ ortalaması $31,66 \pm 6,41$ olarak bulundu.

Sağlıklı grubun bel çevresi ortalaması $92,53 \pm 14,26$ cm, normoalbuminürik grubun bel çevresi ortalaması $105,07 \pm 14,77$ cm, mikroalbuminürik grubun bel çevresi

ortalaması $104,1 \pm 10,41$ cm, makroalbuminürik grubun bel çevresi ortalaması $105,53 \pm 14,21$ cm olarak bulundu.

Sağlıklı grubun sistolik KB ortalaması $114 \pm 11,01$ mmHg, normoalbuminürik grubun sistolik KB ortalaması $130,34 \pm 18,23$ mmHg, mikrolbuminürik grubun sistolik KB ortalaması $140,72 \pm 21,39$ mmHg, makroalbuminürik grubun sistolik KB ortalaması $153,67 \pm 31,35$ mmHg olarak bulunmuştur.

Tip 2 DM süreleri ortalamaları normoalbuminürik grupta $85,8 \pm 68,74$ ay, mikrolbuminürik grupta $133,22 \pm 96,53$ ay, makroalbuminürik grupta $162,29 \pm 96,87$ ay olarak tespit edilmiştir.

Gruplar ile yaş, bel çevresi, beden kitle indeksi (BKİ), sistolik KB, diyastolik KB ve Tip 2 DM Süresi (ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Bu sonuçlara göre, sağlıklı grubun yaş ortalamasının düşük, bel çevresinin daha dar, beden kitle endeksinin, sistolik KB ve Diyastolik KB değerlerinin diğer gruba göre daha düşük olduğu söylenebilir.

Gruplar ikişerli karşılaştırıldıklarında yine Tip 2 DM süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Bu sonuçlara göre, Tip 2 DM süresi, normoalbuminürik grupta en düşük, makroalbuminürik grupta en yüksekti. Tip 2 DM süresi uzadıkça albuminüri düzeyini de artırdığı söylenebilir.

Tablo 8. Gruplar Arası Çeşitli Değerlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	SAĞLIKLI KONTROL GRUBU	NORMALBÜMİNÜRİK	MİKROALBÜMİNÜRİK	MAKROALBÜMİNÜRİK	p değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
FGF-23 (pg/ml)	345,31±115,14	351,37±168,9	262,46±151,34	375±413,96	0,000*
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/ml)	3,21±1,16	3,38±2,14	2,51±1,47	3,45±6,94	0,000*
BUN (mg/dl)	11,52±3,11	14,02±4,14	20,5±12,1	29,85±17,76	0,000*
Kreatinin (mg/dl)	0,77±0,15	0,79±0,2	1,08±0,56	1,54±0,95	0,000*
eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	90,31±1,99	84,48±11,53	71,32±23,08	56,81±27,4	0,000*
AKŞ (mg/dl)	89,61±7,83	135,24±53,11	146,2±49,12	161,05±66,27	0,000*
TKŞ (mg/dl)	101,09±8,87	156,87±66,26	165,1±64,2	221,34±134,45	0,000*
HbA1c (%)	5,54±0,37	7,37±1,75	7,92±1,75	8,51±1,86	0,000*
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	185,14±36,6	186,5±50,28	180,46±41,01	185,53±45,51	0,939
TRİGLİSERİD (mg/dl)	136,31±50,12	167,44±67,45	174,78±93,75	201,96±124,69	0,380
LDL (mg/dl)	120,22±32,13	114,16±38,27	115,86±33,32	114,24±36,16	0,927
HDL (mg/dl)	50,05±17,2	52,31±16,04	44,9±11,38	40,67±8,06	0,005*
TOTAL PROTEİN (g/l)	70,64±3,16	73,1±4,08	73,99±3,67	72,33±5,33	0,006*
ALBÜMİN (g/l)	43,85±2,67	45,18±3,02	44,73±3,74	42,89±3,25	0,038*
SODYUM (Na) (mmol/l)	141,31±1,53	141,57±2	140,74±2,9	141±2,24	0,449
POTASYUM (K) (mmol/l)	4,34±0,27	4,53±0,33	4,64±0,46	4,83±0,52	0,001*
Klor (Cl) (mmol/l)	103,96±2,27	101,85±3,21	101,8±2,94	102,72±2,91	0,011*
Kalsiyum (Ca) (mg/dl)	9,09±0,38	9,51±0,43	9,42±0,59	9,18±0,55	0,001*
Fosfor (P) (mg/dl)	3,77±0,55	3,72±0,54	3,86±0,71	4,19±1,06	0,193
Magnezyum (Mg) (mg/dl)	2,07±0,12	1,95±0,17	1,9±0,23	1,95±0,2	0,001*
DEMİR (µg/dl)	80,35±37,22	77,05±32,28	71,8±35,65	53,77±26,42	0,011*
HGB (g/dl)	13,8±1,69	14,09±1,87	13,72±1,53	12,5±1,98	0,018*
HCT (%)	41,64±4,82	42,55±4,99	41,66±4,75	38,1±5,49	0,020*
CRP (mg/dl)	1,95±1,68	3,28±2,67	4,16±3,18	4,72±2,64	0,001*
25-HİDROKSİ VİTAMİN D (ug/l)	17,45±5,27	20,5±8,85	21,91±9,68	16,57±5,75	0,061
B12 (ng/l)	343±115,84	382,82±200,16	443,48±340,76	468,48±318,99	0,655
FOLİK ASİT (ug/l)	7,13±3,8	9,25±3,38	8,96±4,02	8,63±3,1	0,010*
PARATHORMON (PTH) (ng/l)	38,6±12,17	39,32±18,07	50,45±33,9	69,67±49,32	0,008*
TAM İDRAR TETKİKİ (TİT) - DANSİTE	1017,14±7,96	1022,3±7,9	1019,18±8,12	1015,2±6,71	0,001*
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREA TİNİN ORANI	61,99±34,4	97,38±45,64	322,02±392,49	1498,64±986,78	0,000*
SPOT İDRARDA ALBÜMİN/KREA TİNİN ORANI	4,66±2,62	10,7±7,3	116,54±79,38	1074,39±831,83	0,000*
24 SAATLİK İDRARDA MİKROALBÜMİNÜRİ	-	6,3±2,7	161,83±222,15	1030,14±1700,77	0,012*
24 SAATLİK İDRARDA MİKRO TOTAL PROTEİN (mg/gün)	-	98,18±45,11	251,92±204,43	934,9±1438,77	0,000*
24 SAATLİK İDRARDA SODYUM (Na) (mmol/gün)	-	186,29±78,11	202,31±101,8	114,24±58,65	0,014*
MİNİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	27,35±2,25	24,99±3,92	24,86±3,85	23,77±3,95	0,010*
Düzeltilmiş Kalsiyum	8,78±0,32	9,10±0,42	9,03±0,55	8,95±0,63	0,017*

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var, SD: Standart sapma, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, BUN: Kan üre azotu, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, HbA1C: Hemogloblin A1C, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HGB: Hemogloblin, HCT: Hematokrit, CRP: C-reaktif protein)

Tablo 8'e göre, FGF-23 ve Soluble α -Klotho açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,05). Diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarlarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında ise FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri ile albuminüri miktarları arasında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,05). Makroalbuminürik grupta FGF

23 ve Soluble α -Klotho değeri en yüksek, mikroalbuminürik grupta FGF 23 ve Soluble α -Klotho değeri en düşüktü. Sağlıklı grup ve diyabetik normoalbuminürik gruptaki FGF-23 ve α -Klotho birbirine yakın değerlerdeydi. Buna göre, FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin yüksekliği, albuminüri miktarı 300 mg/gün olana kadar albuminüri ile ilişkilendirilemezken; diyabetik hastalarda albuminüri miktarı 300 mg/gün ve üzerine çıktığında albuminüri ile anlamlı olarak ilişkilendirilebilir sonucu çıkarılabilir.

MMT puanı tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). MMT puanı, sağlıklı grupta en yüksek, makroalbuminürik grupta en düşüktü. Ancak diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında, MMT puanı ile albuminüri derecesi arasında istatistiksel olarak farklılık görülmedi ($p>0,05$). Yani, sağlıklı grupta MMT puanı diyabetik hasta grubundan anlamlı olarak yüksek iken; diyabetik hasta grubunda albuminüri miktarının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur sonucu çıkarılabilir.

BUN, kreatinin, PTH, Spot idrarda protein/kreatinin oranı, Spot idrarda albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda mikroalbumin, 24 saatlik idrarda Mikrototal Protein değerleri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Aynı şekilde bu değerler, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Makroalbuminürik grupta BUN, kreatinin, PTH, Spot idrarda protein/kreatinin oranı, Spot idrarda albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda mikroalbumin, 24 saatlik idrarda Mikrototal protein değerleri en yüksekti. Bu değerler sağlıklı grupta en düşüktü; hasta grupta ise albuminüri derecesi arttıkça artmaktaydı sonucu çıkarılabilir.

eGFR değeri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). eGFR sağlıklı grupta en yüksek, makroalbuminürik grupta en düşüktü. eGFR değeri açısından diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Diyabetik hastalarda albuminüri derecesi

arttıkça eGFR azalmaktaydı. Yani albuminüri miktarının artmasının, diyabetik hastalarda KBH evresinin ilerlemesi üzerine anlamlı bir etkisinin olduğu söylenebilir.

TİT'teki dansite değerleri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Aynı şekilde idrar dansitesi, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). İdrar dansitesi en yüksek normoalbuminürik; en düşük makroalbuminürik gruptaydı. Buna göre, sağlıklı veya diyabetik olmak idrar dansitesini etkilemezken; diyabetik hastalarda albuminüri derecesinin artması idrar dansitesini düşürmektedir sonucu çıkarılabilir

Total protein ve albumin değeri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Ancak diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında ise albümin açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuşken ($p<0,05$); total protein açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Total protein, sağlıklı grupta en düşüktü. Albumin makroalbuminürik grupta en düşüktü. Buna göre, diyabetik olmak total proteini artırırken; diyabetik hastalarda albuminüri miktarının total protein üzerine etkisi yoktur sonucu çıkarılabilir. Diyabetik hastalarda albuminüri miktarı arttıkça plazmadaki albümin miktarı azalmaktadır sonucu çıkarılabilir.

Serum potasyum (K), klor (Cl), kalsiyum (Ca), düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum (Mg) değerleri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Ancak diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında bu değerler arasından sadece Potasyum (K) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$); diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Potasyum (K) değeri sağlıklı grupta en düşüktü; diyabetik hastalarda ise albuminüri derecesi arttıkça artma eğilimindeydi ve en yüksek potasyum (K), makroalbuminürik grupta tespit edildi. Magnezyum (Mg), en yüksek sağlıklı gruptaydı. Hasta grupta Magnezyum (Mg) değerleri benzerdi. Düzeltilmiş kalsiyum değerleri sağlıklı grupta en düşüktü; hasta grupta benzerdi.

AKŞ, TKŞ, HbA1C değerleri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Diyabetik hasta grup kendi

içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında ise AKŞ ve HbA1c değerleri açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). AKŞ, TKŞ, HbA1c değerleri sağlıklı grupta en düşüktü, makroalbuminürik grupta en yüksekti. Diyabetik hasta grupta AKŞ ve HbA1c değerleri, albuminüri derecesi arttıkça artmaktaydı.

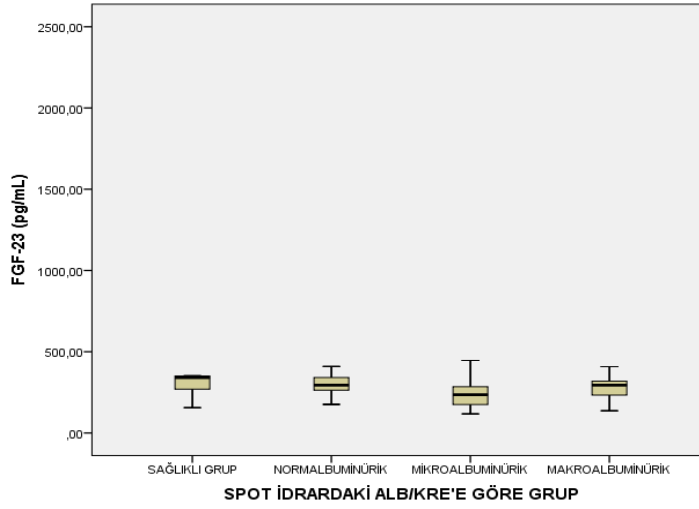
CRP değerleri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Aynı şekilde, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında yine CRP ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). CRP değeri sağlıklı grupta en düşüktü; hasta grupta ise albuminüri derecesi arttıkça artmaktaydı. Makroalbuminürik grupta CRP değerleri en yüksekti.

Demir, Hgb, HCT değerleri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Aynı şekilde, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında yine demir, Hgb, HCT değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Demir, sağlıklı grupta en yüksek, makroalbuminürik grupta en düşüktü. Albuminüri derecesi arttıkça demir azalmaktaydı. Hgb ve HCT değerleri en yüksek normoalbuminürik grupta, en düşük makroalbuminürik gruptaydı; sağlıklı grup ve mikroalbuminürik grupta değerler benzerdi.

Folik asit değerleri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Ancak, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında folik asit değeri ile anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Folik asit değeri en yüksek normoalbuminürik gruptaydı. En düşük folik asit değeri sağlıklı grupta tespit edildi.

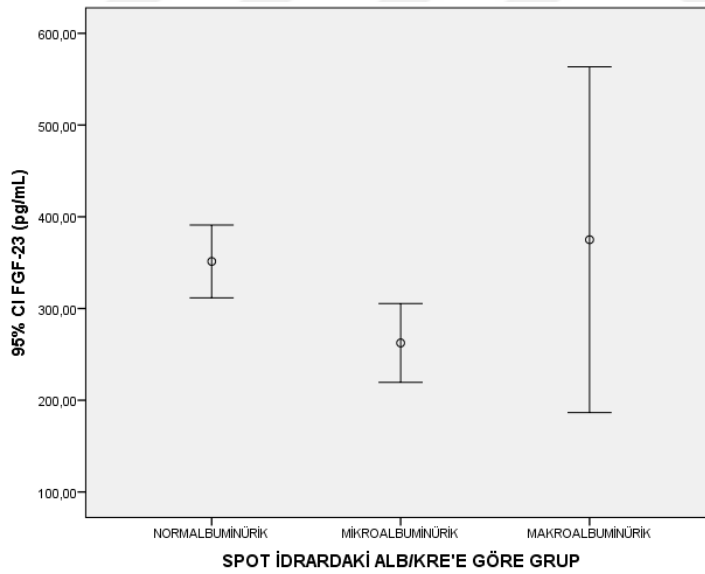
HDL değeri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Aynı şekilde, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında yine HDL değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). HDL değeri sağlıklı ve normoalbuminürik grupta benzerdi; mikroalbuminürik ve makroalbuminürik grupta giderek azalmaktaydı, en düşük HDL değeri makroalbuminürik gruptaydı. Diğer lipid profilinde (LDL, trigliserit, total kolesterol) açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grafik 1. Tüm Gruplardaki FGF-23 Ortalama Değerlerinin Gösterimi



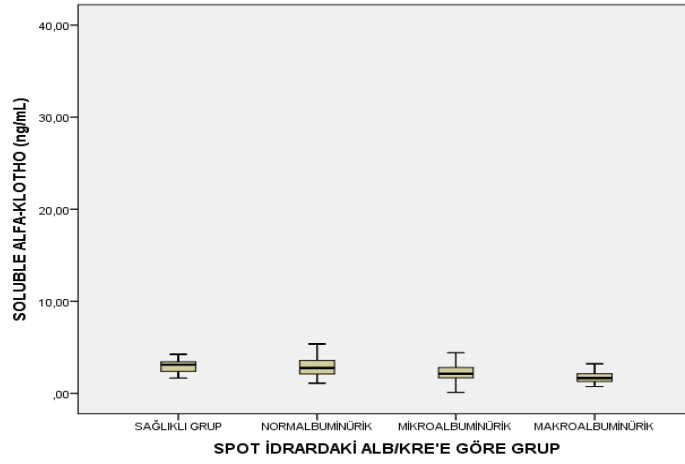
Grafik 1’de en yüksek FGF-23 değerinin ortalaması makroalbuminürik grupta, en düşük FGF-23 değerinin ortalamasının mikroalbuminürik grupta olduğu görülmektedir.

Grafik 2. Diyabetik Hasta Gruplarda FGF-23 Değerleri



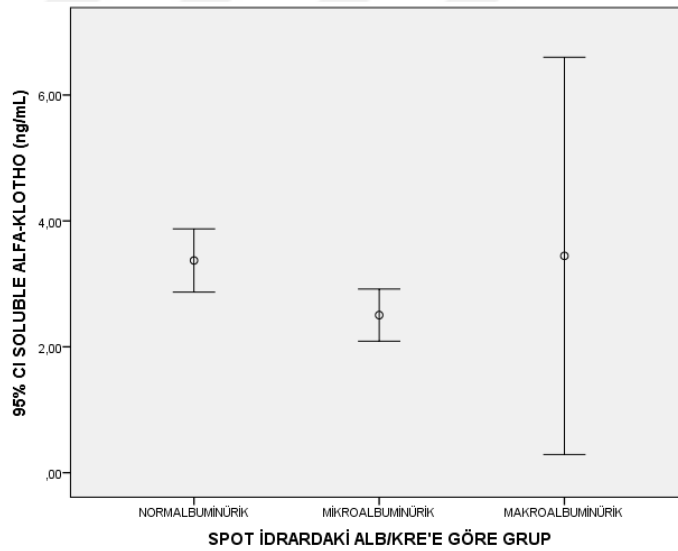
Grafik 2’ye göre, diyabetik hasta grup içinde FGF-23 ortalaması en yüksek makroalbuminürik grupta tespit edilmiştir, bunu normoalbuminürik grup takip etmektedir. Diyabetik hasta grup içinde en düşük FGF-23 değerinin ortalaması mikroalbuminürik gruptadır.

Grafik 3. Tüm Gruplardaki Soluble α -Klotho Ortalama Değerlerinin Gösterimi



Grafik 3'te en yüksek Soluble α -Klotho değerinin ortalaması makroalbuminürik grupta, en düşük Soluble α -Klotho değerinin ortalaması mikroalbuminürik grupta olduğu görülmektedir.

Grafik 4. Diyabetik Hasta Gruplarda Soluble α -Klotho Değerleri



Grafik 4'e göre, diyabetik hasta grup içinde Soluble α -Klotho ortalama değerleri normoalbuminürik ve makroalbuminürik grupta benzer olarak bulunmuştur, mikroalbuminürik grupta en düşüktür. Makroalbuminürik grubun Soluble α -Klotho değerlerinin ortalaması daha geniş bir aralığa yayılmaktadır.

Tablo 9. Diyabetik Hasta Grup ile Bazı Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	NORMALBUMİNÜRİK	MİKROALBUMİNÜRİK	MAKROALBUMİNÜRİK	p değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	59,44±10,89	61,56±10,73	62,43±9,07	0,372
Kilo (kg)	82,46±17,92	82,34±11,34	84,29±17,54	0,826
Boy (cm)	162,85±8,86	165,1±7,1	163,34±9,12	0,394
Boy (m)	1,63±0,09	1,66±0,08	1,64±0,1	0,394
Beden Kitle Endeksi (BKİ)	31,22±7,04	30,31±4,53	31,66±6,41	0,802
Bel Çevresi (cm)	105,07±14,77	104,1±10,41	105,53±14,21	0,743
Kalça Çevresi (cm)	110,6±14,1	108,76±11,08	111,1±14,39	0,782
SİSTOLİK KB (mmHg)	130,34±18,23	140,72±21,39	153,67±31,35	0,001*
DİYASTOLİK KB (mmHg)	76,23±8,56	78,5±10,82	82,34±11,8	0,064
NABİZ atım/dk	79,24±9,06	81,98±8,58	79,05±11,85	0,331
TİP2 DİYABET SÜRESİ (Tip2 DM) SÜRESİ (AY)	85,8±68,74	133,22±96,53	162,29±96,87	0,000*

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; SD: Standart sapma; KB: Kan basıncı)

Tablo 9'a göre, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarına göre ayrılıp karşılaştırıldığında karşılaştırıldığında, sistolik kan basıncı ve Tip 2 DM süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Sistolik kan basıncı ve Tip 2 DM süresi normoalbuminürik grupta en düşük, makroalbuminürik grupta en yüksekti. Diyabetik hastalarda sistolik kan basıncı yüksekliği ve Tip 2 DM süresinin artmasının, albuminüri miktarını artırma üzerine anlamlı etkisi olduğu söylenebilir. Tablodaki diğer değerler arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grubun FGF-23, Soluble α -Klotho ve MMT Puanlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Sağlıklı Kontrol Grubu	Diyabetik Hasta Grup	p değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
FGF-23 (pg/ml)	345,31±115,13	323,75±220	0,019*
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/ml)	3,21±1,16	3,08±3,16	0,014*
MİNİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	27,35±2,25	24,76±3,89	0,002*

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var, SD: Standart sapma, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23)

Tablo 10'a göre, sağlıklı grup ve hasta grubun FGF-23, Soluble α -Klotho ve MMT puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

FGF-23 değerleri ortalaması, sağlıklı grupta 345,31±115,13 pg/ml, diyabetik hasta grubun tamamında 323,75±220 pg/ml olarak bulundu. Soluble α -Klotho değerleri ortalaması sağlıklı grupta 3,21±1,16 ng/ml, diyabetik hasta grubun tamamında 3,08±3,16 ng/ml olarak bulundu.

MMT puanı ortalaması sağlıklı grupta $27,35 \pm 2,25$, diyabetik hasta grubun tamamında $24,76 \pm 3,89$ olarak bulundu.

Bu sonuçlara göre, sağlıklı kişilerin FGF-23, α -Klotho ve MMT puanı değerlerinin, diyabeti olan hasta gruba göre daha yüksek olduğu söylenebilir.

Tablo 11. Albuminüri Derecelerine Göre FGF-23, Soluble α -Klotho, eGFR, MMT Puanı Değerlerinin Karşılaştırılması (Diyabetik Hasta Grupta)

Değişkenler	NORMALBUMİNÜRİK	MİKROALBUMİNÜRİK	MAKROALBUMİNÜRİK	p değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
FGF-23 (pg/ml)	351,36 $\pm$ 168,89	262,46 $\pm$ 151,34	375 $\pm$ 413,96	0,000*
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/ml)	3,37 $\pm$ 2,14	2,5 $\pm$ 1,46	3,44 $\pm$ 6,93	0,000*
eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	84,47 $\pm$ 11,52	71,32 $\pm$ 23,08	56,81 $\pm$ 27,39	0,000*
MINİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	24,99 $\pm$ 3,92	24,86 $\pm$ 3,85	23,77 $\pm$ 3,95	0,346

(*:p<0,05: Anlamli farklılık var; p>0,05: Anlamli farklılık yok; SD: Standart sapma; FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23; eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; MMT puanı: Mini Mental Test puanı)

Tablo11'e göre, diyabetik hasta grubun tamamı ele alındığında, FGF-23, Soluble α -Klotho ve eGFR değerleri ile albuminüri derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. (p<0,05). Ancak, hem diyabetik hasta grubun tamamı ele alındığında hem de gruplar ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında, MMT puanı ile albuminüri derecesi arasında istatistiksel olarak farklılık görülmedi (p>0,05).

FGF-23'ün ortalama değerleri normoalbuminürik grupta $351,36 \pm 168,89$ pg/ml, mikroalbuminürik grupta $262,46 \pm 151,34$ pg/ml, makroalbuminürik grupta $375 \pm 413,96$ pg/ml olarak tespit edildi.

Soluble α -Klotho'nun ortalama değerleri normoalbuminürik grupta $3,37 \pm 2,14$ ng/ml, mikroalbuminürik grupta $2,5 \pm 1,46$ ng/ml, makroalbuminürik grupta $3,44 \pm 6,93$ ng/ml olarak tespit edildi.

Diyabetik hasta grubun albuminüri derecesine göre ayrılıp hem tamamı kıyaslandığında hem de ikiye ayrılarak kıyaslandıklarında, mikroalbuminürik grubun FGF-23 değeri diğerlerinden anlamlı olarak daha düşük tespit edildi; ancak normoalbuminürik ve makroalbuminürik grubun FGF-23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Diyabetik hasta grubun albuminüri derecesine göre ayrılıp hem tamamı kıyaslandığında hem de ikişerli kıyaslandıklarında, mikroalbuminürik grubun Soluble α -Klotho değeri diğerlerinden anlamlı olarak daha düşük tespit edildi; bunu normoalbuminürik izliyordu ve en yüksek Soluble α -Klotho değeri anlamlı olarak makroalbuminürik gruptaydı.

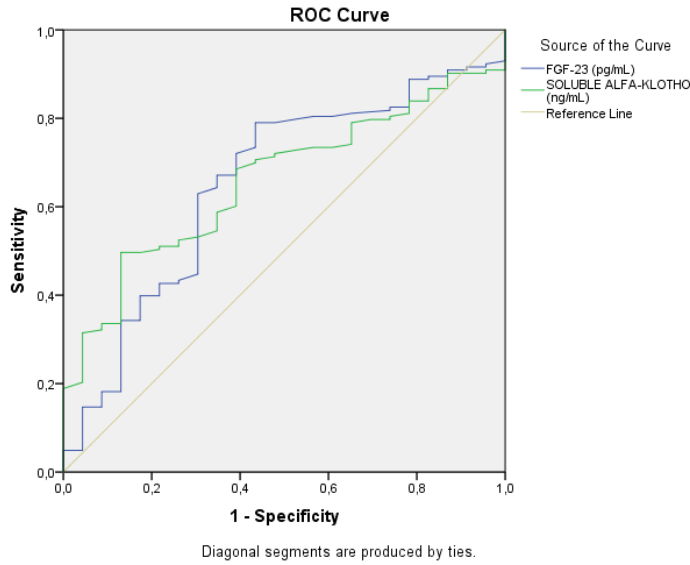
Bu sonuçlara göre, mikroalbuminürik grubun ortalama FGF-23, α Klotho değerlerinin, diğerlerine göre daha düşük olduğu; normoalbuminürik ve makroalbuminürik grubun ortalama FGF-23 değerleri benzerken; ortalama Soluble α -Klotho değerlerinin en yüksek makroalbuminürik grupta olduğu söylenebilir.

eGFR'nin ortalama değerleri normoalbuminürik grupta $84,47 \pm 11,52$ ml/dk/1,73 m², mikroalbuminürik grupta $71,32 \pm 23,08$ ml/dk/1,73 m², makroalbuminürik grupta ise $56,81 \pm 27,39$ ml/dk/1,73 m² olarak tespit edildi.

Buna göre, ortalama eGFR değerinin normoalbuminürik grupta en yüksek olduğu ve albuminüri derecesi arttıkça eGFR değerlerinin düştüğü; en düşük eGFR değerinin makroalbuminürik grupta olduğu söylenebilir.

Sadece diyabetik hasta grubu albuminüri derecelerine göre ayrılıp ele alındığında, hem tamamı hem de ikişerli olarak karşılaştırıldıklarında MMT puanının albuminüri üzerine etkisi yoktur sonucu çıkarılabilir.

Grafik 5. Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grubun FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerlerinin ROC Analizi Sonuçları



Tablo 12. Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grubun FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerlerinin ROC Analizi Sonuçları

Test Result Variable(s)	AUC	Std. Hata	p değeri	Asymptotic 95% Confidence Interval		Cut off	Sensitivity	Specificity
				Lower Bound	Upper Bound			
FGF-23 (pg/ml)	0,652	0,061	0,019*	0,534	0,771	336,5	0,790	0,565
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/ml)	0,659	0,050	0,014*	0,561	0,757	2,29	0,497	0,870

(p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23)

Tablo 12 incelendiğinde, FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri için cut off değerleri sırasıyla; 336,5 pg/ml ve 2,29 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, FGF-23 değeri 336,5 pg/ml'den yüksek olanların sonuçları normalin üstündeki değerler olarak kabul edilebilir; Soluble α -Klotho değeri 2,29 ng/ml'den yüksek olanlar ise yine normalin üstündeki değerler olarak kabul edilebilir.

Tablo 13. Diyabetli Hastalarda FGF-23 ve Soluble α -Klotho Durumu
(Diyabetik Hasta Grup)

		SPOT İDRARDAKİ ALBÜMİN/KREATİNİN ORANI					
		NORMALBÜMİNÜRİK		MİKROALBÜMİNÜRİK		MAKROALBÜMİNÜRİK	
		N	Yüzde (%)	N	Yüzde (%)	N	Yüzde (%)
FGF-23	Düşük	54	75,0%	42	84,0%	17	81,0%
	Yüksek	18	25,0%	8	16,0%	4	19,0%
Soluble α -Klotho	Düşük	24	33,3%	31	62,0%	16	76,2%
	Yüksek	48	66,7%	9	38,0%	5	23,8%
MMT Puanı	Normal	50	69,4%	35	70,0%	10	47,6%
	Hafif Demans	18	25,0%	12	24,0%	10	47,6%
	Ağır Demans	4	5,6%	3	6,0%	1	4,8%

(FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23; eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; MMT puanı: Mini Mental Test puanı)

Normoalbuminürik gruptaki bireylerin, %75'inin FGF-23 değerleri düşük, %66,4'ünün Soluble α -Klotho değerleri yüksek, %69,4'ü MMT puanına göre normal değerlerde tespit edildi.

Mikroalbuminürik gruptaki bireylerin, %84'ünün FGF-23 değerleri düşük, %62'sinin Soluble α -Klotho değerleri düşük, %70'i MMT puanına göre normal değerlerde tespit edildi.

Makroalbuminürik gruba %81'inin FGF-23 değeri yüksek, %76'sının Soluble α -Klotho değerleri düşük, %47,6'sı MMT puanı normal, %47,6'sı MMT puanı değerine göre hafif demans grubunda tespit edildi.

Tablo 14. MMT Puanı (Demans Derecesi) ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerlerinin Karşılaştırılması (Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup)

Değişkenler	Normal	Hafif Demans	Ağır Demans	p değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
FGF-23 (pg/ml)	314,88 $\pm$ 157,35	357,33 $\pm$ 306,77	338 $\pm$ 242,3	0,843
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/ml)	2,94 $\pm$ 1,69	3,57 $\pm$ 5,05	2,94 $\pm$ 2,82	0,407

(p<0,05: Anlamlı farklılık var, SD: Standart sapma, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23)

Tablo 14'e göre hasta ve sağlıklı tüm gruplarda ortalama MMT puanı ile ortalama FGF-23 ve ortalama Soluble α -Klotho değerleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi (p>0,05). Buna göre, sağlıklı ve diyabetik hasta grubundaki kişilerin tümü ele alındığında, FGF-23 ve

Soluble α -Klotho düzeylerinin demans derecesi üzerine etkisi yoktur sonucu çıkarılabilir.

Tablo 15. MMT Puanına Göre Grupların FGF-23 ve Soluble α -Klotho ile İlişkisi
(Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup)

		MMT Puanına Göre Gruplar						p değeri
		Normal (24 puan ve üzeri)		Hafif Demans (17-23 puan)		Ağır Demans (16 puan ve altı)		
		Normal	Yüzde (%)	Normal	Yüzde (%)	Normal	Yüzde (%)	
FGF-23	Düşük	86	74,1%	30	71,4%	7	87,5%	0,636
	Yüksek	30	25,9%	12	28,6%	1	12,5%	
Soluble α -Klotho	Düşük	48	41,4%	21	50,0%	5	62,5%	0,364
	Yüksek	68	58,6%	21	50,0%	3	37,5%	

($p<0,05$: Anlamlı farklılık var, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, “düşük”: FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri cut off değerlerinin altında olanlar, “yüksek”: FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri cut off değerlerinin üzerinde olanlar)

Tablo 15’e göre, sağlıklı ve diyabetik hasta tüm gruplarda, MMT puanına göre demans derecelerine ayrılan hastaların, demans derecesi ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 16. Diyabetli Hastaların Normoalbuminürik Grubunda FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri Yüksek Olanların MMT Puanı (Demans Derecesi) ile Durumu

		MMT Puanına Göre Gruplar						p değeri
		Normal		Hafif Demans		Ağır Demans		
		N	Yüzde (%)	N	Yüzde (%)	N	Yüzde (%)	
FGF-23	Yüksek	10	55,6%	7	38,9%	1	5,6%	0,222
Soluble α Klotho	Yüksek	35	72,9%	12	25,0%	1	2,1%	0,157

($p<0,05$: Anlamlı farklılık var, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, “düşük”: FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri cut off değerlerinin altında olanlar, “yüksek”: FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri cut off değerlerinin üzerinde olanlar)

Tablo 16’ya göre, diyabetik hastaların normoalbuminürik grubunda, FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin yüksekliği ile MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 17. Diyabetli Hastaların Mikroalbuminürik Grubunda FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri Yüksek Olanların MMT Puanı (Demans Derecesi) ile Durumu

		MMT Puanına Göre Gruplar						p değeri
		Normal		Hafif Demans		Ağır Demans		
		N	Yüzde (%)	N	Yüzde (%)	N	Yüzde (%)	
FGF-23	Yüksek	5	62,5%	3	37,5%	0	0,0%	0,456
Soluble αKlotho	Yüksek	13	68,4%	4	21,1%	2	10,5%	0,321

(p<0,05: Anlamli farklılık var, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, “yüksek”: FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri cut off değerlerinin üzerinde olanlar)

Tablo 17’ye göre, diyabetik hastaların mikroalbuminürik grubunda FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin yüksekliği ile MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (p>0,05).

Tablo 18. Diyabetli Hastaların Makroalbuminürik Grubunda FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri Yüksek Olanların MMT Puanı (Demans Derecesi) ile Durumu

		MMT Puanına Göre Gruplar						p değeri
		Normal		Hafif Demans		Ağır Demans		
		N	Yüzde (%)	N	Yüzde (%)	N	Yüzde (%)	
FGF-23	Yüksek	2	50,0%	2	50,0%	0	0,0%	0,121
Soluble αKlotho	Yüksek	2	40,0%	3	60,0%	0	0,0%	0,564

(p<0,05: Anlamli farklılık var, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, “yüksek”: FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri cut off değerlerinin üzerinde olanlar)

Tablo 18’e göre, diyabetik hastaların makroalbuminürik grubunda FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin yüksekliği ile MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (p>0,05).

Tablo 19. MMT Puanı (Demans Derecesi) ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerlerinin Karşılaştırılması

(Hasta Grup)

Değişkenler	Normal	Hafif Demans	Ağır Demans	p değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
FGF-23 (pg/ml)	305,46 $\pm$ 164,6	364,33 $\pm$ 312,79	338 $\pm$ 242,3	0,333
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/ml)	2,87 $\pm$ 1,78	3,6 $\pm$ 5,18	2,94 $\pm$ 2,82	0,624

(p<0,05: Anlamli farklılık var, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23)

Tablo 19’a göre yalnızca diyabetik hasta grubu ele alındığında, MMT puanı ile ortalama FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık yoktu ($p>0,05$). Buna göre, yalnızca diyabetik hasta grubundaki kişiler ele alındığında, FGF-23 ve Soluble α -Klotho düzeylerinin demans derecesi üzerine etkisi yoktur sonucu çıkarılabilir.

Tablo 20. MMT Puanı Düşük Olanlar ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho İlişkisi

		Diyabetik Hasta Grup						p değeri
		MMT Puanına Göre Gruplar						
		Normal		Hafif Demans		Ağır Demans		
		Normal	Yüzde (%)	Normal	Yüzde (%)	Normal	Yüzde (%)	
FGF-23	Düşük	78	82,1%	28	70,0%	7	87,5%	0,240
	Yüksek	17	17,9%	12	30,0%	1	12,5%	
Soluble aKlotho	Düşük	45	47,4%	21	52,5%	5	62,5%	0,652
	Yüksek	50	52,6%	19	47,5%	3	37,5%	

($p<0,05$: Anlamlı farklılık var, $p>0,05$: Anlamlı farklılık yok, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, “düşük”: FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri cut off değerlerinin altında olanlar, “yüksek”: FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri cut off değerlerinin üzerinde olanlar)

Tablo 20’ye göre, diyabetik hasta grupta, MMT puanına göre demans derecelerine ayrılan hastaların, demans derecesi ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$); buna göre, diyabetik hasta grupta FGF-23 ve Soluble α -Klotho’nun bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur sonucu çıkarılabilir.

Tablo 21. MMT Puanı (Demans Derecesi) ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri Arasındaki Regresyon Analizi Sonuçları

(Diyabetik Hasta Grup)

MMT Puanına Göre Gruplar		B	Std. Hata	Wald	p değeri	Odds Ratio	95% Confidence Interval (CI)
Normal	Intercept	2,950	0,775	14,481			
	FGF-23	-0,004	0,004	0,789	0,374	0,996	0,989-1,004
	SolubleAlfaKlotho	0,225	0,317	0,502	0,479	1,252	0,672-2,333
Hafif Demans	Intercept	1,676	0,805	4,337			
	FGF-23	-0,002	0,004	0,224	0,636	0,998	0,990-1,006
	Soluble AlfaKlotho	0,191	0,326	0,341	0,559	1,210	0,638-2,295

a. The reference category is: Ağır Demans.

($p<0,05$: Anlamlı farklılık var, $p>0,05$: Anlamlı farklılık yok)

Tablo 21’e göre, MMT puanı ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etki tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 22. MMT Puanının (Demans Derecesinin) Bazı Değişkenlerle Karşılaştırılması

(Diyabetik Hasta Grup ve Sağlıklı Kontrol Grubu)

Değişkenler	Normal	Hafif Demans	Ağır Demans	p değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	54,99±11,78	64,17±8,32	70,88±9,65	0,000*
Kilo (kg)	81,52±16,17	82,79±15,1	75,88±13,82	0,716
Boy (cm)	165,02±7,8	161,2±8,93	160±7,56	0,012*
Beden Kitle Endeksi	30,04±6,34	31,87±5,18	29,61±5,15	0,082
SİSTOLİK KB (mmHg)	131,52±20,43	139,12±25,87	146,25±38,61	0,291
DİYASTOLİK KB (mmHg)	76,64±8,97	78,7±11,9	77,25±12,27	0,607
TİP2 DİYABET SÜRESİ (T2 DM) SÜRESİ (AY)	114,37±94,91	108,35±71,28	130,88±89,52	0,870
BUN (mg/dL)	15,89±8,77	20,95±14,57	25,5±14,15	0,003*
Kreatinin (mg/dL)	0,92±0,44	1,06±0,73	1,15±0,66	0,394
eGFR (mL/dk/1,73 m ²)	80,46±17,96	73,53±24,26	62,13±24,03	0,009*
AKŞ (mg/dL)	129,66±48,69	153,58±63,45	125±52,62	0,058
TKŞ (mg/dL)	153,65±77,39	182,1±85,93	131,38±45,56	0,048*
HbA1c (%)	7,21±1,79	8,11±1,93	7,07±1,14	0,010*
ALT (U/L)	19,32±10,86	20,86±10,48	13,13±2,65	0,049*
POTASYUM (K) (mmol/L)	4,53±0,37	4,75±0,48	4,29±0,33	0,001*
FERRİTİN (ug/L)	75,34±71,72	93,37±97,96	58,44±54,37	0,513
DEMİR (ug/dL)	75,4±36,76	69,12±27,65	58,13±12,67	0,297
DEMİR BAĞLAMA (ug/dL)	360,1±73,09	363,08±48,83	361,5±30,59	0,988
TRANSFERRİN SATURASYONU (%)	21±10,8	19,65±8,32	16,25±3,16	0,371
HGB (g/dL)	13,86±1,91	13,51±1,61	13,22±1,33	0,258
HCT (%)	42,03±5,28	40,62±4,73	40,39±4,11	0,195
CRP (mg/dL)	3,59±2,97	3,52±2,46	2,89±2,74	0,645
25-HİDROKSİ VİTAMİN D (ug/L)	20,51±8,49	18,53±8,86	20,37±7,52	0,154
B12 (ng/L)	397,62±243,57	426,28±317,87	429,63±147,06	0,426
FOLİK ASİT (ug/L)	8,49±3,32	9,45±4,18	9,66±4,96	0,489
PARATHORMON (PTH) (ng/L)	43,03±20,23	51,3±41,37	69,88±59,35	0,431
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI	268,09±563,16	482,9±633,6	578,7±969,2	0,009*
SPOT İDRARDA ALBUMİN/KREATİNİN ORANI	133,29±427,4	309,14±534,24	102,62±174,15	0,042*

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; SD: Standart sapma)

Tablo 22'ye göre, MMT puanı ile yaş, boy, bel çevresi, BUN, eGFR, TKŞ, HbA1c, ALT, Potasyum (K), Spot idrarda protein/kreatinin oranı, Spot idrarda albumin/kreatinin oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p<0,05). Diğer değişkenler ile arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi (p>0,05).

Yaş ortalaması MMT puanına göre sırasıyla, normal olan grupta 54,99±11,78, hafif demans grubunda 64,17±8,32, ağır demans grubunda 70,88±9,65 olarak bulundu. Yaş arttıkça demans ağırlaşmaktaydı. Buna göre, ileri yaşın kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkisi olduğu söylenebilir.

Boy ortalaması MMT puanına göre sırasıyla, normal olan grupta 165,02±7,8 cm, hafif demans grubunda 161,2±8,93 cm, ağır demans grubunda 160±7,56 cm olarak bulundu. İstatistiksel olarak boy kısaltıkça demans derecesi ilerlemekteydi.

eGFR değeri ortalamaları MMT puanına göre sırasıyla, normal olan grupta 80,46±17,96 ml/dk/1,73 m², hafif demans grubunda 73,53±24,26 ml/dk/1,73 m², ağır demans grubunda 62,13±24,03 ml/dk/1,73 m² olarak bulunmuştur. Ortalama eGFR

değerlerinin azalmasıyla yani, böbrek fonksiyonları bozuldukça MMT puanı üzerine olumsuz etkisi vardı. eGFR değerinin azalması, kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemiştir. Aynı şekilde ortalama BUN değerleri de demans derecesi arttıkça artmaktaydı. BUN artışının da kognitif fonksiyonları olumsuz etkilediği söylenebilir.

HbA1c değerlerinin ortalamaları MMT puanına göre sırasıyla, normal olan grupta $7,21 \pm 1,79$, hafif demans grubunda $8,11 \pm 1,93$, ağır demans grubunda $7,07 \pm 1,14$ olarak bulunmuştur. En yüksek ortalama HbA1c değeri anlamlı olarak hafif demans grubunda, en düşük HbA1c değeri anlamlı olarak ağır demans grubunda bulundu. Aynı şekilde ortalama TKŞ değerleri de anlamlı olarak en yüksek hafif demans grubunda, en düşük ağır demans grubundaydı.

Spot idrardaki protein/kreatinin değerlerinin ortalaması MMT puanına göre sırasıyla, normal olan grupta $268,09 \pm 563,16$, hafif demans grubunda $482,9 \pm 633,6$, ağır demans grubunda $578,7 \pm 969,2$ olarak bulundu. Proteinüri derecesi arttıkça MMT puanı azalarak, kognitif fonksiyonlar gerilemektedir sonucu çıkarılabilir.

Spot idrarda albümin/kreatinin değerlerinin ortalaması MMT puanına göre sırasıyla, normal olan grupta $133,29 \pm 427,4$, hafif demans grubunda $309,14 \pm 534,24$, ağır demans grubunda $102,62 \pm 174,15$ olarak bulunmuştur. Albüminürisi anlamlı olarak en çok çıkan grup hafif demans grubu, en az çıkan grup ağır demans grubudur.

ALT ve Potasyum (K) değerlerinin ortalamaları, MMT puanına göre karşılaştırıldığında anlamlı olarak en yüksek hafif demans grubunda, en düşük ağır demans grubunda bulundu.

Bu tablo ile elde edilen verilere göre; yaş ilerledikçe, BUN arttıkça, GFR azaldıkça, Spot idrarda protein/kreatinin oranı arttıkça demans da istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır.

Tablo 23. MMT Puanı ile Bazı Değişkenler (Hasta Grup)

	Hasta Grup						p değeri
	MMT Grup						
	Normal		Hafif Demans		Ağır Demans		
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
FGF-23 (pg/mL)	305,46	164,60	364,33	312,79	338,00	242,30	0,000*
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/mL)	2,87	1,78	3,60	5,18	2,94	2,82	0,000*
AKŞ (mg/dL)	138,46	49,53	156,88	63,20	125,00	52,61	0,052
TKŞ (mg/dL)	165,27	80,96	186,13	86,08	131,38	45,56	0,059
HbA1c (%)	7,56	1,78	8,26	1,85	7,07	1,13	0,003*
HOMA-IR	5,76	11,54	5,09	5,08	2,20	1,35	0,859
BUN (mg/dL)	16,84	9,31	21,43	14,76	25,50	14,15	0,000*
Kreatinin (mg/dL)	0,95	0,47	1,07	0,74	1,14	0,66	0,000*
eGFR (mL/dk/1,73 m²)	78,21	19,12	72,85	24,67	62,13	24,03	0,000*
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI	313,74	613,26	503,71	642,41	578,70	969,20	0,000*
SPOT İDRARDA ALBUMİN/KREATİNİN ORANI	161,75	467,92	324,29	543,22	102,61	174,15	0,000**
Fosfor (P) (mg/dL)	3,81	0,71	3,89	0,64	3,88	0,99	0,097
25-HİDROKSİ VİTAMİN D (ug/L)	21,25	8,88	18,43	9,05	20,36	7,52	0,057
PARATHORMON (PTH) (ng/L)	43,92	21,55	52,11	42,16	69,88	59,34	0,004*

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok)

Tablo 23'e göre; yalnızca diyabetik hasta grup ele alındığında MMT puanı ile FGF-23, Soluble α -Klotho, HbA1c, eGFR, BUN, UACR, UPCR, PTH, kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05).

FGF-23 değerlerinin ortalamaları sırasıyla 305,46 pg/ml, hafif demans grubunda 364,33 pg/ml, ağır demans grubunda 338,00 pg/ml olarak tespit edildi. Demans açısından normal olan grubun FGF-23 değeri istatistiksel anlamlı olarak en düşüktü.

Soluble α -Klotho değerlerinin ortalamaları sırasıyla normal olan grupta 2,87 ng/ml, hafif demans grubunda 2,94 ng/ml, ağır demans grubunda 3,60 ng/ml olarak

tespit edildi. Demans açısından normal olan grubun Soluble α -Klotho değerleri istatistiksel anlamlı olarak en düşüktü.

HbA1c değerlerinin ortalamaları sırasıyla normal olan grupta %7,56, hafif demans grubunda %8,26, ağır demans grubunda %7,07 olarak tespit edildi. HbA1c değerleri istatistiksel anlamlı olarak normal grupta en düşüktü.

eGFR değerleri ortalamaları sırasıyla normal olan grupta 78,21 ml/dk/1,73 m², hafif demans grubunda 21,43mg/dl, ağır demans grubunda 62,13 ml/dk/1,73 m² olarak tespit edildi. eGFR değeri azaldıkça demans derecesi artmaktaydı.

Kreatinin değerlerinin ortalamaları sırasıyla normal olan grupta 0,95 mg/dl, hafif demans grubunda 1,07 mg/dl, ağır demans grubunda 1,14 mg/dl olarak tespit edildi. Kreatinin değeri arttıkça demans derecesi de artmaktaydı.

BUN değerlerinin ortalamaları sırasıyla normal olan grupta 16,84 mg/dl, hafif demans grubunda 72,85 ml/dk/1,73 m², ağır demans grubunda 25,50 mg/dl olarak tespit edildi. BUN değeri arttıkça demans derecesi artmaktaydı.

UACR değerlerinin ortalamaları sırasıyla normal olan grupta 161,75, hafif demans grubunda 324,29, ağır demans grubunda 102,61 olarak tespit edildi. UACR değeri arttıkça demans derecesi de artmaktaydı.

UPCR değerlerinin ortalamaları sırasıyla normal olan grupta 578,70, hafif demans grubunda 313,74, ağır demans grubunda 503,71 olarak tespit edildi. UPCR değeri arttıkça demans derecesi de artmaktaydı.

PTH değerlerinin ortalamaları sırasıyla normal olan grupta 0,95 ng/l, hafif demans grubunda 1,07 ng/l, ağır demans grubunda 1,14 ng/l olarak tespit edildi. PTH değerleri arttıkça demans derecesi de artmaktaydı.

Tablo 24. FGF-23 ve Soluble α -Klotho Değerleri ile Bazı Parametrelerin Korelasyonu (Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup)

Değerler		FGF-23 (pg/ml)	SOLUBLE ALFA- KLOTHO (ng/ml)	FGF-23 (pg/ml)	SOLUBLE ALFA- KLOTHO (ng/ml)
		Sağlıklı Kontrol Grubu		Diyabetik Hasta Grup	
FGF-23 (pg/ml)	r	1	0,653	1	0,916
	p değeri		0,001		0,000
	N	23	23	143	143
SOLUBLE ALFA- KLOTHO (ng/ml)	r	0,653	1	0,916	1
	p değeri	0,001		0,000	
	N	23	23	143	143
BUN (mg/dl)	r	-0,254	-,204	0,313	0,292
	p değeri	0,243	,350	0,000	0,000
	N	23	23	143	143
Kreatinin (mg/dl)	r	-0,203	-,086	0,231	0,220
	p değeri	0,352	,697	0,005	0,008
	N	23	23	143	143
eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	r	0,426	,158	-0,167	-0,147
	p değeri	0,042	,472	0,046	0,080
	N	23	23	143	143
AKŞ (mg/dl)	r	0,111	,106	0,219	0,247
	p değeri	0,614	,629	0,009	0,003
	N	23	23	143	143
TKŞ (mg/dl)	r	-0,157	,024	0,171	0,185
	p değeri	0,473	,912	0,041	0,027
	N	23	23	143	143
HbA1c (%)	r	0,115	,154	0,095	0,119
	p değeri	0,603	,484	0,260	0,155
	N	23	23	143	143
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	r	0,063	-,083	0,059	0,002
	p değeri	0,775	,707	0,482	0,983
	N	23	23	143	143
TRİGLİSERİD (mg/dl)	r	-0,138	-,040	0,279	0,282
	p değeri	0,529	,857	0,001	0,001
	N	23	23	143	143
LDL (mg/dl)	r	0,103	-0,037	0,005	-0,046
	p değeri	0,640	0,866	0,948	0,583
	N	23	23	143	143
HDL (mg/dl)	r	-0,142	-0,256	-0,044	-0,076
	p değeri	0,517	,238	0,598	0,364
	N	23	23	143	143
25-HİDROKSİ VİTAMİN D (ug/l)	r	0,115	0,474	,002	0,025
	p değeri	0,600	0,022	,980	0,763
	N	23	23	143	143
Mini MENTAL TEST (MMT) PUANI	r	0,122	-0,079	-,081	-0,055
	p değeri	0,579	0,721	0,517	0,017
	N	23	23	143	143

(p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok)

Tablo 24'e göre; sağlıklı ve diyabetik hasta gruptaki kişilerin ortalama FGF-23 değerleri ve Soluble α -Klotho değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) korelasyon tespit edildi. Hasta grubun korelasyon değeri sağlıklı gruba göre daha yüksekti yorumu yapılabilir (0,916>0,653). Hasta grupta FGF-23 değerinin artışı Soluble α -Klotho değerini daha güçlü artırmaktaydı diyebiliriz. Diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri derecelerine göre ayrılarak korelasyon analizlerine bakıldığında ise; normoalbuminürik grubun Soluble α -Klotho değeri ile FGF-23 değeri arasında; mikroalbuminürik grubun Soluble α -Klotho değeri ile FGF-23 değeri arasında, makroalbuminürik grubun Soluble α -Klotho değeri ile FGF-23 değeri arasında istatistiksel olarak yine anlamlı (p<0,05) korelasyon bulunmuştur ve bu korelasyonlar pozitif yönlüdür. Makroalbuminürik gruptaki bu pozitif korelasyon en yüksekti ve bunu sırasıyla normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grup izlemekteydi (0,991>0,887>0,744).

Bu sonuçlara göre, diyabetik hasta grupta ve sağlıklı grupta FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri birbirini pozitif yönlü etkilemekteydi ve bu pozitif yönlü korelasyon, tüm gruplar içinde en çok makroalbuminürik grupta tespit edildi.

eGFR değerlerine incelendiğinde, sağlıklı gruptakilerin FGF-23 değerleri ile eGFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) korelasyon tespit edildi. Sağlıklı gruptakilerin FGF-23 değerleri ile eGFR değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki vardı ($r=0,426$). Hasta gruptakilerde ise yine FGF-23 değerleri ile eGFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) korelasyon bulundu. Ancak, hasta gruptakilerin FGF-23 değerleri ile eGFR değerleri negatif yönlü ilişkiliydi ($r=-0,167$).__Diyabetik hasta grupta FGF-23 değerleri arttıkça eGFR değerleri azalmaktaydı. Buna göre, sağlıklı grupta FGF-23 değerinin artışı böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ile ilişkili değil; hatta eGFR ile korele olarak artırmaktayken, diyabetik hasta grupta FGF-23 değerinin artışı ile eGFR değerinin azalması ilişkili olduğundan; böbrek fonksiyonlarının bozulması ile FGF-23 değerinin artışının bağlantılı olduğu söylenebilir. Sağlıklı ve hasta grupta eGFR değeri ile Soluble α -Klotho değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

BUN ve kreatinin değerlerine incelendiğinde, diyabetik hasta gruptakilerin FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) korelasyon tespit edildi. Diyabetik hasta gruptakilerin BUN ve kreatinin değerleri ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki vardı. BUN değerlerine, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri derecelerine göre ayrılarak korelasyon analizlerine bakıldığında ise; normoalbuminürik ve makroalbuminürik grupta FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri ile BUN değerleri arasında anlamlı ve pozitif yönlü korelasyon vardı ($p<0,05$). Ancak mikroalbuminürik grupta FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri ile BUN değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$). Sağlıklı ve diyabetiklerde Soluble α -Klotho'nun eGFR üzerine pozitif veya negatif etkisi yoktu.

Buna göre, diyabetik hasta grupta (mikroalbuminürik grup hariç) FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin artışı, BUN ve kreatininin değerlerinin artışı ile yani böbrek fonksiyonlarının bozulması ile ilişkilidir sonucu çıkarılabilir. BUN ve

kreatinin değerleri artarken FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri de artmaktadır. Sağlıklı gruptakilerin BUN ve kreatinin değerleri ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Trigliserid değerlerine incelendiğinde, diyabetik hasta gruptakilerin FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) korelasyon tespit edildi. Diyabetik hasta gruptakilerin trigliserid değerleri ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki vardı. Trigliserid değerlerine, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri derecelerine göre ayrılarak korelasyon analizleri incelendiğinde ise; normoalbuminürik grupta anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$); mikroalbuminürik ve makroalbuminürik grupta anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon vardı ($p<0,05$).

Diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarlarına göre ayrılarak incelendiğinde, diyabetik hasta grupta mikroalbuminürisi ve makroalbuminrisi olanlarda FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin artışı, trigliserid değerleri artışını pozitif yönlü etkilemektedir. Sağlıklı gruptakilerin trigliserid değerleri ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

AKş ve TKş değerleri incelendiğinde, diyabetik hasta gruptakilerin FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) korelasyon tespit edildi. Diyabetik hasta gruptakilerin AKş ve TKş değerleri ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki vardı. Buna göre, diyabetik hasta gruptakilerin AKş ve TKş değerleri artarken, FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri de artmaktadır.

25-Hidroksi vitamin D düzeylerine incelendiğinde, sağlıklı gruptaki Soluble α -Klotho değeri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) korelasyon tespit edildi. Sağlıklı gruptakilerin D vitamini düzeyleri ile Soluble α -Klotho düzeyleri pozitif yönlü ilişkiliydi ($r=0,474$). Buna göre, sağlıklı gruptakilerin D vitamini düzeyinin artışı, Soluble α -Klotho düzeylerini artırmaktadır. Sağlıklı ve hasta gruptakilerin D vitamini düzeyleri ile FGF-23 düzeyleri arasında ve hasta gruptakilerin D vitamini düzeyleri ile Soluble α -Klotho düzeyleri arasında istatistiksel olarak

anlamli bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). Diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri derecelerine göre ayrılarak korelasyon analizleri incelendiğinde ise yine D vitamini düzeyleri ile normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik grupta FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri ile aralarında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Ferritin değerleri değerlendirildiğinde, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri derecelerine göre ayrılarak korelasyon analizlerine incelendiğinde, makroalbuminürik gruptakilerin FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri ile ferritin değerleri arasında anlamlı ve pozitif yönlü korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). Buna göre, ferritin artışı, diyabetik makroalbuminürik grupta FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerini artırmaktadır sonucu çıkarılabilir. Sağlıklı ve diğer hasta gruplarda anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

MMT puanlarına göre değerlendirildiğinde, hasta gruptakilerin Soluble α -Klotho değerleri ile MMT puanı ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) korelasyon tespit edildi. Hasta gruptakilerin MMT puanı ile Soluble α -Klotho arasında negatif yönlü bir ilişki vardı ($r=-0,55$). Buna göre, hasta grupta Soluble α -Klotho değeri arttıkça MMT puanı düşmektedir. Sağlıklı ve hasta gruptakilerin MMT puanı ile FGF-23 düzeyleri arasında ve hasta gruptakilerin MMT puanı ile FGF-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 25. Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grubun DRP ile İlişkisi

			Hastalık Durumu		p değeri
			Sağlıklı Kontrol Grubu	Diyabetik Hasta Grup	
DIYABETİK RETİNOPATİ (DRP)	Var	Sayı	0	28	0,015*
		%Within Diyabetik Retinopati (DRP)	0,0%	100,0%	
		%Within Hastalık Durumu	0,0%	19,6%	
	Yok	Sayı	23	115	
		%Within Diyabetik Retinopati (DRP)	16,7%	83,3%	
		%Within Hastalık Durumu	100,0%	80,4%	

(*: $p<0,05$: Anlamlı farklılık var; $p>0,05$: Anlamlı farklılık yok; DRP: Diyabetik retinopati)

Tablo 25'e göre, sağlıklı ve diyabetik hasta grup ile DRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,05$).

Buna göre, DRP olmayanların %83,3'ünün diyabetik hasta grupta yer aldığı; DRP olanların tamamının hasta grupta yer aldığı söylenebilir.

Tablo 26. Diyabetik Retinopati (DRP) ile Bazı Değişkenler Arasındaki Farklılık (Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup)

Değişkenler	DİYABETİK RETİNOPATİ (DRP)		p değeri
	Var	Yok	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	62,25±10,27	57,23±12,08	0,050*
SİSTOLİK KB (mmHg)	141,4±23,04	132,69±23,05	0,019*
DİYASTOLİK KB (mmHg)	80±11,35	76,62±9,55	0,146
TİP2 DİYABET SÜRESİ (T2 DM) SÜRESİ (AY)	195±100,33	93,8±72,67	0,000*
FGF-23 (pg/ml)	424,18±398,72	306,97±136,74	0,441
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/ml)	4,03±6,1	2,91±1,74	0,345
BUN (mg/dl)	26,56±17,4	15,82±8,29	0,000*
Kreatinin (mg/dl)	1,36±0,86	0,89±0,4	0,000*
eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	63,04±26,78	80,82±17,52	0,000*
AKŞ (mg/dl)	163,86±63,92	129,73±49,68	0,002*
TKŞ (mg/dl)	218,11±120,46	147,94±62,28	0,000*
HbA1c (%)	8,68±1,88	7,17±1,73	0,000*
İNSÜLİN (mU/l)	11,87±15,9	14,2±25,51	0,021*
LDL (mg/dl)	101,54±31,32	118,36±35,73	0,025*
POTASYUM (K) (mmol/l)	4,81±0,51	4,53±0,37	0,002*
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI	784,04±1103,34	246,79±399,2	0,000*
SPOT İDRARDA ALBUMİN/KREATİNİN ORANI	554,12±916,42	99,65±216,76	0,001*
24 SAATLİK İDRARDA MİKROALBÜMİNÜRİ	1031,26±1700,62	94,78±179,75	0,026*
24 SAATLİK İDRARDA POTASYUM (K) (mmol/gün)	34,25±16,38	54,54±20,55	0,016*
MINİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	24±4,03	25,35±3,74	0,078

($p<0,05$: Anlamlı farklılık var; $p>0,05$: Anlamlı farklılık yok; SD: Standart sapma)

Tablo 26'e göre, diyabetik retinopati (DRP) ile yaş, sistolik KB, Tip 2 DM süresi, BUN, kreatinin, eGFR, AKŞ, TKŞ, HbA1c, insülin, LDL, Potasyum, Fosfor, Spot idrarda protein/kreatinin oranı, Spot idrarda albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, 24 saatlik idrarda Potasyum (K) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Yaş ortalaması, DRP'si olanlarda 62,25±10,27, olmayanlarda 57,23±12,08 olarak bulundu. Buna göre, ileri yaşın DRP gelişimi üzerine etkisi olduğu söylenebilir.

Sistolik KB ortalaması, DRP'si olanlarda 141,4±23,04 mmHg, olmayanlarda 132,69±23,05 mmHg olarak bulundu. Buna göre, yüksek tansiyonun DRP gelişimini artırdığı söylenebilir.

Tip 2 DM süresi, DRP'si olanlarda 195±100,33 ay, olmayanlarda 93,8±72,67 ay olarak tespit edildi. Buna göre, Tip 2 DM süresi arttıkça DRP gelişimi de artmaktadır sonucuna varılabilir.

BUN, kreatinin değerlerinin yüksekliği ve eGFR değerlerinin düşüklüğünün; yani böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi ile DRP gelişimi artırmaktadır sonucuna varılabilir.

AKŞ, TKŞ, HbA1c değerlerinin artışının DRP gelişimine katkı sağladığı söylenebilir.

Spot idrarda protein/kreatinin oranı, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri miktarı artışı, DRP gelişimine katkı sağlamaktadır.

MMT puanı DRP'si olanlarda daha düşüktür.

Bu sonuçlara göre, DRP'si olanların yaşının daha küçük, sistolik KB, Tip 2 DM süresi, BUN, Kre, AKŞ, TKŞ, potasyum, Spot idrarda pro/kre, spot idrarda alb/kre, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değerlerinin daha yüksek; eGFR, insülin, LDL, 24 saatlik idrarda potasyum değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 27. Diyabetik Retinopati (DRP) ile Bazı Değişkenler Arasındaki Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	B	S.E.	Wald	p değeri	Odds Ratio	95% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
FGF-23	-0,007	0,003	5,755	0,016*	0,993	0,988	0,999
SolubleAlfaKlotho	0,379	0,215	3,110	0,078	1,461	0,959	2,228
Spot İdrardaki Albumin/Kreatinin Oranı	-0,001	0,001	3,914	0,048*	0,999	0,998	1,000
eGFR	0,020	0,011	3,210	0,073	1,020	0,998	1,042
HbA1c	-0,383	0,126	9,255	0,002*	0,682	0,533	0,873
Constant	4,598	1,507	9,302	0,002	99,239		

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23; eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; HbA1c: Hemogloblin A1c)

Tablo 27'ye göre, Diyabetik Retinopati (DRP)'yi, FGF-23, Albumin Kreatinin Oranı ve HbA1c değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak etkilediği tespit edilmiştir (p<0,05).

Buna göre, FGF-23, Soluble α -Klotho, Spot idrardaki Albumin/Kreatinin, eGFR, HbA1c değerlerinin hepsi ele alındığında;

FGF-23 değerindeki 1 birimlik artış, DRP'yi 0,993 kat artırmaktaydı.

Spot idrardaki albumin/kreatinin oranındaki 1 birimlik artış, DRP'yi 0,999 kat artırmaktaydı.

HbA1c değerindeki artış, DRP'yi 0,682 kat arttırmaktaydı.

Tablo 28. Diyabetik Retinopati (DRP) ile Bazı Değişkenler Arasındaki Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	B	S.E.	Wald	p değeri	Odds Ratio	95% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
FGF-23	-0,007	0,003	7,078	0,008**	0,993	0,988	0,998
SolubleAlfaKlotho	0,415	0,191	4,724	0,030**	1,514	1,042	2,200
eGFR	0,028	0,010	8,002	0,005**	1,029	1,009	1,049
HbA1c	-0,414	0,123	11,283	0,001**	0,661	0,519	0,841
MMTPuani	0,041	0,060	0,478	0,489	1,042	0,927	1,172
Constant	2,987	1,925	2,409	0,121	19,824		

(p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23; eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; HbA1c: Hemogloblin A1c; MMT puanı: Mini Mental Test puanı)

Tablo 28'ye göre, Diyabetik Retinopati (DRP)'ye, FGF-23, Soluble α -Klotho, eGFR ve HbA1c değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu tespit edilmiştir (p<0,05).

Buna göre, FGF-23, Soluble α -Klotho, eGFR, HbA1C, MMT Puanı ele alındığında ise;

FGF-23 değerindeki 1 birimlik artış, DRP'yi 0,993 kat artırmaktaydı.

Soluble α -Klotho değerindeki 1 birimlik artış, DRP'nin olmamasına 1,514 kat etki etmekteydi. Tablo 50'deki değerlerden Spot idrardaki Albumin/kreatinin oranı çıkarılıp Tablo 51'de yerine MMT puanı eklendiğinde, Soluble α -Klotho değeri de DRP'yi etkilemekteydi. Soluble α -Klotho'daki artış DRP gelişmesini engellemeye yardımcı olmaktadır sonucu çıkarılabilir.

eGFR değerindeki 1 birimlik artış, DRP'nin olmamasına 1,029 kat etki etmekteydi. Tablo 50'deki değerlerden Spot idrardaki Albumin/kreatinin oranı çıkarılıp Tablo 51'de yerine MMT puanı eklendiğinde, eGFR değeri de DRP'yi etkilemekteydi. eGFR'deki artış DRP gelişmesini engellemeye yardımcı olmaktadır sonucu çıkarılabilir.

HbA1c değerindeki 1 birimlik artış DRP olmasını 0,661 kat arttırmaktaydı. HbA1c artışı, DRP gelişimi için etkilidir sonucu çıkarılabilir.

Tablo 29. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki (Diyabetik Hasta Grup)

Değişkenler	Tip 2 DM TEDAVİSİ				p değeri
	Tedavi Almıyor	İnsülin Tedavisi	Oral Anti Diyabetik	İnsülin+Oral Anti Diyabetik	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	47,95±11,93	56,79±11,58	60,39±10,54	62,47±9,78	0,000**
SİSTOLİK KB (mmHg)	124,71±25,33	141,29±16,82	134,02±21,79	139,54±23,88	0,002**
FGF-23 (pg/ml)	342±147,03	492,22±537,3	304,02±142,77	300,42±132,67	0,200
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/ml)	3,15±1,52	5,7±8,45	2,91±1,72	2,55±1,64	0,029**
BUN (mg/dl)	14,59±9,39	27,28±20,45	15,58±7,14	20,47±11,82	0,001**
Kreatinin (mg/dl)	0,91±0,49	1,45±0,97	0,86±0,32	1,05±0,61	0,090
eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	83,8±16,91	61,36±29,57	80,44±15,86	73,89±23,5	0,008**
AKŞ (mg/dl)	105,92±48,08	220,65±71,59	124,71±36,77	149,94±44,62	0,000**
TKŞ (mg/dl)	123±66,87	262±91,06	140,63±43,34	188,96±95,99	0,000**
HbA1c (%)	6,14±1,41	9,81±1,97	6,85±1,16	8,69±1,63	0,000**
Magnezyum (Mg) (mg/dl)	2,04±0,13	1,91±0,15	1,93±0,2	1,94±0,22	0,007**
DEMİR BAĞLAMA (µg/dl)	346,62±48,22	353,5±53,83	371,7±69,46	355,84±73,99	0,049**
CRP (mg/dl)	2,61±2,21	5,13±3,91	3,56±2,83	3,72±2,65	0,090
25-HİDROKSİ VİTAMİN D (ug/l)	18,99±6,92	15,85±8,42	21,67±9,14	19,25±8,21	0,094
B12 (ng/l)	355,56±128,53	451,43±206,17	419,7±297,81	408,78±282,68	0,447
FOLİK ASİT (ug/l)	7,84±4,33	7,07±3,08	9,08±3,46	9,61±3,29	0,002**
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI	158,53±267,97	599,56±747,26	254,48±478,86	538,14±852,51	0,000**
SPOT İDRARDA ALBUMİN/KREATİNİN ORANI	78,58±222,33	420,37±650,02	82,79±242,09	337,24±681,93	0,000**
24 SAATLİK İDRARDA POTASYUM (K) (mmol/gün)	63±33,16	28±13,5	51,07±11,38	57±26,12	0,036**
MINİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	26,74±2,74	26,22±3,56	24,59±4,04	24,42±3,88	0,020**
TİP2 DM SÜRESİ	62,91±59,17	214,50±107,68	82,69±66,62	147,65±84,22	0,000**

(p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; SD: Standart sapma)

Tablo 29'e göre, Tip 2 DM Tedavisi ile yaş, sistolik KB, Soluble α -Klotho, BUN, eGFR, AKŞ, TKŞ, HbA1c, Magnezyum (Mg), Folik asit, Spot idrarda protein/kreatinin oranı, Spot idrarda albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda potasyum (K) değerleri, Mini mental test (MMT) puanı ve Tip 2 DM süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Buna göre, Tip 2 DM tedavisi almayanların yaş, Sistolik KB, BUN, AKŞ, TKŞ, HbA1c, Spot idrarda protein/kreatinin oranı, Spot idrarda albumin/kreatinin oranı değerlerinin en düşük; eGFR, Magnezyum (Mg), 24 saatlik idrarda potasyum, MMT puanlarının en yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sadece insülin tedavisi alanların eGFR, Mg, Folik asit, 24 saatlik idrarda K değerlerinin en düşük; Sistolik KB, Soluble α -Klotho, BUN, AKŞ, TKŞ, HbA1c, Spot idrarda protein/kreatinin, Spot idrarda albumin/kreatinin değerlerinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sadece oral anti diyabetik tedavi alanların demir bağlama değerlerinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir. İnsülin + oral anti diyabetik alanların Soluble α -Klotho, MMT puanlarının en düşük; yaş, Folik asit değerlerinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Diyabet tedavisi alanların içinde, Tip 2 DM süresi, sadece oral anti diyabetik tedavi alanlarda en düşük, sadece insülin tedavisi alanlarda en yüksek olarak tespit edilmiştir.

MMT puanı, sadece insülin kullananlarda ve oral anti diyabetikle birlikte kombine insülin tedavisi alanlarda diğerlerinden daha düşük tespit edilmiştir. MMT puanı düşük olanlar, insülin kullanmaktaydı.

Tablo 30. Tip 2 Diyabetes Mellitus'a Eşlik Eden Hastalığı Olanlar ile Eşlik Eden Hastalığı Olmayanların Bazı Değişkenler ile Arasındaki İlişki
(Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup)

Değişkenler	EŞLİK EDEN HASTALIK/LAR		p değeri
	Var	Yok	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	61,58±10,18	45,42±8,75	0,000*
Beden Kitle Endeksi	30,91±6,21	28,96±5,16	0,028*
Bel Çevresi (cm)	104,54±13,44	97,92±14,93	0,028*
Kalça Çevresi (cm)	109,62±13,12	106,78±12,61	0,312
SİSTOLİK KB (mmHg)	138,73±23,42	117,64±12,69	0,000*
DİYASTOLİK KB (mmHg)	78,5±10,07	72,45±7,8	0,002*
TİP2 DİYABET SÜRESİ (T2 DM) SÜRESİ (AY)	118,36±89,76	66,16±52,35	0,037*
FGF-23 (pg/mL)	324,38±215,46	335,25±183,78	0,400
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/mL)	3,03±3,18	3,36±2	0,028*
BUN (mg/dL)	19,37±11,83	11,35±3,33	0,000*
Kreatinin (mg/dL)	1,03±0,59	0,74±0,14	0,001*
eGFR (mL/dk/1,73 m ²)	74,32±21,81	90,48±1,67	0,000*
AKŞ (mg/dL)	144,2±54,54	104,03±36,39	0,000*
TKS (mg/dL)	169,78±82,78	123,64±51,76	0,000*
HbA1c (%)	7,77±1,78	6,19±1,49	0,000*
HOMA-IR	5±9,28	4,73±8,87	0,027*
ALP (U/L)	87,14±30,8	74,78±24,69	0,020*
GGT (U/L)	31,35±29,7	21,28±13,62	0,017*
TOTAL PROTEİN (g/L)	73,28±4,17	71,67±3,77	0,036*
ALBÜMİN (g/L)	44,82±3,4	43,67±2,8	0,054
SODYUM (Na) (mmol/L)	141,31±2,44	140,87±1,63	0,137
POTASYUM (K) (mmol/L)	4,62±0,43	4,4±0,3	0,005*
Klor (Cl) (mmol/L)	101,94±3,12	103,31±2,52	0,019*
Kalsiyum (Ca) (mg/dL)	9,46±0,52	9,1±0,39	0,000*
Fosfor (P) (mg/dL)	3,87±0,72	3,7±0,53	0,223
Magnezyum (Mg) (mg/dL)	1,94±0,19	2,02±0,18	0,002*
CRP (mg/dL)	3,83±2,86	2,48±2,45	0,003*
25-HİDROKSİ VİTAMİN D (ug/L)	20,98±9,02	16,49±5,29	0,009*
B12 (ng/L)	417,27±274,54	367,2±196,62	0,168
FOLİK ASİT (ug/L)	8,98±3,47	8,11±4,21	0,039*
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI	405,7±672,25	90,82±96,73	0,000*
SPOT İDRARDA ALBÜMİN/KREATİNİN ORANI	219,37±503,35	20,79±59,76	0,000**
MİNİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	24,64±4,01	26,89±2,31	0,003**
Düzeltilmiş Kalsiyum	9,07±0,51	8,80±0,31	0,000**

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; SD: Standart sapma)

Tablo 30'a göre, eşlik eden hastalık ile yaş, beden kitle endeksi, bel çevresi, sistolik KB, diyastolik KB, Tip 2 DM süresi, Soluble α -Klotho, BUN, kreatinin, eGFR, AKŞ, TKŞ, HbA1c, HOMA-IR, ALP, GGT, total protein, Potasyum, Klor, Düzeltilmiş kalsiyum, Kalsiyum, Magnezyum, CRP, 25-hidroksi vitamin D, folik asit, spot idrarda protein/kreatinin oranı, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, mini mental test (MMT) puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Diyabete eşlik eden hastalığı olmayanların yaş, BKİ, bel çevresi, Sistolik KB, Diyastolik KB, Tip 2 DM süresi, BUN, Kreatinin, AKŞ, TKŞ, HbA1c, HOMA-IR, ALP, GGT, Total protein, potasyum, kalsiyum, CRP, 25-Hidroksi vitamin D, Folik asit, Spot idrarda protein/kreatinin, Spot idrarda albumin/kreatinin oranı, düzeltilmiş kalsiyum değerleri daha düşük tespit edilmiştir. Buna göre, bu değerleri düşük olanlarda komorbid hastalıkların gelişme ihtimalinin daha az olduğu sonucuna varılabilir.

Diyabete eşlik eden hastalığı olmayanların Soluble α -Klotho, eGFR, Klor, Mg, MMT puanları daha yüksek tespit edilmiştir. Buna göre, diyabetin yanında komorbid hastalıkları olanlarda, bu değerler düşmektedir sonucuna varılabilir.

Yaş ve Tip 2 DM süresi ilerledikçe Diyabetin yanına eşlik eden hastalıklar eklenmektedir. Eşlik eden hastalıklarla birlikte hastaların kan şekerleri, tansiyon regülasyonları, böbrek fonksiyonları, proteinüri ve albuminüri dereceleri ve bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir sonucu çıkarılabilir.

Tablo 31. Diyabete Eşlik Eden Hastalıkların Alt Grupları ile Bazı Değişkenler

Değişkenler	HT	KAH	HL	MI	PERİFERİK ARTER HASTALIĞI	İNME	KOAH	DİĞER	P değeri
	Ortalama± SD	Ortalama± SD	Ortalama± SD	Ortalama± SD	Ortalama± SD	Ortalama± SD	Ortalama± SD	Ortalama± SD	
FGF-23 (pg/ml)	332,49±237,15	312,03±129,47	327,19±279,75	324,75±89,36	349,5±144,79	261±66,47	294,4±185,69	336,85±264,18	0,200
SOLUBLE ALFA- KLOTHO (ng/ml)	3,1±3,51	2,83±1,77	3,38±4,57	1,8±0,76	2,81±0,58	2,69±0,74	2,82±2,02	3,28±4,12	0,135
eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	70,78±22,67	68,56±24,1	75,07±23,22	63,5±30,43	71,34±19,92	90±1,42	72,2±20,19	74,42±23,51	0,063
HbA1c (%)	7,76±1,87	8,16±1,81	7,75±1,76	8,18±1,57	7,57±1,73	9,07±3,73	8,58±2,4	7,87±1,74	0,200
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	183,03±48,19	181,87±48,34	189,49±51,08	187,25±13	186,67±8,53	213,5±30,41	170,2±48,3	190,97±49,81	0,076
TRİGLİSERİD (mg/dl)	172,44±87,97	170,14±87,22	178,03±81,5	258±34,83	164,34±57,39	206±39,6	167,4±66,19	180,07±89,47	0,008*
LDL (mg/dl)	113,66±36,47	115,19±39,49	116,94±43,19	110,25±8,81	119,34±16,41	142±19,8	105,74±40,46	117,21±38,75	0,024*
HDL (mg/dl)	46,4±12,84	46,42±13,89	50,13±16,01	40±5,72	51,67±11,44	41,5±10,61	44,8±9,73	48,47±13,05	0,200
SPOT İDRARDA PROTEİN/KRE ATİNİN ORANI	471,26±742,74	468,4±552,95	401,72±856,34	1055,83±698,87	350,89±592,61	224,65±203,3	252,68±278,69	384,25±780,56	0,006*
SPOT İDRARDA ALBÜMİN/KR EATİNİN ORANI	263,28±559,02	285,73±434,14	250,51±696,69	729,73±616,06	203,02±443,88	4,8±0,57	109,04±141,2	235,97±635,87	0,012*
MİNİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	24,1±4,08	23,94±4,12	25,09±4,23	25±2,59	22,67±4,14	29±1,42	23,2±5,48	24,74±3,76	0,035*
TİP2 DİYABET SÜRESİ	126,57±94,34	147,91±99,26	108,86±90,36	159±143,12	124,5±135,36	138±161,22	137,67±83,37	105,06±77,38	0,142

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; SD: Standart sapma; HT: hipertansiyon; KAH: Koroner arter hastalığı; HL: Hiperlipidemi; MI: Myokard infarktüsü; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)

Tablo 31'e göre, eşlik eden hastalık alt grupları ile trigliserid, LDL, HDL, spot idrarda protein/kreatinin, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, MMT puanı ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Diğer değerlerde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Periferik arter hastalığı olanların, Trigliserid değeri en düşük, MI geçirenlerin Trigliserid değerleri en yüksek tespit edilmiştir. Tip 2 DM'li hastalarda Trigliserid yüksekliği MI riskini artırmaktadır yorumu yapılabilir.

KOAH'ı olanların LDL değeri en düşük, Periferik arter hastalığı olanların LDL'si en yüksek tespit edilmiştir. Diyabetik hastalarda LDL yüksekliği, periferik arter hastalığı gelişimini artırabilir yorumu yapılabilir.

MI geçirenlerin Spot idrarda protein/kreatinin oranı ve Spot idrarda albumin/kreatinin oranı en yüksek olarak tespit edilmiştir; bunu HT, KAH, HL izlemektedir. Spot idrarda protein/kreatinin ve albumin/kreatinin oranı en düşük olanlar, Periferik arter hastalığı olanlarda tespit edilmiştir. Buna göre, Tip 2 DM'li hastalarda albuminüri ve proteinüri, MI, HT, KAH, HL riskini artırmaktadır yorumu yapılabilir.

MMT puanı en düşük grup, periferik arter hastalığı olanlar olarak tespit edilmiştir.

Ayrıca Tip 2 DM'ye eşlik eden hastalıklar ile DRP arasında ilişkiye bakıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 32. Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki (Diyabetik Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grup)

Değişkenler	ANTI HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI		p değeri
	VAR	YOK	
Yaş	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	63,33±10,09	50,69±10,28	0,000*
SİSTOLİK KB (mmHg)	140,4±24,66	125,38±17,75	0,000*
DİYASTOLİK KB (mmHg)	77,77±10,12	76,38±9,65	0,427
TİP2 DİYABET SÜRESİ (T2 DM) SÜRESİ (AY)	129,33±93,7	80,46±64,5	0,002*
FGF-23 (pg/mL)	336,7±242,43	312,74±148,95	0,789
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/mL)	3,14±3,6	3,04±1,74	0,133
BUN (mg/dL)	21,43±12,99	12,29±3,19	0,000*
Kreatinin (mg/dL)	1,14±0,64	0,74±0,15	0,000*
eGFR (mL/dk/1,73 m ²)	69,57±23	89,43±5,58	0,000*
AKŞ (mg/dL)	140,91±54,6	127,86±51,8	0,015*
TKŞ (mg/dL)	169,82±88,11	145,66±62,9	0,010*
HbA1c (%)	7,71±1,76	7,03±1,89	0,000*
HDL (mg/dL)	45,53±11,96	52,18±17,12	0,018*
TOTAL PROTEİN (g/L)	73,72±4,04	71,82±4,03	0,003*
POTASYUM (K) (mmol/L)	4,64±0,44	4,47±0,34	0,0015*
DEMİR (µg/dL)	64,91±29,63	84,32±36,68	0,000*
TRANSFERRİN SATURASYONU (%)	18±8,52	23,85±10,97	0,001*
HGB (g/dL)	13,5±1,93	14,08±1,6	0,041*
HCT (%)	40,98±5,49	42,46±4,44	0,051
CRP (mg/dL)	3,99±2,8	2,91±2,76	0,002*
25-HİDROKSİ VİTAMİN D (ug/L)	21,37±9,48	18,08±6,6	0,030*
PARATHORMON (PTH) (ng/L)	52,57±36,78	37,76±12,07	0,023*
TAM İDRAR TETKİKİ (TİT) - DANSİTE	1018,69±7,9	1021,24±8,39	0,050*
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI	491,89±757,46	120,24±106,46	0,000*
SPOT İDRARDA ALBÜMİN/KREATİNİN ORANI	278,86±569,85	32,14±65,56	0,000*
24 SAATLİK İDRARDA MİKROALBÜMİNÜRİ	359,93±942,46	4,4±0	0,273
24 SAATLİK İDRARDA MİKRO TOTAL PROTEİN (mg/gün)	457,4±926,74	99,14±49	0,002*
24 SAATLİK İDRAR OSMOLALİTE (mosm/L)	399,49±211,34	549,88±171,52	0,044*
MİNİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	24,14±4,06	26,51±2,95	0,000*
Düzeltilmiş Kalsiyum	9,06±0,54	8,96±0,40	0,039*

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; SD: Standart sapma)

Tablo 32'ye göre, anti hipertansif ilaç kullanımı ile yaş, sistolik KB, Tip 2 DM süresi, BUN, kreatinin, düzeltilmiş kalsiyum, eGFR, AKŞ, TKŞ, HbA1c, HDL, total protein, potasyum, demir, transferrin saturasyonu, Hgb, CRP, 25-Hidroksi vitamin D, Parathormon, tam idrar tetkiki (TİT)-dansite, spot idrarda protein/kreatinin oranı, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda mikro total protein, 24 saatlik idrar osmolalite ve mini mental test (MMT) puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 33. Anti Hipertansif İlaç Kullanımı Olanların Alt Grupları ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki

(Diyabetik Hasta Grup)

Değişkenler	ANTI HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI OLANLARIN ALT GRUPLARI						p değeri
	YOK	ACEİ	ARB	ACEİ + BB	ARB + BB	DiĞER	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	50,69±10,28	62,81±8,71	62,91±10,42	64,12±11,82	62,28±10,77	65,94±10,55	0,000*
SİSTOLİK KB (mmHg)	125,38±17,75	137,91±24,71	142,7±25,46	154,45±35,79	137,73±20,4	132,6±18,46	0,002*
DIYASTOLİK KB (mmHg)	76,38±9,65	76,34±6,2	79,25±9,9	80,45±15,59	79,34±10,14	73,54±10,95	0,561
TİP2 DİYABET SÜRESİ (T2 DM) SÜRESİ (AY)	80,46±64,5	114,29±93,7	137,46±93,2	152±136,03	127,62±61,03	113,6±103,62	0,038*
FGF-23 (pg/mL)	312,74±148,95	323,1±153,83	386,49±366,57	349±158,88	315,73±149,09	274,67±88,82	0,893
SOLUBLE ALFA-KLOTİNO (ng/mL)	3,04±1,74	2,62±1,83	3,85±5,62	3,91±2,6	2,75±1,47	2,46±1,56	0,451
BUN (mg/dL)	12,29±3,19	18,44±8,42	20,13±11,32	16,93±3,85	22,72±14,21	29,34±20,2	0,000*
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,15	0,97±0,41	1,08±0,56	0,89±0,11	1,21±0,69	1,55±1,02	0,000*
eGFR (mL/dk/1,73 m²)	89,43±5,58	76,15±18,47	69,49±21,56	77,12±10,12	67±26,74	58,94±30,32	0,000*
AKŞ (mg/dL)	127,86±51,8	135,43±58,95	134,4±49,5	173,12±66,88	145,12±45,18	125,27±30,29	0,102
TKŞ (mg/dL)	145,66±62,9	152,24±73,97	175,4±112,81	201,78±88,7	165,06±59,04	154,07±51,73	0,094
HbA1c (%)	7,03±1,89	7,35±1,5	7,84±1,77	7,68±1,49	8,16±2,18	7,03±0,9	0,013*
TOTAL PROTEİN (g/L)	71,82±4,03	74,3±4,49	73,31±4,48	73,2±2,56	75,08±2,84	72,82±4,24	0,020*
FERRİTİN (ug/L)	76,74±70,68	68,89±60,38	90,65±87,65	106,6±144,58	61,55±72,94	85,16±76,69	0,753
DEMİR (ug/dL)	84,32±36,68	68,24±35,79	66,34±25,92	70,34±32,83	55±28,4	66,4±29,7	0,009*
DEMİR BAĞLAMA (ug/dL)	358,64±61,47	348,1±98,36	360,94±55,78	354,12±42,22	408,62±61,66	339,6±50,25	0,022*
TRANSFERRİN SATURASYONU (%)	23,85±10,97	18,61±10,1	18,88±7,93	19,12±7,98	13,78±7,74	19,6±8,34	0,005*
HGB (g/dL)	14,08±1,6	13,09±2,22	13,67±1,73	13,9±1,91	13,54±1,87	13,48±2,16	0,460
HCT (%)	42,46±4,44	39,81±5,45	41,77±5,6	41,05±6,14	41,32±4,9	40,7±6,07	0,434
CRP (mg/dL)	2,91±2,76	4,75±3,53	3,66±2,52	4,13±3,68	3,9±2,61	3,7±2	0,065
25-HİDROKSİ VİTAMİN D (ug/L)	18,08±6,6	20,57±6,81	22,93±10,12	18,86±11,36	21,27±10,76	21,43±9,07	0,215
B12 (ng/L)	375,24±179,39	346,77±99,14	447,6±372,79	485,56±225,77	463,89±377,57	437,74±283,48	0,459
FOLİK ASİT (ug/L)	8,6±3,59	8,91±2,58	9,93±4,6	7,82±2,71	7,88±2,41	8,24±4,08	0,433
PARATHORMON (PTH) (ng/L)	37,76±12,07	45,14±37,23	52,92±44,8	43,23±18,6	54,14±24,08	65,09±38,53	0,038*
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI	120,24±106,46	399,58±417,77	551,85±1031,65	566,92±766,93	319,07±363,27	605,44±802,91	0,000*
SPOT İDRARDA ALBÜMİN/KREATİNİN ORANI	32,14±65,56	216,61±331,26	309,5±770,5	388,66±664,13	162,6±254,62	327,75±560,95	0,000*
24 SAATLİK İDRARDA MİKRO TOTAL PROTEİN (mg/gün)	99,14±49	361,82±346,63	634,42±1597,87	509,84±417,38	244,1±173,66	443,93±569,84	0,044*
MINİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	26,51±2,95	24,62±3,62	23,4±4,36	23,12±4,49	25,78±3,66	23,67±4,1	0,001*

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok; SD: Standart sapma; ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; BB: Betablokör)

Tablo 33'e göre, Tip 2 DM tanısı olanlarda anti hipertansif ilaç kullanımı olanlar; anti hipertansif ilaç kullanımı olmayanlar, yalnızca anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) kullananlar, yalnızca anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) kullananlar, ACEi+Beta blokör (ACEi+BB) kullananlar, ARB+BB kullananlar olarak ilaçlara göre alt gruplara ayrıldı. Bu şekilde incelendiğinde yaş, sistolik KB, Tip 2 DM süresi, BUN, kreatinin, eGFR, HbA1C, total protein, demir, demir bağlama, transferrin saturasyonu, Parathormon, spot idrarda protein/kreatinin oranı, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda mikro total protein değerleri, mini mental test (MMT) puanı ile kullanılan anti hipertansif çeşidi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Anti hipertansif ilaç kullanmayanların yaş ortalaması, Sistolik KB, Tip 2 DM süresi, BUN, Kre, HbA1c, Total protein, PTH, Spot idrarda protein/kreatinin oranı, albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda MTP değerleri en düşük; eGFR, Demir, Transferrin saturasyonu, MMT puanları en yüksekti.

En düşük yaş ortalaması, anti hipertansif ilaç kullanmayanlarda olup, sadece ACEi, sadece ARB, ARB+BB kullananların yaş ortalaması birbirine benzerdi. En yüksek yaş ortalamasına sahip grup ACEi+BB ve diğer anti hipertansif ilaç kullananlar olarak tespit edildi.

En düşük Sistolik KB ortalaması anti hipertansif ilaç kullanmayanlarda olup, bunu diğer anti hipertansif ilaç kullananlar, ARB+BB kullananlar takip etmekteydi. En yüksek Sistolik KB olan grup ACEi+BB kullananlarda tespit edildi.

Tip 2 DM süresi en az anti hipertansif ilaç kullanmayanlarda olup, anti hipertansif ilaç kullananların arasında diğer grup anti hipertansif ilaç kullananlar ve sadece ACEi kullananlarda en azdı. Tip 2 DM süresi en fazla olanlar ARB+BB kullananlardı.

Bun, kreatinin değerleri en düşük anti hipertansif ilaç kullanmayanlarda olup, anti hipertansif ilaç kullananlarda sadece ACEi ve ACEi+BB kullananlarda en düşüktü. BUN ve Kreatinin değerlerinin en yüksek olduğu gruplar ise diğer grup anti hipertansif kullananlar ve ARB+BB kullananlardaydı.

Bu göre, BUN ve Kreatinin değerleri düşük olan hastalar, sadece ACEi ve ACEi+BB kullanmaktaydı sonucu çıkarılabilir.

eGFR değerinin en yüksek olduğu grup, anti hipertansif kullanmayanlar olup; anti hipertansif kullananlar arasında eGFR değeri en yüksek olanlar sadece ACEi kullananlar ve ACEi+BB kullananlardı. Bunları sadece ARB kullananlar ve ARB+BB kullananlar takip etmekteydi. eGFR en düşük, diğer grup anti hipertansif ilaç kullananlarda tespit edilmiştir.

Anti hipertansif ilaç kullanımı olanlardan sadece ACEi ve ACE+BB kullanımı olanların eGFR değerleri daha yüksek olup; bunu sadece ARB ve ARB+BB kullananlar takip etmekteydi.

Buna sonuçlara göre, eGFR'si yüksek olan hastalar çoğunlukla sadece ACEi veya ACEİ+BB kullanmaktaydı. Bu iki grup birbirine yakın yoğunlukta idi. eGFR'si yüksek olanlar ise daha çok ACEİ, ARB, BB veya bunların kombinasyonları dışında anti hipertansif ilaç kullanımı (diğer grup) ilaç kullanmaktaydı sonucu çıkarılabilir.

Yine bu sonuçlara göre, HbA1c değerinin en düşük olduğu grup, anti hipertansif ilaç kullanmayanlar olup; anti hipertansif ilaç kullanımı olanlar içinde en düşük HbA1c diğer grup anti hipertansif ilaç kullananlar ve sadece ACEi kullananlarda tespit edildi. HbA1c en yüksek, ARB+BB kullananlarda tespit edildi.

Spot idrarda protein/kreatinin, spot idrarda albumin/kreatinin, 24 saatlik idrarda MTP değerleri en düşük, anti hipertansif ilaç kullanmayanlarda olup; anti hipertansif ilaç kullanımı olanların içinde en düşük ARB+BB ve sadece ACEi kullananlarda tespit edildi. Spot idrarda protein/kreatinin oranı en yüksek, diğer grup anti hipertansif ilaç kullananlarda tespit edildi; bunu ACEi+BB kullananlar ve sadece ARB kullananlar takip etmekteydi.

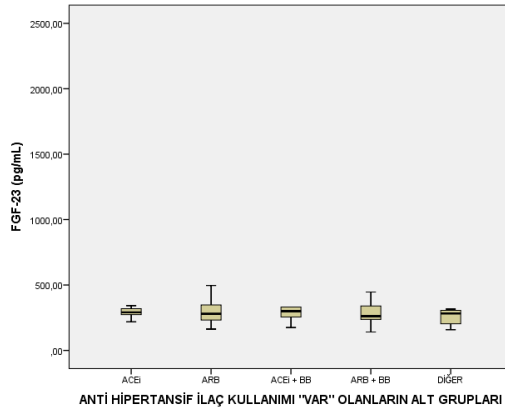
Spot idrarda albumin/kreatinin oranı en düşük, anti hipertansif ilaç kullanmayanlarda olup; anti hipertansif ilaç kullanımı olanlarda en düşük, ARB+BB ve sadece ACEi kullananlarda tespit edildi. Spot idrarda albumin/kreatinin oranı en yüksek, ACEİ+BB kullananlarda tespit edildi; bunu diğer grup anti hipertansif ilaç kullananlar ve sadece ARB kullananlar takip etmekteydi.

24 saatlik idrarda MTP en düşük, anti hipertansif ilaç kullanımı olmayanlarda olup; anti hipertansif ilaç kullananların içinde en düşük, ARB+BB kullananlar ve sadece ACEİ kullananlarda tespit edildi. 24 saatlik idrarda MTP en yüksek, sadece ARB kullananlarda tespit edildi; bunu ACEİ+BB ve diğer grup anti hipertansif ilaç kullanımı olanlar takip etmekteydi.

MMT puanı en yüksek, anti hipertansif ilaç kullanmayanlarda olup; anti hipertansif ilaç kullananların arasında en yüksek, ARB+BB kullananlarda tespit edildi; bunu sadece ACEi kullananlar takip etmekteydi. MMT puanı en düşük, ACEi+BB, diğer grup anti hipertansif ilaç ve sadece ARB kullananlarda tespit edildi.

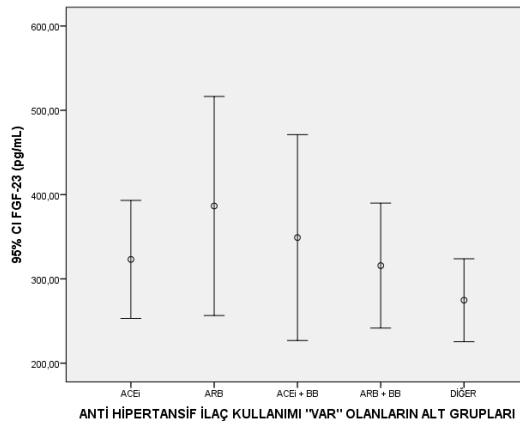
Tüm bu sonuçlara göre, “HbA1c’si en yüksek, proteinürisi ve albuminürisi en az olan, MMT puanı en yüksek olan kişiler, ARB+BB kullanımı olanlardır. Bunu sadece ACEİ kullanımı olan grup takip etmektedir.” sonucu çıkarılabilir.

Grafik 6. Hasta Grupta Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ve FGF-23 Arasındaki Durum-1



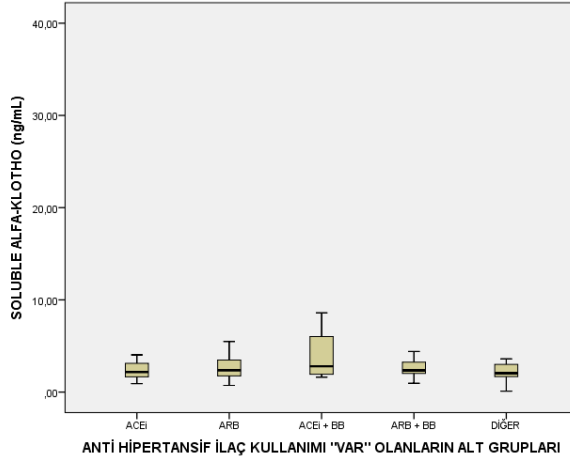
Grafik 6’ ya göre Anti hipertansif ilaç kullananlardan sadece ARB kullananların FGF-23 değerleri ortalamalarının daha yüksek olduğu yorumu yapılabilir.

Grafik 7. Hasta Grupta Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ve FGF-23 Arasındaki Durum-2



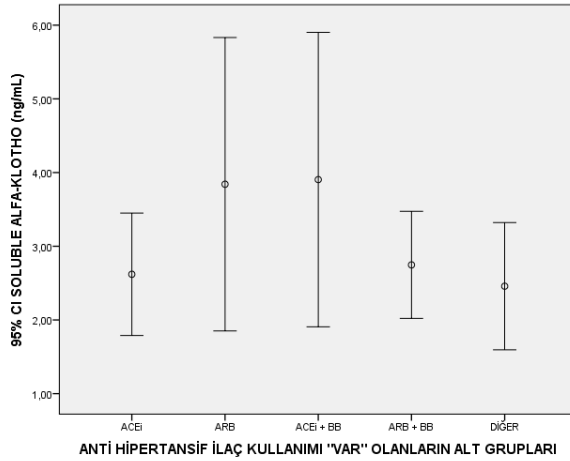
Grafik 7’ye göre, hasta gruptaki en yüksek FGF-23 değeri, yalnızca ARB kullananlarda olup, bunu ACEİ+BB kullanımı izlemektedir. Yalnızca ACEİ ve ARB+BB kullanımı olanlarda FGF-23 değerleri benzer, diğer grup antihipertansif kullanımı olanlarda FGF-23 değeri en düşük olarak bulunmuştur.

Grafik 8. Hasta Grupta Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ve Soluble α -Klotho Arasındaki Durum-1

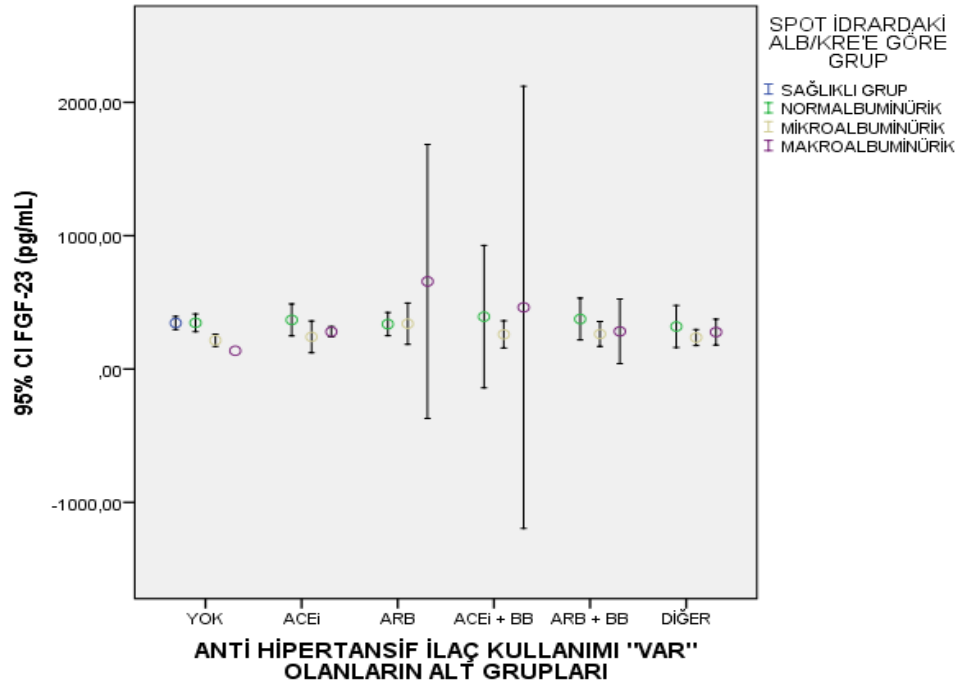


Grafik 8'e göre Anti hipertansif ilaç kullananlarda ACEi+BB kullananların Soluble α -Klotho değerleri ortalamalarının daha yüksek olduğu yorumu yapılabilir.

Grafik 9. Hasta Grupta Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ve Soluble α -Klotho Arasındaki Durum-2



Grafik 9' a göre, hasta gruptaki en yüksek Soluble α -Klotho değeri, ACEi+ARB ve yalnızca ARB kullananlarda tespit edilmiştir. Yalnızca ACEi ve ARB+BB kullananlarda daha düşüktür. En düşük Soluble α -Klotho seviyesi diğer grup antihipertansif kullananlarda tespit edilmiştir.

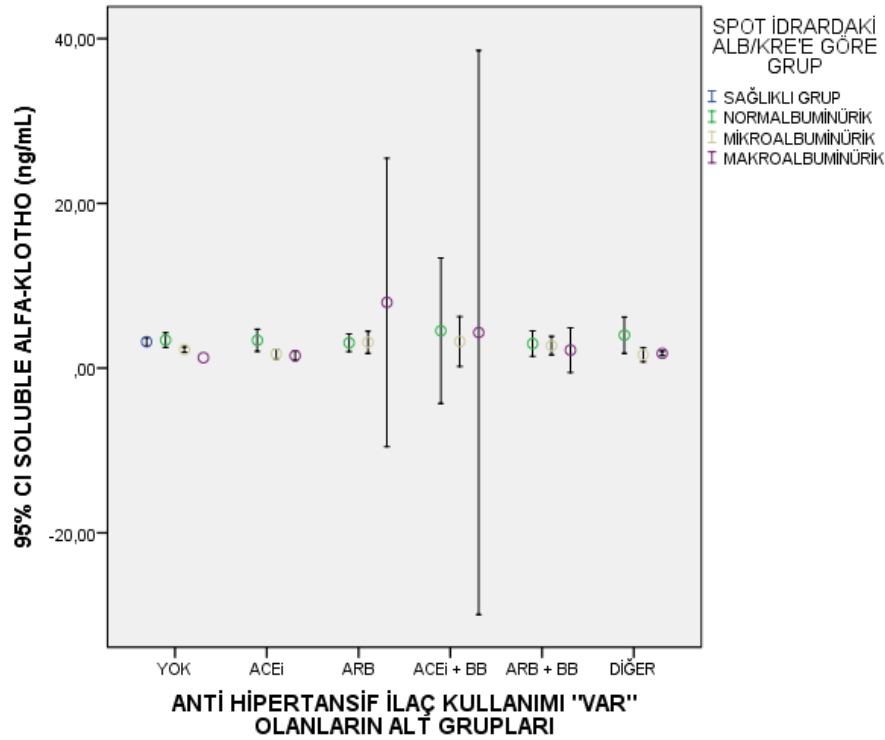
Grafik 10. Tüm Gruplarda FGF-23 Değerleri

Grafik 10'a göre, sağlıklı grubun tamamı anti hipertansif ilaç kullanmamakta, makroalbuminürik grubun tamamı ise herhangi bir anti hipertansif ilaç kullanmaktaydı.

Normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grupta anti hipertansif ilaç kullanımı FGF-23 düzeyini çok etkilememektedir. Makroalbuminürik grupta ise, FGF-23 düzeyleri yalnızca ARB kullananlarda en yüksek, ACEi+BB kullananlarda ve yalnızca ACEi, ARB+BB, diğer anti hipertansif ilaç kullanımı olanlarda daha düşüktü.

FGF-23 en yüksek ve en düşük değerlerin dağılımı, en geniş olarak makroalbuminürik grupta ACEi+BB kullanımı olanlarda görülmüştür, bunu makroalbuminürik grupta yalnızca ARB kullanımı olanlar izlemekteydi.

En düşük FGF-23 değeri mikroalbuminürik grupta, diğer grup ilaç kullananlarda ve yalnızca ACEi kullananlardaydı.

Grafik 11. Tüm Gruplarda Soluble α -Klotho

Grafik 11'e göre, Soluble α -Klotho değeri makroalbuminürik grupta yalnızca ARB kullanımı olanlarda en yüksek bulundu. Anti hipertansif ilaç kullanımı olmayanlar, yalnızca ACEi, ACEi+BB, ARB+BB, diğer grup anti hipertansif ilaç kullanımı olan içinde en yüksek Soluble α -Klotho değeri, normoalbuminürik gruptaydı.

Tüm gruplarda en düşük Soluble α -Klotho değeri, makroalbuminürik grupta yalnızca ACEi kullananlardaydı.

Tablo 34. Anti Hipertansif İlaç Kullanımı ile DRP Arasındaki İlişki

			ANTİ HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI		p değeri
			Var	Yok	
DİYABETİK RETİNOPATİ (DRP)	Var	N	22	6	0,021*
		% within DRP	78,6%	21,4%	
		% within ANTİ HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI	22,7%	8,7%	
	Yok	N	75	63	
		% within DRP	54,3%	45,7%	
		% within ANTİ HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI	77,3%	91,3%	

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok)

Tablo 34'e göre, DRP ile anti hipertansif ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre, anti hipertansif kullanımı olmayanların %91,3'ünün DRP'sinin olmadığı söylenebilir.

Tablo 35. Anti Hipertansif İlaç Kullanımı Olanların Alt Grupları ile DRP Arasındaki İlişki

			DİYABETİK RETİNOPATİ (DRP)		p değeri
			Var	Yok	
ANTI HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI OLANLARIN ALT GRUPLARI	YOK	N	6	63	0,021*
		% within ANTI HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI	8,7%	91,3%	
		% within DRP	22,2%	45,7%	
	ACEi	N	2	19	
		% within ANTI HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI	9,5%	90,5%	
		% within DRP	7,4%	13,8%	
	ARB	N	11	22	
		% within ANTI HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI	33,3%	66,7%	
		% within DRP	40,7%	15,9%	
	ACEi + BB	N	3	6	
		% within ANTI HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI	33,3%	66,7%	
		% within DRP	11,1%	4,3%	
	ARB + BB	N	2	16	
		% within ANTI HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI	11,1%	88,9%	
		% within DRP	7,4%	11,6%	
	DİĞER	N	3	12	
		% within ANTI HİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI	20,0%	80,0%	
		% within DRP	11,1%	8,7%	

(*: $p<0,05$: Anlamlı farklılık var; $p>0,05$: Anlamlı farklılık yok)

Tablo 35'e göre, anti hipertansif ilaç kullanımı olanların alt grupları ile DRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Buna göre, anti hipertansif ilaç olarak sadece ACEi kullananların %90,5'inin DRP'sinin olmadığı söylenebilir.

Tablo 36. Anti Hiperlipidemik İlaç Kullanımı ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki

Değişkenler	ANTI HİPERLİPİDEMİK İLAÇ KULLANIMI		p değeri
	Var	Yok	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	60,87±10,12	56,14±12,71	0,021*
TİP2 DİYABET SÜRESİ (T2 DM) SÜRESİ (AY)	130,83±90,44	98±83,68	0,015*
FGF-23 (pg/mL)	340,28±263,22	317,34±160,88	0,991
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/mL)	3,4±4,13	2,9±1,75	0,953
Kreatinin (mg/dL)	1,11±0,68	0,87±0,38	0,010*
eGFR (mL/dk/1,73 m ²)	72,14±23,6	81,77±16,91	0,006*
AKŞ (mg/dL)	145,48±50,28	128,56±55,12	0,001*
TKŞ (mg/dL)	172,53±86,98	150,92±72,66	0,004*
HbA1c (%)	8±1,82	7,03±1,75	0,000*
TOTAL KOLESTEROL (mg/dL)	175,33±43,71	190,65±45,01	0,026*
TRİGLİSERİD (mg/dL)	182,02±89,74	161,16±79,43	0,206
LDL (mg/dL)	108,03±35,55	120,72±34,7	0,013*
HDL (mg/dL)	46,03±11,75	49,86±16,25	0,342
ALBÜMİN (g/L)	45,32±3,22	44,05±3,28	0,013*
POTASYUM (K) (mmol/L)	4,67±0,45	4,51±0,36	0,023*
SPOT İDRARDA ALBÜMİN/KREATİNİN ORANI	250,77±614,29	124,64±287,17	0,018*
24 SAATLİK İDRARDA MİKRO TOTAL PROTEİN (mg/gün)	555,07±1131,25	202,1±249,21	0,006*
24 SAATLİK İDRAR OSMOLALİTE (mosm/L)	353,16±127,75	506,41±238,01	0,032*
MİNİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	24,87±4,18	25,3±3,55	0,675

(*:p<0,05: Anlamlı farklılık var; p>0,05: Anlamlı farklılık yok)

Tablo 36'ya göre, anti hiperlipidemik ilaç kullanımı ile yaş, Tip 2 DM süresi, kreatinin, eGFR, AKŞ, TKŞ, HbA1c, total kolesterol, LDL, albumin, potasyum, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda mikro total protein, 24 saatlik idrar osmolalite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Buna göre, anti hiperlipidemik ilaç kullananların yaşı daha büyük, Tip 2 DM süresi, kreatinin, AKŞ, TKŞ, HbA1c, Albümin, potasyum, Spot idrarda albumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda MTP değerleri daha fazla; eGFR, Total kolesterol, LDL, 24 saatlik idrarda osmolalite değerleri daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Tablo 37. Sigara İçme Durumu ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki
(Sağlıklı Kontrol Grubu ve Diyabetik Hasta Grup)

Değişkenler	Sigara İçme Durumu			p değeri
	Hiç içmedi	Bıraktı	İçmeye Devam Ediyor	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	59,23±12,28	61,46±9,23	51,2±11,49	0,000*
Kilo (kg)	78,99±17,69	87,3±13,62	80,73±11,28	0,002*
Boy (cm)	160,31±6,67	167,37±9,05	167,84±7,05	0,000*
Boy (m)	1,61±0,07	1,68±0,1	1,68±0,08	0,000*
Kalça Çevresi (cm)	111,87±13,1	107,64±12,02	103,84±12,47	0,005*
SİSTOLİK KB (mmHg)	133,33±24,54	135,44±23,57	134,56±19,77	0,756
DIYASTOLİK KB (mmHg)	75,8±9,62	78,96±9,53	78,37±10,83	0,121
NABIZ atım/dk	79,2±8,67	79±9,04	83,42±10,93	0,111
TİP2 DİYABET SÜRESİ (T2 DM) SÜRESİ (AY)	122,45±91,24	101,86±86,7	107,67±82,29	0,467
FGF-23 (pg/mL)	322,57±232,01	347,21±195,3	311,67±163,01	0,629
SOLUBLE ALFA-KLOTHO (ng/mL)	3,13±3,64	3,33±2,35	2,74±1,49	0,655
BUN (mg/dL)	16,94±11,64	20,32±11,82	16±8,09	0,014*
Kreatinin (mg/dL)	0,9±0,54	1,13±0,57	0,94±0,45	0,000*
eGFR (mL/dk/1,73 m ²)	78,33±20,3	74,03±21,22	81,25±19,5	0,009*
HOMA-IR	5,07±11,23	5,99±8,18	3,34±1,91	0,050*
LDL (mg/dL)	116,68±35,61	105,5±31,12	125±38,08	0,031*
HDL (mg/dL)	51,03±13,82	46,6±15,81	43,84±14,12	0,005*
GGT (U/L)	27,34±28,56	26,66±13,79	36,59±35,09	0,043*
TOTAL PROTEİN (g/L)	72,82±4,07	74,13±3,71	71,74±4,48	0,021*
Magnezyum (Mg) (mg/dL)	1,92±0,19	2±0,19	1,96±0,21	0,046*
FERRİTİN (ug/L)	64,58±66,96	101,73±92,52	86,06±80,65	0,020*
DEMİR (ug/dL)	66,26±29,28	84,98±34,32	74,37±40,4	0,008*
TRANSFERRİN SATURASYONU (%)	18,45±8,71	23,41±9,62	21,53±12,33	0,011*
HGB (g/dL)	13,34±1,53	14,45±1,71	13,81±2,28	0,003*
HCT (%)	40,45±4,3	43,5±5,21	42±6,1	0,005*
CRP (mg/dL)	3,4±2,54	3,58±2,81	3,81±3,47	0,945
TAM İDRAR TETKİKİ (TİT) -DANSİTE	1017,71±7,64	1022,12±7,1	1021,7±9,5	0,004*
SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN ORANI	354,39±557,18	310,09±455,47	330,24±862,75	0,485
SPOT İDRARDA ALBUMİN/KREATİNİN ORANI	167,38±354,77	177,08±386,72	196,68±692,19	0,929
MİNİ MENTAL TEST (MMT) PUANI	24,35±4,09	25,16±3,57	26,92±2,74	0,003*
Düzeltilmiş Kalsiyum	9,10±0,49	8,89±0,53	8,97±0,39	0,040*

(*:p<0,05: Anlamli farklılık var; p>0,05: Anlamli farklılık yok; SD: Standar sapma)

Tablo 37'ye göre, sigara içme durumu ile yaş, kilo, boy, kalça çevresi, BUN, Kreatinin, eGFR, Düzeltilmiş Kalsiyum, HOMA-IR, LDL, HDL, GGT, total protein, magnezyum, ferritin, demir, transferrin saturasyonu, Hgb, HCT, tam idrar tetkiki (TİT) –dansite değerleri, mini mental test (MMT) puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Hiç sigara içmeyenlerin kilo, kreatinin, Mg, ferritin, demir, Transferrin saturasyonu, Hgb, HCT, TİT Dansite değerlerinin, MMT puanlarının en düşük; kalça çevresi ve düzeltilmiş Ca değerlerinin en yüksek olduğu tespit edildi.

Sigara içmeye devam edenlerin yaş, kalça çevresi, BUN, HOMA-IR, HDL, Total protein değerlerinin en düşük; eGFR, LDL, GGT değerlerinin, MMT puanı en yüksek olduğu tespit edilmiştir.

MMT puanı değerlendirildiğinde, sigara içme durumuna göre ayrılıp ikişerli karşılaştırıldıklarında sigara içmeye devam edenlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak MMT puanı daha yüksekti ($p<0,05$). Sigara içmeye devam etmenin, MMT puanını yani kognitif fonksiyonları artırabileceği sonucu çıkarılabilir.

eGFR değeri, sigara içme durumuna göre ayrılıp ikişerli karşılaştırıldıklarında, sigara içmeyenlerde ve hiç sigara içmeyenlerde benzerken; hiç sigara içmeyenlerde, sigarayı bırakanlarda anlamlı olarak daha yüksekti.

HDL değerleri, sigara içme durumuna göre ayrılıp ikişerli karşılaştırıldıklarında, hiç sigara içmeyenlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne Haziran 2023 ve Şubat 2024 tarihleri arasında başvuran, diyabet dahil bilinen kronik hastalığı olmayan 23 sağlıklı birey, Tip 2 DM tanılı 143 hasta olmak üzere 166 dahil edildi. Tip 2 DM'li bireyler, kendi içinde spot idrardaki albümin/kreatinin derecelerine göre 3 gruba ayrılmıştır: Normoalbuminürik (UACR: <30 mg/gün), mikroalbuminürik (UACR: 30-300 mg/gün), makroalbuminürik (UACR: >300 mg/gün).

Diyabetes Mellitus (DM), periferik sinir sistemi, böbrekler, gözler, beyin dahil olmak üzere vücudun çeşitli organlarında komplikasyonlara neden olabilen metabolik hastalıktır (146). DM ve demans, yaşlanan toplumlarda en büyük halk sağlığı sorunlarından (147). Dünyada 463 milyon yetişkin diyabet hastası vardır ve bunların 374 milyonu da prediyabet hastasıdır; aynı zamanda 2015 verilerine göre 50 milyon kişinin demansla yaşadığı tahmin edilmektedir (148). Genellikle demansın prodromal evresi olan bilişsel bozukluğun, 65 yaş ve üzeri kişilerin %20'sini etkilediği ve bu vakaların yaklaşık üçte birinin 5 yıl içinde demansa ilerleyeceği tahmin edilmektedir (149). Diyabet, demans için riski neredeyse iki katına çıkaran önemli bir risk faktörüdür (150). ABD'deki büyük bir gazi kayıtlarından elde edilen veriler, diyabetli bireyler arasında demans ve bilişsel bozukluk prevalansının toplam olarak 65-74 yaşları arasındakiler için %13,1 ve 75 yaş ve üzeri olanlar için %24,2 olduğunu göstermiştir (151).

Demans, tanımı gereği günlük yaşam aktivitelerini etkileyen, birden fazla bilişsel alanda nesnel bozulmayla birlikte, bilişsel işlev bozukluğunun farklı aşamaları arasında en şiddetli olanıdır. Bugüne kadar yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu Tip 2 DM ve demansa odaklanmıştır ve risk artışı tahminlerine göre %50 ila %100 arasında olduğu düşünülmektedir (152).

2016 yılında yapılan bir araştırmada, 2,3 milyondan fazla kişiden oluşan 14 çalışmanın birleştirilmiş verileri analiz edilmiş (152). Bu çalışmada 100.000'den fazla demans vakasını analiz edilmiş ve tüm nedenlere bağlı demans riskinde %60 oranında artış olduğunu bulmuştur. Çoğunlukla klinik olarak teşhis edilen ve Alzheimer hastalığı olarak tanımlanan “vasküler olmayan demans” ile sınırlandırıldığında, risk

artışı %50 olarak bulunmuş. İlginç bir şekilde, diyabetin vasküler demans üzerindeki risk artışının büyüklüğü, kadınlarda erkeklere göre %18 daha fazla görülmüş; ancak bunun diyabetin demans riski üzerindeki etkisinde gerçek bir cinsiyet farklılığını mı yansıttığı yoksa bunun doğal seleksiyon mu olduğu açıklanamamış (152).

Bir meta-analiz olarak, Tip 2 DM'li 393 bireyi kapsayan ve bu gruptaki hastalarda hafif bilişsel bozukluk (MCI) riskinin %20 oranında arttığını gösteren çalışma yayımlandı (153). Araştırma aynı zamanda Tip 2 DM'nin hafif bilişsel bozukluktan demansa dönüşüm oranını daha da artırdığını ve muhtemelen bu süreci hızlandığını da göstermektedir (153). Tip 1 DM'lilere karşı Tip 2 DM'li bireylerin yaşam beklentisinin kısalması, diyabetin başlangıç yaşının daha erken olması ve akut hipoglisemi ve mikrovasküler komplikasyonlara daha fazla maruz kalma göz önüne alındığında, MCI'dan demansa kadar olan sürenin diyabetin tipine göre değişebilmesi olasıdır (154).

Tip 2 DM'nin MCI'dan Alzheimer Hastalığı'na dönüşümünü destekleyebileceğini açıklayan bazı nedenler şunlardır: Tip 2 DM, obezite, HT, inflamasyon, dislipidemi, hipotalamo-hipofiz-adrenokortikal eksen ile ilişkilidir ve bunların hepsinin beyni olumsuz etkilediği gösterilmiştir (155).

DM'de bilişsel işlev bozukluklarının sebebi henüz net olarak bilinmese de hem hipogliseminin hem de hipergliseminin bilişsel işlev bozukluklarına sebep olduğu bilinmektedir (156). Tip 2 DM'nin ana bileşeni olan insülin direnci, beyinde Abeta (beta-amiloid) oluşumunu artırarak Alzheimer Hastalığı (AH) için de risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (157). Tip 2 DM beyinde insülin direncine, oksidatif strese ve bilişsel bozukluğa neden olur. Ayrıca kronik hiperglisemi, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları, diyabet süresi, vasküler risk faktörleri (örneğin hipertansiyon, obezite), APOE-e4 (Apolipoprotein E) olmadan beyin insülin eksikliği ve insülin direnci (Tip 3 DM) gibi sebepler de DM'de bilişsel işlev bozukluğunun sebepleri arasında sayılabilir (136). Özellikle APOE-e4 aleli olmayan sporadik Alzheimer'lı hastalarda, Alzheimer Hastalığı'nın, insülin eksikliği ve insülin direncinin bir kombinasyonu ile birlikte seçici olarak beyni etkileyen bir diyabet tipi; "Tip 3 diyabet" olarak adlandırılabilceğini iddia eden çalışmalar vardır (158). Beyindeki insülin reseptör ekspresyonunun ve fonksiyonunun deneysel olarak

tükenmesi veya baskılanması, bilişsel işlev bozukluğuna ve AH'da gözlenen moleküler ve biyokimyasal anormalliklere neden olmaktadır (159).

Enflamasyonun da demans ile diyabet ve kalp hastalıkları gibi vasküler bozukluklar arasında bağlantı kurduğu ileri sürülmüştür (160).

Son çalışmalarla birlikte, insülin direncinin DM'li hastalarda bilişsel gerilemenin bir mekanizması olduğu düşünülmekte. Aslında tarihsel olarak beynin insülininden bağımsız bir organ olduğuna inanılıyordu. Ancak son araştırmalar bu kavramı sorguluyor. İnsülin direncinin AH'nın patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini gösteren giderek artan kanıtlar vardır. Glikoz beynin ana yakıtı olduğundan, glikoz alımı ve kullanımındaki eksiklik nedeniyle beyin aç kalır. İnsülin beyindeki glikoz alımını ve kullanımını, metabolizmayı, hafızayı ve bilişi uyarır. İnsülin direnci/eksikliği, glikoz metabolizmasında bozulmalara neden olur ve beynin enerji dengesini bozar, dolayısıyla oksidatif stresi, reaktif oksijen türlerinin üretimini, deoksiribonükleik asit hasarını ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu artırır; bunların tümü pro-apoptoz, proinflamatuvar, ve pro-amiloid-beta (A β) basamaklarıdır (161).

DM hastalarında bilişsel seviyedeki azalmanın, günlük yaşam aktiviteleri üzerine önemli etkileri olmaktadır. Diyabetin yönetiminde, büyük ölçüde hastanın katılımıyla birlikte, birçok kişisel bakım görevinin günlük olarak yerine getirilmesinin önemi vardır. Bunlar arasında kan şekerinin izlenmesi, kendi kendine kan şekeri takibi (SMBG) yapabilmek, akut komplikasyonları tanıyabilmek ve acil servise gitme gerekliliğini değerlendirebilmek, sağlıklı yemekler yemek, fiziksel aktivitede bulunmak, ilaçları talimatlara uygun olarak almak, hipoglisemiye tanımak ve yönetmek, ayak ve diş bakımı da dahil olmak üzere uygun kişisel hijyenin sağlanması; tıbbi randevulara katılmak sayılabilir (162). Farmakolojik tedavi, özellikle insüline ihtiyaç duyulduğunda karmaşık olabilir. Sosyal, fiziksel ve zihinsel sağlık sorunları öz bakımı engelleyebilir ve artan diyabet komplikasyonları ve bunlar düşük yaşam kalitesine sebep olabilir (163). Diyabetin öz yönetiminin planlanması hem hasta hem de hastanın bakımıyla dolaylı olarak ilgilenen kişiler için önem arz etmektedir.

Diyabetli hastalarda bilişsel işlev bozukluğunun üç aşamalı bir sınıflandırması önerilmiştir (164). İlk aşamada, bilişte normal bilişsel yaşlanmayı temsil edebilecek

hafif, ince değişiklikler vardır. Bu eksikliklerin, oral ilaçlarla tedavi edilen Tip 2 DM’li yetişkinlerde günlük yaşam aktivitelerini veya diyabetin öz yönetimini önemli ölçüde etkilemesi pek olası değildir; ancak karmaşık insülin rejimlerine ihtiyaç duyan hastalar (örneğin Tip 1 DM’liler ya da insülin tedavisi alan ileri Tip 2 DM’liler) için zorluklara neden olabilirler. Bu aşama tüm yaş gruplarında görülür ve muhtemelen yalnızca nöropsikolojik değerlendirmeyele tespit edilebilir. Birinci aşamadaki hastaların önemli kişisel yönetim görevlerini yerine getirme yetenekleri periyodik olarak değerlendirilmelidir. İkinci aşama, hafif ila orta dereceli bilişsel bozukluktur; burada yapılan testler, bir veya daha fazla alanda demans kriterlerini karşılamayan bilişsel bozulmayı gösterir ve günlük yaşam aktivitelerinde yalnızca hafif bozulmayı içerir. Bu aşama en sık 60 yaş üstü hastalarda görülür ve diyabetin öz yönetimini etkileyebilir. Demans (üçüncü aşama) öncelikle 60 yaşın üzerindeki kişilerde görülür, genellikle zamanla ilerler ve iki veya daha fazla bilişsel alanda bilişsel bozukluk ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmayı içerir. Yönetimsel işlevlerdeki (yani akıl yürütme, planlama ve problem çözme) azalma, talimatları anlayamama veya hatırlayamama ile sonuçlanarak diyabet öz yönetiminin zayıf olmasına yol açar (164).

Diyabetli kişilerde öncelikle hangi hastaları demans açısından tarayacağımızı belirlemek gerekmektedir. Kısa testlerin bile tamamlanması genellikle 10 dakikadan fazla sürerken (146,147) bunu tüm diyabetli insanlar için uygulamak yoğun iş yüküne sebep olabilir. Bu sebeple kılavuzlar, öncelikle 60-65 yaş ve üzeri yaşlı kişilerin değerlendirilmesini tavsiye etmektedir (165).

Diğer bir konu hangi testin kullanılacağıdır. Bilişsel fonksiyonlar ve demans değerlendirmesi için çeşitli testler bulunmaktadır. Kılavuzlar, Standardize Mini Mental Durum Testi (SMMSE), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA), Adenbroke Bilişsel Muayene Testi (ACE-III) gibi doğrulanmış testleri önermektedir (165). Bunun yanında depresyon da demans gelişimine etki edebileceğinden; çeşitli depresyon ölçekleri de vardır.

ADA kılavuzları, DM’lilerde demans taramasını yıllık olarak önermektedir (166) ve demans taramasında testleri pozitif çıkan hastalara uygun ileri değerlendirme testleri de yapılmalıdır (167).

Çok sayıda çalışma, Tip 2 DM'li hastaların Alzheimer hastalığı riskinin arttığını göstermiştir (168–172). Bruce ve arkadaşlarına göre, Tip 2 DM'li yaşlı hastaların %17,5'i günlük yaşam aktivitelerinde orta ila ciddi düzeyde eksiklikler göstermektedir (173). Yapılan bir sistematik bir derlemede, Tip 2 DM'li hastalarda yaygın olarak bildirilen bilişsel işlev bozukluklarının bellek, psikomotor hız, yürütücü işlev, işlem hızı, karmaşık motor işlev, sözel akıcılık ve dikkatle ilişkili olduğu gösterilmiştir (156).

Çalışmalar, bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların Mini Mental Durum Muayenesi ve uzun süreli hafıza puanlarının kontrol gruba göre daha düşük olduğunu (174), sözel akıcılığın azaldığını (175) ve Alzheimer demansının (170) ve vasküler demansın daha kötü olduğunu göstermiştir (169). Ancak tüm çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir.

DM'li hastaların tromboz riski 2-6 kat daha fazla olması (176,177) ve bu hastalarda beyinde kılcal bazal membranların kalınlaşması da (diyabetik mikroangiopati bulgusu) bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunur (178).

Li ve arkadaşlarının yaptığı 525 katılımcıyla yapılan bir çalışmada bilişsel fonksiyonların ölçülmesi için SMMSE ve MoCA testleri kullanılmış. Bunun yanında Geriatrik Depresyon Ölçeği de kullanılmış. Bu çalışmanın sonucunda, hafif bilişsel bozulmanın Alzheimer Hastalığı'na doğru ilerlemesinde, yaş ve eğitim gibi olası risk faktörleri düzenlendikten sonra, Tip 2 DM'nin bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmış. Ancak normal nüfus üzerinde aynı etki görülememiş (179).

Leibson ve arkadaşlarının yaptığı 9 yıllık bir kohort çalışmasında da Tip 2 DM'li bireylerde Alzheimer Hastalığı gelişme riskinin, diyabetli olmayanlara göre %65 daha fazla olduğu sonucuna varılmış (171).

Roy ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre, erişkinlerde Tip 2 DM'nin bilişsel işlev ve kontrolüne etkisi açısından bilişsel işlev bozukluklarının görülme sıklığı %19,5 olarak bulunmuş (180).

Varghese ve arkadaşlarının, üçüncü basamak bir bakım merkezinde yaptıkları kesitsel analitik çalışmaya 41-60 yaş arası 400 diyabetli ve 400 diyabetik olmayan; toplamda 800 kişi dahil edilmiş. Yaşlılık demansını ortadan kaldırmak için çalışmaya sadece okur yazarlar dahil edilmiş. Bilişsel fonksiyonları ACE-III testi ile

değerlendirilmiş. Bilişsel bozukluk, diyabetli hastalarda %63,8 iken, diyabetik olmayanlarda bu oran %10,8 olarak bulunmuş (181).

Hayvan modellerinde kan şekeri seviyelerindeki artış izlenmiş ve hücre dışı aspartat seviyelerinin artmasına, alkalemiye ve sinir hasarıyla birlikte sinir nekrozuna yol açarak, düz bir elektroensefalografi (EEG) elde edilmesine sebep olduğu görülmüş (182).

14 çalışmanın yakın zamanda birleştirilmiş bir analizi, Asya, Avrupa ve Amerika'daki 2,3 milyon kişiden ve 100.000'den fazla demans vakasından elde edilen verileri incelemiş ve diyabetin kadınlarda %60 artan demans riski ve %18 aşırı risk ile ilişkili olduğunu bulmuştur (183).

Diyabet ile bilişsel bozukluk arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (184–190). Ayrıca, prediyabeti bilişsel işlev ve beyin bütünlüğündeki değişikliklerle ilişkilendiren kanıtlar olmasına rağmen (191,192), az sayıda çalışma, prediyabetin bilişsel bozulma ile ilişkisini ele almış ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (185,193).

Bizim çalışmamızda, 23'ü diyabet dahil hiçbir kronik hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu ve 143'ü bilinen Tip 2 DM tanılı bireyleri aldık. Tip 2 DM tanılı bireyler, spot idrardaki albümin/kreatinin oranlarına göre kendi içinde “Normoalbuminürik (UACR<30 mg/gün)”, “Mikroalbuminürik (UACR: 30-300 mg/gün)” ve “Makroalbuminürik (UACR>300 mg/gün)” olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışmamıza katılan bireylerin psikiyatrik bir hastalığı olmamasına, herhangi bir D vitamini ya da fosfor mekanizmasıyla ilgili preparat kullanmamasına dikkat edildi. Katılımcıların bilişsel seviyelerini ölçmek için her birine Standardize Mini Mental Test uygulandı. Sağlıklı kontrol grubunun ortalama MMT puanı, diyabetli hasta gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diyabetin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu tespit eden çalışmalar ile benzer sonuçlar elde etmiş olduk.

Varghese ve arkadaşlarının çalışmasında, 51-60 yaş arasındakiler, 41-50 yaş grubuna göre daha çok bilişsel bozulma seviyesine sahipti (181).

Bizim çalışmamıza katılan tüm bireyler incelendiğinde, yaş ilerledikçe MMT puanları azalmaya başlamaktaydı. İleri yaş bireylerin kognitif fonksiyonlarında azalma

tespit ettik. Boyu daha kısa olanların MMT puanlarını da daha düşük tespit ettik. MMT puanına göre gruplara ayrıldığında sırasıyla boy ortalamaları; “normal” grupta $165,02 \pm 7,8$ cm, “hafif demans” grubunda $161,2 \pm 8,93$ cm, “ağır demans” grubunda $160 \pm 7,56$ cm olarak tespit ettik.

Hipergliseminin aracılık ettiği ileri glikozile son ürün üretimi ve oksidatif stresler, nöronlara ve damar endoteline zarar vererek bilişsel işlev bozukluğuna yol açabilen faktörler olarak gösterilmektedir (194).

Hiperglisemi, miyelin kılıfı doğrudan bozarak, sinyal işleme işlev bozukluğuna ve nöron ölümüne yol açabilir; beyinde mikro ve makrovasküler değişikliklere neden olarak da dolaylı yoldan sinir fonksiyonunu bozarak bilişsel bozukluk ve demans başlangıç eşiğini düşürebilir (152).

Yoğun glisemik tedavide daha sık görülen hipogliseminin uzun süreli biliş bozukluğuyla bağlantılı olduğu görülmüştür (195,196). Bu sebeple, diyabet hastalarında ilaçları reçete edilirken, bilişsel bozulmanın dikkate alınması önerilmektedir (197). ADA'nın 2016 kılavuzları bilişsel bozuklukla ilgili spesifik öneriler sunmakta ve özellikle bilişsel yetisi sağlam olan yaşlı yetişkinler için $<7,5$, hafif-orta düzeyde bilişsel bozukluğu olan kişiler için $<8,0$ ve orta ile şiddetli bilişsel bozukluğu olan kişiler için $<8,5$ 'lik bir HbA1c hedefi önermektedir (198). Yine de sadece HbA1c hedeflerini yüksek tutmak, hipoglisemiden korumak için tek yol değildir (198).

Konuyu daha da endişe verici hale getiren ise diyabeti olmayan ve ortalama glikoz düzeyi daha yüksek olan bireylerin de demans açısından önemli bir risk taşıdığının tespit eden çalışmalar vardır (199).

Tip 2 DM'de agresif glukoz yönetiminin yararları tam olarak aydınlatılamamıştır (200,201). Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme Eylemi çalışmasının, agresif glikoz düşürücü tedavinin, hastaların 40 aylık takibinde sadece bilişsel işlevler üzerinde değil, aynı zamanda toplam beyin hacmi üzerinde de olumlu etkileri olmadığını bildirmiştir (202).

Dove ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İsveç Ulusal Araştırma verilerine dayanarak; Parkinson Hastalığı, Tip 1 DM ve Şizofreni hastaları hariç tutularak, 2522

demanssız katılımcı 12 yıl boyunca izlenmiş. Diyabet hastaları iyi kontrollü ($HbA1c < \%7,5$) ve kötü kontrollü ($HbA1c \geq \%7,5$) olarak ikiye ayrılmış. Diyabetsiz katılımcılar arasında prediyabet, $HbA1c$ $\%5,7$ ila $\%6,4$ olarak tanımlanmış ve normoglisemi $HbA1c < \%5,7$ olarak tanımlanmış. Çalışmanın sonucunda, kötü kontrol edilen diyabetin ($HbA1c \geq \%7,5$), bilişsel bozukluk riskini iki kat ve demansa ilerleme riskini üç kat artırdığını vurgulamıştır. Bu çalışmada demans tanısı, Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı- 4 (DMS-4) kriterlerine göre koyulmuş. Diyabetin kendisi anlamlı derecede artan demans riskiyle ilişkili olmasa da, kötü kontrol edilen diyabet, bilişsel bozukluk riskini iki kat ve ilerleme riskini üç kat artırdığı gözlenmiştir. Demans ve diyabet, eşlik eden KAH veya yüksek düzeyde sistemik inflamasyonla birleştirildiğinde olumsuz bilişsel sonuçlarla ilişkilendirilmiş (147).

Başka bir çalışmada yine diyabetli ve $HbA1c \geq \%7,0$ olan yaşlı kişilerde kognitif bozukluk görülme riskinin $\%38$ arttığını bildirmiştir; ancak daha düşük $HbA1c$ düzeyleri olanlarda bu durum söz konusu değildi (203).

Yaklaşık 2.000 menopoz sonrası kadında yapılan bir çalışmada, $HbA1c \geq \%7,0$ olanlarda hafif bilişsel bozukluk gelişme riskinin dört kat arttığı görülmüş (204).

Rapp ve arkadaşlarının yaptığı “Diyabette Sağlık Eylemi” (Look AHEAD) çalışmasına, 2001 ve 2004 yılları arasında 5145 gönüllü katılmış ve kişiler 10-13 yıl boyunca izlenmiş. Yüksek $HbA1c$ seviyelerinin bilişsel performansı olumsuz etkilediği görülmüş (205). Bunun yanında yoğunlaştırılmış yaşam tarzı değişikliklerinin, aşırı kilolu ve obez bireylerde orta derecede zarar verebileceği görüşüne varılmış (205).

Diyabet Önleme Programı Sonuçları Çalışmasında, Look AHEAD'e benzer bir yaşam tarzı müdahalesi, randomizasyondan 12 yıl sonra daha iyi biliş ile ilişkili değilmiş; ancak bilişsel değerlendirme sırasında daha yüksek $HbA1c$, daha kötü bilişle ilişkilendirilmiş (206).

Finlandiya Diyabet Önleme çalışmasında, yaşam tarzı müdahalesi de randomizasyondan 13 yıl sonra ve müdahalelerin bitiminden 9 yıl sonra bilişsel

performansla ilişkili değildi, ancak daha yüksek glisemi daha kötü bilişsel performansla ilişkiliydi (207).

Diyabet Hafızasında Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme Eylemi (ACCORD MIND), daha yaşlı, daha az kilolu veya obez olan ve mevcut çalışma örneğine göre daha yüksek HbA1c'ye sahip olan DM'li 4.393 kişiyi (%46 kadın) kaydeden araştırmadır; yoğun glisemik kontrol grubu ile normal tedavi alan grup arasında 40 ayda bilişsel sonuçlar açısından hiçbir fark bulamamışlardır (208). Bu çalışmada, yoğun glisemik kontrol koluna rastgele seçilen bir katılımcı alt kümesinde, bilişsel işlevlerde herhangi bir farklılık görülmemesine rağmen, olağan bakımdaki katılımcılara göre daha fazla toplam beyin hacmine sahiplerdi (208). Buna göre, beynin yapısal değişiklikleri bilişsel performans sonuçlarından önce olabilir ve bilişsel etkiler daha uzun takiple ortaya çıkabilir sonucuna varılmış.

Buna karşılık bazı çalışmalarda, hafif nörobilişsel bozukluğun Tip 2 DM'li hastaların günlük aktiviteleri üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu durumun diyabetik beyin fonksiyonundaki değişikliklere atfedilip atfedilmediği konusunda bir tartışma vardır (209). Özellikle Tip 2 DM'li hastalarda günlük işlevlerde gözlenen problem depresyona bağlı olabileceğini düşünenler de vardır (173).

Varghese ve arkadaşlarının çalışmasında, Tip 2 DM'nin süresi, bilişsel bozukluğu olanlarda daha yüksek tespit edilmiş. Bu çalışmada elde edilen verilere göre, diyabetin süresi 5 yıldan fazla olduğunda bilişsel gerileme daha belirgin olmakta ve hipertansiyon varlığı riski daha da hızlandırmaktaydı (181).

Tip 2 DM süresinin, bilişsel işlevlerle negatif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (210).

Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Tip 2 DM süresinin ve hipoglisemik ajanların bilişsel işlevler üzerine etkisi bulunamamıştır (179).

Çalışmamızda, katılımcılara yapılan Mini Mental Test'ten elde edilen sonuçlar, 30 puan üzerinden hesaplandı. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ağır demans olarak gruplandırıldı. Diyabetik hasta grup içinde HbA1c ve TKŞ değerleri, hafif demans grubunda anlamlı olarak en yüksek değerlerdeydi. Ağır demans grubundakilerin ortalama HbA1c ($7,07 \pm 1,14$) ve TKŞ

(131,38±45,56 mg/dl) değerleri en düşük olarak bulundu. Ortalama AKŞ değerleri de istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da HbA1C ve TKŞ değerlerine benzer şekilde, hafif demans grubunda en yüksek değerdeydi. Tip 2 DM süresi, istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da ağır demans grubunda en yüksek olarak tespit edildi.

Grodstein ve arkadaşları, insülin dışında oral diyabet ilaçları alan yaşlı katılımcıların, DM olmayan katılımcılarla benzer bilişsel puanlara sahip olduğunu bulmuşlardır (211).

Hsu ve arkadaşları, sulfanilüre ve metforminin Tip 2 DM'lilerde demans riskini azaltabileceğine dikkat çekmişlerdir (212). Abbateleca ve arkadaşları rosiglitazonun Tip 2 DM'li yaşlı hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerde, bilişsel gerilemeye katkı sağladığını göstermişlerdir (213). Ancak Ma ve arkadaşları, insülinin bilişsel işlevlerle ilgili riskte anlamlı değişikliğe neden olmadığını düşünmektedir (214). Rotterdam çalışmasının sonuçlarında ise insülinle tedavi edilen hastaların demans riskinin 4,3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (215).

Çalışmamızda, diyabetik hasta grubundaki bireylerden DM tanısı olduğu halde kendi istekleri ile medikal tedavi kullanmayanlar vardı. Hiç DM tedavisi almayanların MMT puanları daha yüksek bulduk. MMT puanını, sadece insülin kullananlarda ve oral anti diyabetiklerle birlikte insülin kullananlarda daha düşük bulduk. En düşük MMT puanı, oral anti diyabetiklerle birlikte insülin kullananlardaydı. Elde ettiğimiz bu sonuçlardaki insülin kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin olması, Rotterdam çalışmasındaki sonuçlarla benzer olarak bulundu.

Bu alanlardaki aktif araştırmaların nedenlerinden biri de kesin tedavisinin olmadığı bilinen Alzheimer Hastalığı'nda anti diyabetik ilaçların önleyici veya tedavi edici bir rol oynayabileceğinin öngörülmesidir (158).

Diyabetli ve bilişsel bozukluğu olan kişilerin, diyabetli ve bilişsel fonksiyonları sağlam kişilerle karşılaştırıldığında majör kardiyovasküler olaylar ve ölüm riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (216).

Bazı çalışmalarda, orta yaştaki bireylerin yüksek kan basıncı düzeylerinin, daha sonra bilişsel işlev bozukluklarının gelişmesi üzerine zararlı etkileri olabileceğini öne sürmektedir. Hem düşük tansiyonun hem de yaşamın ilerleyen dönemlerinde çok

yüksek tansiyon, bilişsel riskle ilişkili olduğu söylenmektedir (217). Kan basıncı ve bilişsel performans arasındaki bu “U” şeklindeki ilişki, diyabetli hastaları inceleyen bir çalışmada açıklanmıştır (218).

“ACCORD Memory in Diabetes” çalışmasında ise uzun süredir devam eden Tip 2 DM’li yetişkinlerde sistolik kan basıncının <120 mmHg olacak şekilde yoğun kan basıncı kontrolü, bilişsel gerilemeyi engellememiş ve 40 ayda toplam beyin hacminin azalmasıyla sonuçlanmış (219).

ADA, sağlıklı yaşlı hastalar ve hafif ila orta dereceli bilişsel bozukluğu olan kişiler için kan basıncı hedeflerinin sağlıklı genç insanlarla aynı olmasını (<140/90 mmHg) önermektedir. Ancak orta-ağır bilişsel bozukluğu olanlarda <150/90 mmHg gibi daha yüksek bir hedef önerilmektedir (220). AGS kılavuzları (Amerikan Geriatri Derneği) ise Tip 2 DM’li yaşlı yetişkinlerde sistolik kan basıncını 120 mmHg'nin altına düşürmenin potansiyel zararını kabul etmektedir (221).

11 çalışmanın (47.179 katılımcı) meta-analizi, hipertansiyonu olan hastalarda bilişsel bozulma prevalansının %30 olduğunu ortaya koymuştur (222). Ayrıca hipertansiyon eGFR ve KBH ile sıkı bir şekilde ilişkilidir (223). Dolayısıyla hipertansiyonun yönetilmesinin her iki hastalığın yükünü azaltabileceği öne sürülebilir (224).

Yaşla birlikte bilişsel bozulmanın arttığı bilinmektedir. Bunun altında yatan patafizyolojik mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır ancak altta yatan vasküler patolojilerin olabileceği düşünülmektedir (12). Arteriyel sertleşme ile kollajen birikimi, elastin parçalanması, endotel disfonksiyonu gibi durumlar ortaya çıkar (225). Teorik olarak, (merkezi) elastik arterlerin sertleşmesi, arteriyel sistemin doğal yastıklama fonksiyonunu engelleyecek, böylece beyin damar yapısında basınç ve akışın pulsatilitesini artıracaktır. Bu artan pulsatil yük, mikrovasküler hasara neden olabilir (225,226) ve sonuçta beyin fonksiyonunu etkileyebilir (12). Bu hipotez, arteriyel sertliği Tip 2 DM’nin diğer mikrovasküler komplikasyonlarına (örn. nefropati ve retinopati) bağlayan verilerle desteklenebilir.

Geijselaers ve arkadaşlarının, ateroskleroz ve Tip 2 DM arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, karotis sertliğinin hem diyabetli hem de diyabetsiz

bireylerde bilişsel performansla ilişkili olduğunu; ancak Tip 2 DM ile bilişsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiye aracılık etmediğini göstermişlerdir (12).

Son çalışmalar, arteriyel sertliğin bilişsel performansla negatif fakat zayıf bir şekilde ilişkili olduğuna dair toplu bazı kanıtlar sağlamışlardır (227). Tip 2 DM'nin, hafif bilişsel azalmalardan belirgin demansa kadar çeşitli bilişsel problemlerle ilişkili olduğu bilinmektedir ve giderek artan sayıda kanıt, diyabetin arteriyel sertleşmeyi hızlandırdığını da göstermektedir (13,14).

Varghese ve arkadaşlarının çalışmasında, kadınların kan şekerinin erkeklere göre daha yüksek olması kadınlarda demans riskinin artmasına neden olabileceği sonucu çıkarılmıştır (181).

Varghese ve arkadaşlarının çalışmasında, hipertansiyon ve MI ve serebrovasküler hastalık öyküsü, bilişsel bozukluk ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş; ortalama sistolik kan basınçları, bilişsel bozukluğu olanlarda bilişsel bozukluğu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuş (181).

Dove ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, eşlik eden diyabet ve kalp hastalığı, hem bilişsel bozukluk hem de demansa ilerleme riskini iki katına çıkarırken, ne diyabet ne de kalp hastalığı tek başına her iki sonuç için de anlamlı bir risk oluşturmamış. Hem bilişsel olarak sağlam hem de demans olmadan nesnel bilişsel eksikliklerin olduğu (CIND) hastalarda, prediyabetli veya diyabetli katılımcıların daha yaşlı, erkek, daha az alkol tüketen ve aşırı kilolu/obezite veya KAH olma olasılıkları daha yüksek olduğu gözlenmiş (147).

Kalp hastalıkları, serebral kan akışının azalması veya kan-beyin bariyerinin bozulması yoluyla beynin nörolojik hasarlara karşı duyarlılığını artırarak; bu olumsuz etkileri daha da şiddetlendirebilir (228).

Bizim çalışmamızda, Tip 2 DM'li bireylerde eşlik eden hastalığı olanlarda MMT puanı anlamlı olarak daha düşük bulundu. Eşlik eden hastalığı olmayanların MMT puanı ise anlamlı olarak daha yüksekti. Bunun yanında yaş ve Tip 2 DM süresi ilerledikçe, eşlik eden hastalık olma olasılığı da artmaktaydı. Eşlik eden hastalıklarla birlikte, hastaların kan şekerleri, kan basıncı regülasyonları, böbrek fonksiyonları, proteinüri-albuminüri dereceleri ve bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilenmekteydi.

Çalışmamızdaki bireylerin SKB değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, normal biliş seviyesindekilerde en düşüktü ve demans derecesi arttıkça SKB değerleride daha yüksek tespit edildi. Ağır demans grubundaki hastaların SKB ortalaması 146 mmHg olarak bulundu. Çalışmamızda, anti hipertansif kullanımı olanlardan ARB+BB kullanan gruptakilerin MMT puanı en yüksekti ve bunu sadece ACEi kullananlar izlemekteydi.

Bilişsel işlev bozukluğu olan hastalarda lipit düşürücü ilaçların kullanımını yönlendirecek çok az kanıt olmasıyla birlikte; hafif-orta düzeyde bilişsel bozukluğu olan ve yaşam kalitesi iyi olan fiziksel olarak sağlıklı hastalarda (kontrendike olup olmadığı sürece) statin kullanımını sınırlamak için hiçbir neden yoktur. Ancak kognitif bozulmanın çok ileri yaş veya fiziksel zayıflık ve düşük yaşam kalitesi ile birlikte olduğu durumlarda, ADA'nın önerdiği gibi yaşam beklentisinin yol gösterici bir faktör olarak kullanılması mantıklıdır (220).

Statinlerin bilişsel işlevler üzerindeki etkileri konusunda tartışmalar vardır. Bazı gözlemsel çalışmalar ve vaka raporları, statin kullanımı ile özellikle yaşlılarda geçici bilişsel gerileme arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Bu soruyu ele almak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, FDA'nın pazarlama sonrası gözetim veritabanlarını kullanan sistematik bir çalışma, statinlerin biliş üzerindeki olumsuz etkilerini desteklememiştir (229).

Önceki çalışmalarda, hiperlipideminin vasküler demans ve Alzheimer Hastalığı riskini artıracığını; dolayısıyla Tip 2 DM'nin lipid metabolizmasını etkileyerek hafif bilişsel bozukluktan Alzheimer Hastalığı'na dönüşmesinin ilerlemesini destekleyeceğini ileri sürmüşlerdir. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerde hiperlipidemi görülme sıklığının Alzheimer Hastası olan bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuş (179).

Bizim çalışmamızda, ilaç etken maddelerine göre ayrılmamakla birlikte, anti hiperlipidemik ilaç kullanımı ile bilişsel fonksiyonlar arasında bir ilişki tespit etmedik.

Sigara içimi ve obezite gibi yaşam tarzı faktörleri de demansa zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bu nedenle, bilişsel bozukluk kontrolsüz şekerle kısır döngüye girerek daha fazla bilişsel bozukluğa sebep olabileceği düşünülmektedir (181).

Bizim çalışmamızda ise ilginç bir şekilde, sigara içmeye devam eden bireylerde MMT puanı, sigarayı bırakanlar ve hiç sigara içmeyenlerden anlamlı olarak daha yüksek bulduk.

Enflamasyon, diyabetin altında yatan insülin direncine katkıda bulunur ve diyabet ortaya çıktığında glikoz metabolizmasındaki bozulmalarla daha da artar. Enflamasyona uzun süreli maruz kalma aynı zamanda bilişsel bozukluk ve demansın patogenezinde de rol oynar (160).

Dove ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yüksek sistemik inflamasyonla birlikte diyabetin, demans riskini daha da arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada, sistemik inflamasyonun diyabet-demans ilişkisini değiştirdiğini; böylece diyabetli ve inflamatuvar belirteç olarak kullanılan CRP'nin yüksek seviyeleri olan kişilerde, bilişsel bozukluk başlangıcından demansa ilerleme riskinin üç kat arttığını; normal CRP'li kişilerde ise riskin artmadığını vurgulamışlardır. Bu sonuçlar, diyabetin biliş düzeyi üzerindeki olumsuz etkisinin, inflamatuvar mekanizmalar tarafından değiştirilebileceği hipotezine katkı sağlamıştır (147).

Bizim çalışmamızda ise aktif enfeksiyonu ve otoimmün hastalığı olmayan bireyleri çalışmamıza dahil ettiğimiz için; CRP ile MMT puanını kıyaslamadık. Çünkü tüm katılımcıların CRP değerleri normal yada anlamlı olmayacak derecede hafif yüksekti.

Diyabette bilişsel işlevlerle ilgili eksikliklerin, periferik nöropati gibi diyabetik komplikasyonlara eşlik ettiği görülmüştür (230,231). Yapılan bir çalışma, erkeklerde diyabetik retinopatinin (DRP) bilişsel performansta azalmayla ilişkili olduğunu bildirmiştir (230).

Bizim çalışmamızda da DRP'si olan bireylerde MMT puanı daha düşük olarak tespit edildi. Bunun sebepleri arasında hem DRP'yi hem de MMT puanını etkileyen faktörlerin etkisi olabilir. En başta Tip 2 DM ve hiperglisemi durumları, böbrek fonksiyon bozuklukları ortak sebepler arasında sayılabilir.

Depresyon ve diyabetin birbirleri için bağımsız risk faktörleri olduğu düşünülmektedir. Ancak diyabetli kişilerde depresyonun rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Danna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, eşlik eden depresyon

varlığının, yalnızca diyabetli kişilere kıyasla, daha kötü bilişsel seviyelerde olduğunu bulmuştur (232). Depresyonu diyabet için bir risk faktörü olarak değerlendiren iki meta-analiz, depresyonu olan kişilerde diyabet gelişme riskinin, depresyonu olmayan kişilere göre yaklaşık %38 arttığını buldu (233,234). Üçüncü bir meta-analiz, Tip 2 DM'nin başlama riskinde %60'lık bir artışla daha büyük bir ilişki olduğunu gösterdi (235).

Dove ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bilişsel açıdan sağlam olan prediyabetli katılımcıların, normoglisemili olanlara göre daha az resmi eğitim alma ve fiziksel olarak daha az aktif olma olasılıkları daha yüksek bulunmuş. Gruplar arasında sigara içme durumu, serebrovasküler hastalıklar açısından farklılık bulunmamış (147).

Dong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 522 Tip 2 DM hastası incelenmiş. SMMSE, MoCA gibi testlerin kullanıldığı çalışmaları incelemişler ve Tip 2 DM'li katılımcıların bu kısa testlerde genellikle diyabetik olmayan kontrollerden daha kötü performans sergilediği görülmüş (236). MMSE değerlerindeki farklılıklar zaman içinde daha belirgin hale gelmiş (236). Hem MMSE'yi hem de MoCA'yı kullanan iki çalışmada, MMSE'de gruplar arasında fark gözlemlenmemiş; ancak Tip 2 DM'liler MoCA'da kontrollere göre önemli ölçüde daha kötü performans göstermiş (237).

Tip 2 DM'de bilişsel performansı değerlendirmede en yaygın kullanılan test SMMSE olsa da Dong ve arkadaşlarının gözden geçirdiği bazı çalışmalarda kullanılan testler arasında MoCA'nın, Tip 2 DM hastalarında hafif bilişsel bozuklukları tespit etmede daha iyi performans gösterdiği tespit edilmiş (236). Diyabetin erken evrelerinde görülen işlem hızındaki azalma gibi bilişsel bozukluklar, SMMSE ile tam olarak değerlendirilemeyebilir. Ancak hastalık süresi ilerledikçe bilişsel bozukluk riskinde artışlar olabileceğinden SMMSE'nin, bilişsel bozuklukların belirgin olduğu durumlarda kullanılmasının daha uygun olabileceği görüşünde bulunmuşlardır (236). Hafif bilişsel bozukluğu olan Tip 2 DM'lilerin değerlendirilmesinde SMMSE yanında ek testlerin de yardımcı olacağı düşünülebilir.

KBH, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybını ifade eder ve yaygın bir hastalıktır. KBH ilerlemesi, üremik metabolitlerin birikmesi, anemi, diyaliz faktörleri, elektrolit dengesizliği, sarkopeni veya depresyon ile ilişkili olabilir. Bu faktörler bilişsel bozukluğun gelişmesine katkıda bulunabilir (238). Kronik böbrek hastalığı

olan kişilerde bilişsel bozukluğun yaygınlığı %30 ila %60 arasında değişmektedir (239). KBH'taki bilişsel bozukluğun patogenezi tam olarak belirlenmemiş olsa da, hem vasküler hem de vasküler olmayan risk faktörlerinin katkıda bulunduğu görülmektedir (240). Ayrıca KBH ve bilişsel bozukluk, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi birçok risk faktörünü paylaşmaktadır (238). Üremik durum, nöronlar için doğrudan toksiktir (241). Yüksek üremik toksin konsantrasyonları, KBH hastalarında sağlıklı bireylere göre daha talamus ve serebral korteks gibi beynin bilişle ilgili bölgelerinde daha fazla bulunur (242).

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve idrar albümin/kreatinin oranı (UACR) kullanılarak değerlendirilen diyaliz dışı KBH'lı bireylerde, böbrek fonksiyonu ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiye ilişkin çok sayıda araştırma, azalan böbrek fonksiyonu ile bilişsel gerileme arasında tutarlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (243). Bu ilişki özellikle eGFR 45 mL/dak/1,73 m²'nin altında güçlüdür; ayrıca, eGFR 30 mL/dak/1,73 m²'nin altında ve bağımsız olarak yüksek UACR (>30 mg/gün) ile birlikte ise orta ila şiddetli bilişsel bozukluk daha yaygındır (243–245).

Bir çalışmada, eGFR'nin en düşük çeyreği (31-60 mL/dak/1,73 m²), en yüksek çeyreğe (>83 mL/dak/1,73 m²) kıyasla, bağımsız olarak Alzheimer hastalarında kortikal incelme ile ilişkiliydi (246). Bir başka çalışmada, kortikal incelme riski bilişsel bozukluğu olanlarda daha yüksek, APOE4 aleli (yüksek AD riskiyle güçlü bir şekilde ilişkili olan bir gen) taşımayanlarda ise daha düşük bulunmuş (247).

Murray ve Vemuri'nin yaptığı kohort çalışmasının ana bulgusu, düşük eGFR ve yüksek UACR'nin düşük beyin hacmi veya atrofi ile ilişkili olduğuydu (248). Bu çalışmada hem düşük eGFR'nin hem de yüksek UACR'nin, daha yüksek beyaz cevher hiperintensiteleri ve difüzyon MR'da bozulmuş beyaz cevher mikroyapısal bütünlüğü ile yansıtılan daha büyük mikrovasküler hastalık yükü ile ilişkili olduğunu doğrulayan önceki raporları doğrulamışlar. Her ne kadar UACR ve eGFR yüksek düzeyde korelasyon gösterse de yalnızca daha yüksek UACR seviyeleri kortikal ve laküner beyin enfarktleri ve beyin mikro kanamaları olasılığını arttırdığı gösterilmiş ve bu da önceki bazı çalışmaları doğrulamıştır (248).

Arafa ve arkadaşlarının yaptığı Suita Çalışmasında, Japon genel popülasyonundaki biliş durumunu incelemek için hastalar eGFR ve MMSE

kullanmışlar (224). Bu çalışmada eGFR'si azalan katılımcılar normal eGFR'si olan katılımcılara göre daha yaşlıydı ve hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi oranları daha yüksekti. eGFR'deki her 10 mL/dak/1,73 m² artış, bilişsel bozuklukla ters orantılıydı. eGFR azalması ile demans arasındaki ilişki yalnızca orta ila şiddetli eGFR azalmasında anlamlı kalmış. Ancak idrar protein düzeylerinin bilişsel bozukluk veya demans ile ilişkili olduğu gösterilememiş. Bu çalışmanın bulguları, albüminüri ile bilişsel bozukluk veya demans arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren 16 çalışmanın (11 kohort çalışması ve beş kesitsel çalışma) önceki meta-analiziyle çelişiyordu (249).

Yaygın kardiyovasküler risk faktörlerini hesaba kattıktan sonra bile Scheppach ve arkadaşları, genel beyin atrofisi olduğunu ve böbrek hastalığının daha fazla miktarda makro ve mikroserebrovasküler hastalıkla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (250).

Japon Osaki-Tajiri Projesi'nden 497 yaşlı yetişkin üzerinde yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, KBH grubunda demans riski dört kattan fazla arttığı gözlenmiş (251).

İngiliz Klinik Uygulama Araştırma Veri Bağlantısından KBH olan ve olmayan 242.349 çiftten oluşan eşleştirilmiş bir kohortta KBH, %58 oranında aşırı demans riski ile ilişkilendirilmiş; altı aylık takipten sonra bu oran %12'ye düştüğü görülmüş (252).

KBH'li katılımcıları inceleyen kohort çalışmalarının çoğunluğu, KBH (düşük glomerüler filtrasyon hızı veya albüminüri) ile bilişsel gerileme arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (253,254).

Buna karşılık, Fransız 3C çalışmasından 7839 yaşlı yetişkinin katıldığı popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında, daha düşük eGFR seviyeleri, bilişsel gerileme veya demans riskinde artış göstermemiş (255).

Çalışmamızın hasta grubuna, hemodiyaliz/periton diyalizine girmeyen Tip 2 DM tanılı hastalar dahil edildi. Bizim çalışmamızdaki sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin eGFR değerleri, diyabetli hasta gruba göre daha yüksekti. Ortalama eGFR değerleri gruplar arasında sırasıyla; sağlıklı kontrol grubunda 90,31±1,99 ml/dk/1,73 m², normoalbuminürik grupta 84,48±11,53 ml/dk/1,73 m², mikroalbuminürik grupta

71,32±23,08 ml/dk/1,73 m², makroalbuminürik grupta 56,81±27,4 ml/dk/1,73 m² olarak tespit ettik. Bu sonuçlara göre, diyabetli bireylerin böbrek fonksiyonları daha kötü olarak değerlendirildi. Diyabetli hastalar albuminüri derecelerine göre gruplara ayrıldı. Diyabetik hasta gruptaki bireylerin albuminüri miktarları arttıkça, eGFR değerlerinin anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Böbrek fonksiyonlarını gösteren diğer parametrelerden olan Kreatinin, PTH, UACR, UPCr, 24 saatlik idrarda mikroalbumin, 24 saatlik idrarda MTP değerlerinin, sağlıklı kontrol grubunda en az olmakla birlikte; diyabetik hasta grupta albuminüri miktarı arttıkça bu değerlerin artmakta olduğunu tespit ettik. Hasta grubundaki bireylerin Tip 2 DM süresi arttıkça, albuminüri miktarı da anlamlı olarak artmaktaydı. Tip 2 DM süresinin, böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği sonucuna vardık.

Çalışmamızdaki diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri miktarlarına göre ayrıldığında, albuminüri derecesi ile MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da makroalbuminürik gruptaki MMT puanı, diğer tüm gruplardan daha düşüktü. Normoalbuminürik grubun %69'unun, mikroalbuminürik grubun %70'inin, makroalbuminürik grubun ise %49'unun MMT puanları normal sınırlardaydı. Diyabetin bilişsel işlevleri olumsuz etkileyen bir faktör olduğunu biliyoruz; bununla birlikte diyabetik hastalardaki albuminüri miktarı günlük 300 mg'ı aştığında, albuminüri de bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemektedir sonucuna varabiliriz. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullandığımız eGFR değerleri azaldıkça ve BUN değerleri arttıkça, MMT puanlarının düştüğünü gözlemledik. Aynı şekilde spot idrardaki protein/kreatinin oranı (UPCR) arttıkça, MMT puanı azalmaktaydı. Spot idrardaki albümin/kreatinin (UACR) oranına baktığımızda ise ağır demans grubunda en düşük, hafif demans grubunda ise en yüksek değerde olduğunu tespit ettik. Burdan şu sonuca varabiliriz, Tip 2 DM'li hastalarda proteinüri miktarı arttıkça kognitif fonksiyonlar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmakta; ancak sadece albuminüri düzeyinde ele aldığımızda (HbA1c ve TKŞ' de olduğu gibi) en düşük değer ağır demansta, en yüksek değer ise hafif demansta tespit edildi. Bunun sebebini, ağır demansı olan bireylerin diyabet sürelerinin daha uzun olması ve belki de uzun yıllardır medikal tedavi altında olmaları sonucunda albuminürinin zamanla azalması olarak düşünülebilir.

Çalışmamızdaki bulgulara göre, Tip 2 DM'li hastalarda yaş ilerledikçe, BUN arttıkça, eGFR azaldıkça, UPCR arttıkça (böbrek fonksiyonları bozuldukça), kognitif fonksiyonlar ve demans riski artmaktadır.

Arafa ve arkadaşlarının yaptığı Suita Çalışmasında, bilişsel bozukluk ile bozulmuş böbrek fonksiyonunun biyobelirteçleri olan ürik asit ve paratiroid hormonu arasında bir ilişki bulunmuş (224). Hiperparatiroidizm ile birlikte fosfat metabolizması bozuklukları, yumuşak dokularda kalsiyum birikmesini, vasküler kalsifikasyonu, düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve beyindeki mikro dolaşımın bozulmasına neden olur (256).

Bizim çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da PTH değerleri arttıkça katılımcıların MMT puanları azalmaktaydı. Ağır demans grubunun PTH değerleri en yüksekti.

Puy ve arkadaşlarının Mart 2012 ve Aralık 2013 yılları arasında Amiens Üniversitesi Tıp Merkezi'nde 18-80 yaş arasındaki KBH'lı hastalar ile yaptıkları prospektif çalışmada, bilişsel değerlendirme için MMSE ve MoCA testleri kullanılmış. Çalışmanın sonucunda, KBH'lı hastaların %32,5'inde kognitif fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş (257).

KBH'taki bilişsel örüntünün inmedekine benzer olması (258); hem KBH hem de serebrovasküler hastalıkların ortak bir patojenik mekanizmayı paylaşmasıyla açıklanabilir (259).

Watanabe ve arkadaşları, 21 üremik toksin ile beyin arasındaki etkileşimler hakkındaki literatür taraması yapmışlar ve Ürik asit, paratiroid hormonu, indoksil sülfat, p-kresil sülfat, interlökin 1-beta, interlökin 6 ve TNF-alfanın üremik koşullar altında biliş ve merkezi sinir sistemi üzerinde muhtemelen bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmışlar. KBH'ta düşük gliseminin düşük bilişsel performansla ilişkili olduğu sonucuna varılmış (260). Diyabette hipoglisemi ile demans arasındaki ilişki tartışmalıdır. Şiddetli hipoglisemik atak öyküsü daha yüksek demans riski ile ilişkili olsa da, küçük hipoglisemik atakların mı yoksa kronik düşük gliseminin demans riskini mi artırdığı bilinmemektedir. Hipoglisemi nöronal plastisiteyi değiştirebilir,

nörotoksik bileşik glutamat düzeylerini artırabilir ve dolayısıyla bilişsel bozulmaya yol açabilir (261).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından birinin de DRP olduğundan bahsetmiştik. Çalışmamıza katılan Tip 2 DM'li hastaların böbrek fonksiyonları (BUN, Kreatinin, eGFR, UPCR, UACR) ile DRP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit ettik. DRP'si olan bireylerin BUN, kreatinin, UPCR, UACR derğerleri daha yüksek, eGFR değerleri daha düşük tespit edildi. Yaş ve Tip 2 DM süresi artışı ile DRP gelişimi de olumsuz etkilenmekteydi. Aynı şekilde AKŞ, TKŞ, HbA1C, SKB, LDL değerlerinin artışı ile de DRP gelişimini etkilemekteydi. UACR'deki 1 birimlik artış, DRP gelişimini 0,999 kat artırmakta; HbA1C'deki 1 birimlik artış DRP gelişimini 0,661 kat artırmakta; eGFR'deki 1 birimlik azalma ise DRP gelişimini 1,029 kat artırmaktaydı.

Çalışmamızdaki Tip 2 DM tanılı hastalardan hiç diyabet tedavisi almayanların BUN, UPCR, UACR değerleri daha düşük, eGFR değerleri anlamlı olarak daha yüksekti. Sadece insülin tedavisi alanların ise yine anlamlı olarak eGFR değerleri daha düşük, BUN, UPCR, UACR değerleri daha yüksek olarak tespit edildi.

Çalışmamızdaki BUN, kreatinin, UPCR, UACR değerleri yüksek olan Tip 2 DM'li bireylerin, diyabetin yanında eşlik eden hastalık olma ihtimali de artmaktaydı. Tip 2 diyabetik bireylerde böbrek fonksiyonları ne kadar normale yakınsa, komorbid hastalık gelişimi de o kadar düşük olur sonucuna varabiliriz. Ek olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre, Tip 2 DM'li hastaların albuminüri ve proteinüri miktarı arttıkça, HT, MI, KAH, HL gelişme riskleri de artmaktadır.

Tip 2 DM'li hastalarda albuminüri veya hipertansiyonu olan bireylerde ACEi, ARB preparatları yaygın olarak kullanılmaktadır. Yine HT veya KAH tanılı hastalarda BB kullanımı da yaygındır. Bizim çalışmamızdaki Tip 2 DM'li hastaların hangi grup antihipertansif kullandıklarını da inceledik. BUN ve kreatinin düşük olan bireylerin daha çok, yalnız ACEi veya ACEi+BB kombinasyonu kullandığını gözlemledik. Ortalama kreatinin değerleri, anti hipertansif kullananlarda büyükten küçüğe doğru sırasıyla; diğer grup anti hipertansif ilaç kullananlarda $1,55 \pm 1,02$ mg/dL, ARB+BB kombinasyonu kullananlarda $1,21 \pm 0,69$ mg/dL , yalnızca ARB kullananlarda $1,08 \pm 0,56$ mg/dL, yalnızca ACEi kullananlarda $0,97 \pm 0,41$ mg/dL, ACEi+BB

kombinasyonu kullananlarda $0,89 \pm 0,11$ mg/dL olarak tespit edildi. Anti hipertansif ilaç kullanmayanların ortalama kreatinin değerleri $0,74 \pm 0,15$ mg/dL olarak tespit edildi. Ortalama eGFR'si düşük olanların ise daha çok yalnız ARB veya ARB+BB kombinasyonu kullandığını gözlemledik. Bu sonuçlar bize, ACEi ve ARB preparatlarının her ikisi de RAS blokajı yaptığı halde ACEi'nin böbrek fonksiyonları üzerine daha çok olumlu etkisi olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda antihipertansif tedavi almayan bireylerin %91,3'ünün DRP'si yoktu. Anti hipertansif tedavi alanların içinde ise yalnızca ACEi kullananların %90,5'inin DRP'si yoktu.

Serum kreatinin düzeyleri 1,3 mg/dl'nin altında olan dislipidemili erkeklerde yapılan Helsinki Heart çalışması da HDL-C düzeyi ile böbrek fonksiyon kaybı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir (262).

Bizim çalışmamızda, Tip 2 DM'li hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak HDL değerleri albuminüri miktarı ile ters orantılıydı. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da albuminüri miktarı arttıkça trigliserit değerleri de artmaktaydı. Anti hiperlipidemik tedavi alan bireylerin böbrek fonksiyonları daha bozuktu, yaşları ve Tip 2 DM süreleri daha yüksekti.

Yaşlı yetişkinlerde hem bilişsel bozukluk hem de kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişme riski yüksektir. Buna göre, bilişsel bozulma KBH hastalarında oldukça yaygındır ve böbrek hastalığının daha ileri evreleri olan yaşlı bireylerde hem yaygınlık hem de şiddet açısından artar (263). Her ne kadar hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi gibi geleneksel vasküler risk faktörleri her iki durum için de önemli risk faktörleri olsa da, bunlar KBH'deki bilişsel bozukluğun yüksek insidansını ve ciddiyetini tam olarak açıklamamaktadır (264). Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), fosfor dengesinin ve D vitamininin düzenlenmesinde rol oynayan dolaşımdaki bir hormondur. eGFR düştükçe FGF-23 konsantrasyonları artar ve FGF-23'teki artış, artan kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (265). FGF-23 ayrıca beyinde de eksprese edilir (16) ve artan FGF-23 konsantrasyonları, daha yüksek inme oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (265).

FGF-23 temel olarak fosfatürüyü düzenleyen bir hormon olarak işlev görür; bu dolaşımdaki faktörün aynı zamanda serum fosfatını düzenleyerek en azından dolaylı olarak PTH salgılanmasına da aracılık ettiğini düşündürür. FGF-23, sodyum/fosfat yardımcı taşıyıcısının ekspresyonunu baskılayarak idrardan fosfat atılımını indükler (266). FGF-23, kemikten salınan bir endokrin büyüme faktörüdür ve FGF-19 alt grubunun bir üyesidir. FGF-23, esas olarak böbrek, korteks, hipokampus, hipotalamus, tiroid bezi ve kemikte osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından sentezlenir; ayrıca az bir miktar dalak, karaciğer ve diğer dokularda da sentezlenir (267,268). FGF-23, fosfat homeostazisini ve glikoz metabolizmasını düzenlemek, nörojenezi teşvik etmek ve duygusal ve bilişsel işlevleri sürdürmek dahil olmak üzere fizyolojik etkilerini yapabilmek için öncelikle Soluble α -Klotho /FGFR-1'e (alfa Klotho-Fibroblast Büyüme Faktör Reseptörü-1) bağlanır (268,269).

Endokrin FGF'lerin FGFR'lere bağlanabilmesi koreseptörlere ihtiyaçları vardır. FGF-23/ Soluble α -Klotho /FGFR-1 (FGF-23/alfa Klotho/FGFR) kompleksi gibi. Daha sonra endokrin FGF'ler, HPA (Hipotalamo-Pituitar-Adrenal) eksenini aktivasyonunu inhibe ederek, nöroinflamasyonu baskılayarak, safra asidi metabolizmasını kolaylaştırarak, insülin duyarlılığını artırarak ve nörojenezi teşvik ederek faydalı bilişsel etkiler gösterebileceği bilinmektedir.

KL, protein kodlayan genlere göre düşük moleküler ağırlıklı α -KL, yüksek moleküler ağırlıklı β -KL ve γ -KL olmak üzere üç kategoriye ayrılır (270,271). α -KL ayrıca transmembran (m-KL), serbest ve sekretuar tipe ayrılabilir; son ikisine mevcut demans araştırmalarındaki sıcak noktalardan biri olan çözünür KL (s-KL) adı verilir. Pek çok kanıt α -KL'nin biliş ve hafıza üzerinde önemli etkileri olduğunu öne sürse de, bu çalışmalar FGF-23 için bir ligand olarak m-KL yerine s-KL'ye odaklanmıştır (272–275). Bu iki α -KL, farklı yapısal özelliklere ve fizyolojik rollere sahiptir. Ancak son çalışmalar, hidrolize m-KL'nin önemli bir s-KL kaynağı olduğunu da belirlemiştir (276). β -KL proteini esas olarak karaciğer, safra kesesi, böbrek, beyin ve diğer dokularda dağılır, SSS'deki hipokampustaki ependimal hücreler tarafından sentezlenir ve antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etki gösterebileceği beyin omurilik sıvısına atılır (277). Bu etkiler doğrudan nöroinflamasyonun engellenmesine, oksidatif stresin azaltılmasına ve vasküler endotel disfonksiyonunun düzeltilmesine veya

dolaylı olarak endokrin FGF'lerle ilgili yolların aktive edilmesiyle ilişkilendirilebilir (278).

Klotho'nun, mutant farelerde BOS'ta görülen bozulmuş biliş ve anormal beyin patolojisi nedeniyle beyin yaşlanmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (279). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, Klotho'nun sıçanlarda SSS'nin demiyelinizasyonunu takiben oligodendrosit olgunlaşmasını ve miyelinizasyonunu ve remiyelinizasyonunu arttırdığını ve bu nedenle miyelin biyolojisinde anahtar olabileceğini göstermektedir (280,281). Bununla birlikte, Soluble α -Klotho'nun bu ortamda pleiotropik aktivitelerinin fizyolojik önemi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (282).

İdame hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, daha yüksek FGF-23 düzeyleri bağımsız olarak daha kötü hafıza fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (137).

Önemli böbrek hastalığı olmayan hasta gruplarında FGF-23'ün demans veya bilişsel bozuklukla ilişkisini de birçok çalışma incelemiştir; iki çalışma herhangi bir ilişki bulamadı ve geri kalan çalışma, bilişsel gerileme ile değil, olaylı demans ile bir ilişki olduğunu göstermiştir (283–285). FGF-23'teki artışlar öncelikli olarak azalan böbrek fonksiyonundan kaynaklanıyor gibi görüldüğünden, yaşlı yetişkinler gibi hem bilişsel bozukluk hem de böbrek hastalığı açısından daha yüksek risk taşıyan gruplarda FGF-23'ün bilişsel bozukluğun gelişimindeki potansiyel rolü hakkında belirsizlik devam etmektedir (286).

Zhu ve arkadaşları, hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerde ve sağlıklı bireylerde serum FGF-23 seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlemlemedikleri için tam tersi bir sonuca ulaşmışlar (287). Farklılık aynı zamanda FGF-21 gibi FGF-23'ün de cinsiyetten etkilenmesine bağlanabilir ve aynı zamanda beyin omurilik sıvısı ve kandaki FGF-23 seviyelerinin farklı olması da mümkündür (288).

Bazı araştırmacılar FGF'lerin nörodejeneratif hastalıkların tanı ve prognozu için yeni bir biyolojik belirteç olma potansiyeline sahip olduğuna ve bu sonuçların tedavi için yeni hedeflere de işaret edebileceğine inanmaktadır (289). FGF'lerin

nöromodülasyon ve bilişsel gelişim üzerindeki etkileri literatürde doğrulanmıştır (290).

Biz de çalışmamızda Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda FGF-23 ve Soluble α -Klotho'nun bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini incelemek istedik. 23 kişilik sağlıklı kontrol grubu ve 143 kişilik Tip 2 DM'li grubun plazma FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri ölçüldü. İstatistiksel olarak FGF-23'ün cut off değeri 336,5 pg/ml; Soluble α -Klotho'nun cut off değeri 2,29 ng/ml olarak bulundu. FGF-23 değeri 336,5 pg/ml'nin üzerindeki değerler, normalin üstündeki değerler ve Soluble α -Klotho değerleri 2,29 ng/ml'nin üzerindeki değerler, normalin üstündeki değerler olarak tespit edildi. Sağlıklı kontrol grubunun FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin ortalaması, Tip 2 DM'li hasta grubunkinden daha yüksek tespit edildi. Sağlıklı kontrol grup ile diyabetik normoalbuminürik grubun FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin ortalamaları benzerdi. En düşük FGF-23 ve Soluble α -Klotho diyabetik mikroalbuminürik gruptaydı; Normoalbuminürik ve makroalbuminürik grubun FGF-23 değerleri benzerken; makroalbuminürik grubun Soluble α -Klotho değerleri en yüksekti. Yani sağlıklı ve diyabetik hasta grup karşılaştırıldığında; buna ek olarak diyabetik hasta grup albuminüri derecelerine göre ayrılarak karşılaştırıldığında FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri en düşük olarak Tip 2 DM'li mikroalbuminürik grupta bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda FGF-23 artışı, böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemiyor; hatta eGFR'yi pozitif yönlü korele olarak artırmaktaydı. Diyabetik hasta grupta ise FGF-23 artışı eGFR'yi azaltarak böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğu bulundu. Çalışmamızdaki Tip 2 DM'li hastalarda FGF-23'ün albuminüri üzerine bir etkisi yokken; eGFR'yi anlamlı olarak azalttığı söylenebilir. Diyabetik hasta grupta FGF-23 ile eGFR arasında negatif yönlü korelasyon vardı. Bunun yanında hem sağlık hem de diyabetik hasta grupta Soluble α -Klotho ile eGFR arasında bir korelasyon bulamadık.

FGF-23 ile bilişsel bozukluk arasında gözlemlenen ilişkileri açıklayabilecek çeşitli potansiyel mekanizmalar vardır. Birincisi, FGF-23, KBH'de görülen diğer metabolik anormalliklerden önce yükselişinin gösterdiği gibi, bozulmuş böbrek fonksiyonu veya klirensinin hassas bir biyolojik belirteci olabilir (291). Böbrek hastalığı kognitif bozuklukla güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan ve bu nedenle FGF-23 ile kognitif bozukluk arasında gözlemlenen ilişki böbrek fonksiyon bozukluğunun

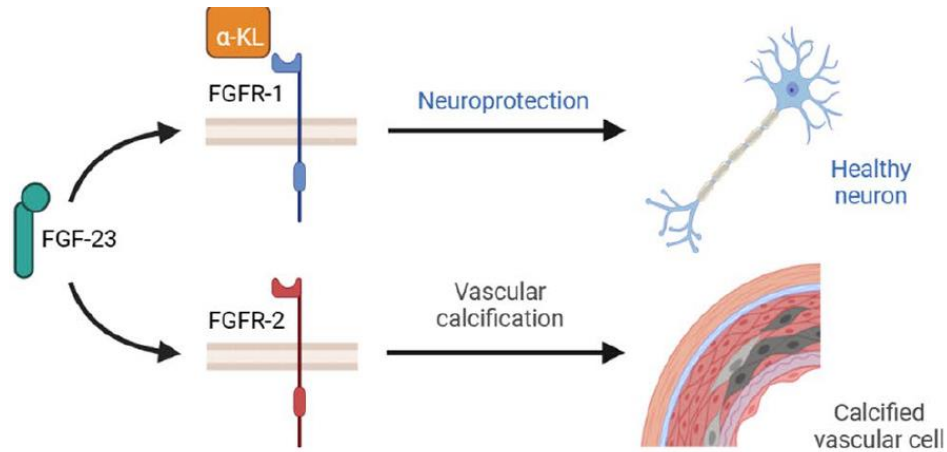
sebebi olduğu bilişsel fonksiyon bozukluğu ile karıştırılabilir (286). İkincisi, aşırı fosforun distrofik kalsifikasyonun potansiyel bir tetikleyicisi olduğu düşünüldüğünden, FGF-23 konsantrasyonları beyaz cevher hastalığı, subklinik felç ve klinik felç gibi serebrovasküler hastalık durumlarına yol açabilir (286). Örnek olarak, Kuzey Manhattan Çalışmasında, daha yüksek FGF-23 seviyelerinin, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde görüldüğü gibi daha yüksek beyaz madde hastalığı ve subklinik enfarktüs insidansı ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (292). Bu bulgu, FGF-23'ün kalp üzerindeki potansiyel etkisi ile sol ventriküler hipertrofisini teşvik etmesiyle de açıklanabilir (293), bu da inme riskini (294) ve serebrovasküler kaynaklı kognitif bozukluğu (295) artırabilir.

Serumdaki FGF-23 aşırı ekspresyonu, hipokampal uzun süreli güçlenmenin bozulmasına neden olabilir ve özellikle kronik böbrek hastalığı olan kişilerde bilişsel ve hafıza kaybıyla hipokampal adenosin-trifosfat (ATP) içeriğini azaltabilir (8,296).

Bizim çalışmamıza göre, Tip 2 DM'li hastalarda (mikroalbuminürik grup hariç) FGF-23 ve Soluble α -Klotho artışı, BUN ve kreatinin yüksekliğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. FGF-23 ile MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bulamamak da böbrek fonksiyon bozukluğunun bilişsel fonksiyonları kötü etkilediğini biz de tespit ettik.

Çalışmamızda diyabetik hasta grupta BUN ve kreatininde olduğu gibi AKŞ ve TKŞ ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho pozitif yönlü korele bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda 25-hidroksi vitamin D ile Soluble α -Klotho pozitif yönlü korele bulundu.

Çalışmamızda hem sağlıklı kontrol grubunda hem de diyabetik hasta grupta FGF-23 ve Soluble α -Klotho birbirleriyle pozitif yönlü korele olarak bulundu. Bu pozitif yönlü korelasyon en çok makroalbuminürik gruptaydı.



Şekil 7. FGF-23'ün Soluble α -Klotho /FGFR-1'e Bağlanması

FGF-23'ün Soluble α -Klotho /FGFR-1'e bağlanması nöronal hücreleri korur, aksine doğrudan FGFR-2'ye bağlanarak vasküler kalsifikasyonu indükler (288).

FGF-FGFR sisteminin stabilitesinin korunması, nörodejenerasyonu geciktirmek ve bilişsel işlevi iyileştirmek için yeni bir terapötik strateji olma potansiyeline sahip olabilir. Endokrin FGF'ler kan dolaşımı yoluyla vücutta birden fazla organa dağıtılabilir, böylece birden fazla sisteme müdahale ederek kapsamlı bir nöroprotektif etki gösterebilirler (288). Ayrıca FGF'lerin nörodejeneratif hastalıkların tespitinde biyobelirteç olarak kullanımı da birçok faktör nedeniyle sınırlıdır. Örneğin; Farklı FGF izoformlarının olması (297,298), FGF'lerin homojen olmayan alan dağılımı (FGF'lerin serum, beyin omurilik sıvısı ve beyin parankimindeki mekansal dağılımı homojen değildir çünkü bazı FGF'ler kan beyin bariyerine tamamen nüfuz edemez) (298,299), bir FGF türünün farklı mikro ortamlardaki farklı FGFR'lere bağlanabilir ve farklı sinyal yollarını düzenleyebilir olması sonucu farklı fizyolojik ve patolojik etkiler ortaya çıkabilmesi (290,300,301), FGF'ler arasında rekabetçi inhibisyonun olması gibi (302).

Tüm FGFR'ler Santral Sinir Sistemi'nde yaygın olarak dağılmış olmasına rağmen, mevcut kanıtlar bilişsel bozukluklarda önemli ölçüde değiştiği gözlemlenen ana reseptörün FGFR-1 olduğunu göstermektedir (303).

Jose' Manuel Ferna'ndez-Real ve arkadaşları, çalışmaya aldıkları grup 1 için 33 erkek bireye oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulamışlar; grup 2 için ise 2010'dan Şubat 2012'ye kadar devam eden çok merkezli FLORINASH Projesinden

30-65 yaş arasındaki denekleri almışlar. Bu çalışmada dolaşımdaki iFGF-23'ün serum fosfat ve PTH konsantrasyonlarıyla pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlar. Her iki grupta da normal aralıktaki böbrek fonksiyonu, iFGF-23 konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkilemiş (304).

İn vitro çalışmalarda, FGF-23/ α -KL/FGFR-1 yolunun hipokampal nöronal sinaptik yoğunluğunu arttırdığını; ancak aşağı yöndeki Akt sinyal yolunu aktive ederek nöronal dallanmayı inhibe ederek hafıza eksikliklerine yol açtığı göstermişlerdir (267,287). Hayvan ve hücresele deneyler arasındaki bu fark, FGF-23'ün bilişsel işlev üzerinde çift yönlü modölatör etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir (288).

Bu çalışmalar, bizim çalışmamızdaki sağlıklı kontrol grubunun FGF-23 değerlerinin, diyabetik hasta gruptan daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Drew ve arkadaşlarının iyi işlev gören yaşlı yetişkinlerden oluşan uzunlamasına bir gözlem grubu olan Sağlıklı Yaşlanma ve Vücut Kompozisyonu Çalışmasında, intact serum FGF-23, 2.738 kişide test edilmiş. Yaşlı yetişkinlerden oluşan çeşitli bir kohortta, sağlam FGF-23 ile temel bilişsel işlev arasında veya iki farklı bilişsel testle değerlendirilen bilişsel bozulma olayı arasında hiçbir ilişki bulunamamış. Genel olarak, FGF-23 ile bilişsel işlev arasında bir ilişki olma ihtimalinin düşük olduğu ve daha önce bildirilen ilişkilerin, böbrek işlevi (eGFR ve albüminüri) ve diğer mineral ölçümleri gibi bilişsel bozulmaya yönelik diğer risk faktörleri tarafından etkilenmiş olabileceği sonucuna varmışlar (286).

25(OH) D Vitamini dahil olmak üzere FGF-23'ün bilişsel bozuklukla ilişkisine ilişkin yayınlanmış veriler sınırlıdır.

İdame hemodiyaliz alan 263 katılımcının yer aldığı bir çalışmada, yüksek c-terminal FGF-23 ile daha kötü hafıza fonksiyonu arasında kesitsel bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (137).

Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan ilerlemiş KBH'li 600 katılımcıyı içeren bir çalışmada, c-terminal FGF-23 ile bilişsel bozukluk arasında herhangi bir kesitsel ilişki bulunamamış; ancak bilişsel sonuç tek bir telefon temelli yapılan bilişsel test çalışması ile yapılmış (285).

İnmede Coğrafi ve Irksal Farklılıkların Nedenleri (REGARDS) çalışmasında, c-terminal FGF-23'ü ölçülmüş ve bir vaka kontrol tasarımı kullanarak bilişsel bozukluk olayıyla hiçbir ilişki bulamamış (284).

McGrath ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise toplum içinde yaşayan 1.563 yetişkinde c-terminal FGF-23'ün yapısal beyin hastalığı, bilişsel performans ve demans ile ilişkisini inceleyen Framingham Offspring Çalışmasının bir analizini yayınlamış 6. Daha yüksek FGF-23, demansla ilişkilendirilmiş. Ancak bu ilişki, eGFR ve 25(OH) D vitamini için ayarlanan son istatistiksel modelde zayıflamış ve anlamsız hale gelmiştir (283).

Bazı çalışmalar GFR'nin 25(OH)D3 ve FGF-23 ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Desjardins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FGF-23'ün, böbrek fonksiyonunun azalmasıyla arttığını buldu (305,306), diyaliz öncesi hastalarda KBH evresinin artmasıyla 25(OH)D3 düzeylerinin azaldığını buldu (307,308). Bu bulgularla tutarlı olarak serum 25(OH)D3 düzeyleri böbrek fonksiyonuyla negatif korelasyon gösterdi. Ancak bu çalışmada KBH evre 5 ve KBH evre 1-4 hastaları arasında serum FGF-23 düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu; bu durum diyetle fosfor alımının ve ilaç kullanımının eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak, toplam çalışma örneğinin normal fosfat başlangıç seviyesi de FGF-23 seviyelerinin önemli ölçüde dalgalanmamasının nedenlerinden biri olabilir. Bu katılımcılar normal böbrek fonksiyonuna sahip bir popülasyonla karşılaştırılırsa, bazı çalışmaların GFR'nin 25(OH)D3 ve FGF-23 ile yakından ilişkili olduğunu göstermesi mümkündür (309).

Bizim çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubunda ve Tip 2 DM'li grupta FGF-23 ve MMT puanını (kognitif fonksiyonları) etkilemediğini tespit ettik. Aynı şekilde, diyabetik hasta grup kendi içinde albuminüri derecelerine göre ayrılıp incelendiğinde yine FGF-23'ün MMT puanına etkisini görmedik. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif demans grubundaki bireylerin FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerleri diğerlerinden daha yüksekti. Diyabetik hasta gruptaki bireylerin Soluble α -Klotho değerleri ile MMT puanı arasında negatif bir korelasyon tespit ettik; Soluble α -Klotho değerinin yükselmesi, bilişsel fonksiyonları azaltıyordu diyebiliriz.

Bazı çalışmalar, dolaşımdaki yüksek FGF-23 konsantrasyonlarının, süperoksit seviyelerini artırarak ve NO biyoyararlanımını azaltarak endotel bağımlı vasküler gevşemeyi bozduğu da ileri sürülmektedir (310).

Ayrıca, vasküler sistemde FGF-23, vasküler kalsifikasyonu indüklemek için Soluble α -Klotho olmadan doğrudan FGFR-2 veya FGFR-3'e bağlanabilir (311). Dolayısıyla FGF-23, ateroskleroz ile yüksek oranda ilişkilidir ve ateroskleroz ve felç için önemli bir risk faktörüdür (312–314). Başka bir deyişle FGF-23, serebrovasküler hasarı ağırlaştırarak dolaylı olarak bilişsel bozulmayı tetikleyebileceği düşünülmektedir (288).

KBH'de üremik stres, Soluble α -Klotho ifadesinin baskılanması yoluyla endotelyal FGF-23 direnci durumuna yol açar. Fonksiyonel bir FGF-23/ Soluble α -Klotho hormonal sisteminin yokluğunda, endotelyal fonksiyonun başarısız olmasına ve bunun sonucunda eNOS ekspresyonunun ve vasküler homeostazın patolojik modülasyonuna yol açar (315).

Çalışmamızda, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından bir diğeri olan DRP ile FGF-23 arasında ilişki tespit ettik. FGF-23'teki 1 birimlik artışın, DRP gelişimini 0,993 kat artırmaktaydı, Soluble α -Klotho'daki 1 birimlik artışın, DRP gelişimini 1,514 kat artırmaktaydı.

Drew ve arkadaşlarının iyi işlev gören yaşlı yetişkinlerden oluşan uzunlamasına bir gözlem grubu olan Sağlıklı Yaşlanma ve Vücut Kompozisyonu Çalışmasında, intact serum FGF-23, 2.738 kişide test edilmiş. Bilişsel işlev başlangıçta ve 3, 5 ve 8. yıllarda genel bilişsel işlevin bir testi olan Mini Mental Durum Testi (MMSE) kullanılmış. FGF-23 ile başlangıçtaki bilişsel işlev ve bilişsel bozulma arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş, başlangıçtaki tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), idrar albümin/kreatinin oranı, komorbidite ve diğer ölçümlere göre ayarlanmış. Normal FGF-23'ün başlangıçtaki bilişsel işlev ve bilişsel bozulma ile bağımsız ilişkisini değerlendirmişler. FGF-23'ün dörtte birlik dilimleri arasında, en yüksek dörtte birlik dilimde yer alanların diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi eşlik eden hastalıklara sahip olma olasılıkları daha yüksek bulunmuş. FGF-23'ün dörtte birlik dilimleri arasında, en yüksek dörtte birlik dilimde

yer alanların diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi eşlik eden hastalıklara sahip olma olasılıkları daha yüksek olarak bulunmuş (286).

Bizim çalışmamızda, FGF-23 ve Soluble α -Klotho ile diyabete eşlik eden hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu tespit etmedik.

Drew ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, en yüksek çeyrekte yer alan kişilerde başlangıç eGFR'si daha düşük, spot idrarda ACR > 30 mg/g olma olasılığı daha yüksek, serum kalsiyumu, fosforu, 25(OH) D vitamini ve PTH konsantrasyonları daha yüksek ve çözünebilir Soluble α -Klotho değerleri daha düşük olarak bulunmuş. FGF-23 kategorisine göre yaş, cinsiyet ve siyah ırkta herhangi bir farklılık gözlenmemiş (286).

Bizim çalışmamızda PTH ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit etmedik.

Demirin, sağlam FGF-23 molekülünün bölünmesini inhibe ederek ve FGF-23 fragmanlarının böbrek tarafından temizlenmesine yardımcı olarak FGF-23 yolakları üzerinde etki gösterdiği açıklanmıştır (316,317). Dolayısıyla demir depoları ne kadar yüksek olursa CtFGF-23 konsantrasyonu da o kadar düşük olur. Ve tam tersi, ferritin seviyeleri ne kadar düşük olursa, CtFGF-23 seviyeleri de o kadar yüksek olur. Demir eksikliğinin (HIF1a'yı uyararak) FGF-23 transkripsiyonunun artmasına yol açtığı açıklanmıştır (317,318).

Bizim çalışmamızda, diyabetik hasta gruptaki bireylerin makroalbuminürisi olanlarda, ferritin değerleri ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit ettik.

Jose' Manuel Ferna'ndez-Real ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, artan yağlanmayla birlikte artan kemik gerginliğinin FGF-23 salgısının artmasına yol açabileceğini düşündürmüştü. Morbid obezitesi olan kişiler en yüksek (neredeyse 2 kat) CtFGF-23 seviyelerini göstermiş; bu da BMI'nin varyansına en fazla katkıda bulunan faktör olduğu gösterilmiş (304).

Bazı çalışmalar yaşlı erkeklerde FGF-23 ile vücut ağırlığı ve yağ dokusu içeriği arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Örneğin, 69-80 yaşları

arasındaki 3014 İsveçli erkekte sağlam FGF-23 ile vücut ağırlığı arasında anlamlı bir korelasyon, bulunmuştur, kilo artışıyla FGF-23'ün de arttığı gözlenmiştir (319,320).

Başka bir çalışmada, en yüksek BMI'ye sahip katılımcılar, en düşük BMI'ye sahip katılımcılara göre 9,5 RU/ml daha yüksek C-terminal FGF-23'e sahipti (321).

Başka bir çalışmada, 48 perimenopozal obez kadında ve 29 obez olmayan kontrolde, iFGF-23 konsantrasyonları tüm çalışma deneklerinde BMI ($r = 0,292$) ve yağ içeriği ($r = 0,259$) ile anlamlı düzeyde korelasyon göstermiş (322). HOMA değerini kullanan Wojcik M ve arkadaşları, obez ergenlerde iFGF-23'ün insülin direnci ile ilişkisini bulmuşlar (323). Bu sonuçlar doğrultusunda, akut hiperinsülineminin Tip 2 DM hastalarında serum FGF-23 konsantrasyonlarını arttırdığı açıklanmıştır (324). Dolayısıyla, düşük demir depolarına sahip en obez, insüline dirençli deneklerin, C-terminal tahlili ile ölçülen en yüksek FGF-23 konsantrasyonlarını sergiledikleri sonucuna varılabilir görüşü vardır. Obezitenin, FGF-23 salgılamak için kemik üzerindeki düşük demir depolarının göreceli hipoksisi ile etkileşime girdiği tahmin edilmektedir. Ek olarak kilo kaybı, FGF-23 konsantrasyonlarının azalmasına yol açtığı görülmüştür (304).

Jose' Manuel Ferna'ndez-Real ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, dolaşımdaki FGF-23 konsantrasyonunun çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ve ateroskleroz ile ilişkili olmasının sebebinin, FGF-23 ve morbid obezitenin varlığı arasındaki ilişkiye bağlı olduğunu düşünmüşler. Dolaşımdaki FGF-23 konsantrasyonu ile glukoz metabolizması, kemik yoğunluğu, demir ve obezite durumuna bağlı ateroskleroz parametreleri arasında farklı bir ilişki olduğu tespit edilmiş. Fosfat dışında hangi sinyallerin FGF-23 üretimini düzenlediği ve hangi moleküllerin bunun düzenlenmesine aracılık ettiğinin henüz belirsizliğini koruduğunu vurgulamışlardır (304).

CKD'nin erken evresinde Soluble α -Klotho düzeyinde bir azalma ve salgılanan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) düzeyinde bir artışla başlar (325). FGF-23, Soluble α -Klotho ve lipid profili arasındaki etkileşimler olduğu öne sürülmüştür. Yaşlı erkeklerde yapılan kesitsel bir çalışma, FGF-23'ün HDL-C düzeyiyle ters ilişkili olduğunu göstermiştir (319). Soluble α -Klotho geninin işlevsiz bir varyantı, HDL-C düzeyleriyle ters ilişkilidir (326).

Kanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FGF-23 düzeyinin HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili bulunmamasına rağmen; Evre 5 KBH grubunda FGF-23 düzeyinin kolesterol oranı ve lipoprotein parçacık sayısı ile pozitif ilişkileri gözlenmiştir (327).

Kesitsel bir çalışmada, diyaliz kullanmayan 80 KBH hastasında FGF-23 düzeyinin HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir (328).

Bir kohort çalışması, 654 hemodiyaliz hastasında FGF-23 düzeyinin HDL kolesterol düzeyleriyle negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (329).

Başka bir kohort çalışması, 196 hemodiyaliz hastasında FGF-23 düzeyinin HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili olmadığını, ancak HDL kolesterol dışı düzeyle negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (330). Bu tutarsız sonuçlar istatistiksel güç ve kullanılan lipid ölçüm yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olabilir (329). FGF-23 ile HDL arasındaki ilişki ise KBH evresine göre değişebilir. Ancak bu çalışmalar FGF-23'ün lipid metabolizması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Önceki çalışmalardan birinde, FGF-23'ün, lipolizi düzenleyen FGF21 gibi diğer FGF familyalarının reseptörleri aracılığıyla sinyal verebilmesinden bahsedilmiştir (329).

Gözlemsel bir çalışma, FGF-23 düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir (323). FGF-23, insülin duyarlılığına rağmen HDL metabolizmasını etkileyebilir. Soluble α -Klotho, FGF-23'ün bir kofaktörü olarak işlev görür ve FGF-23'ün etkilerine aracılık eder. Ancak Soluble α -Klotho ve FGF-23'ün lipid metabolizması üzerindeki birleşik etkilerine ilişkin bir rapor bulunmamaktadır (327).

Bizim çalışmamızda, diyabetik hasta grupta trigliserit ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho pozitif yönlü ilişki gözlendi; sağlıklı kontrol grubunda ise herhangi bir korelasyon yoktu.

Ek olarak bizim çalışmamızda sigara içme durumu ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho arasında istatistiksel olarak bir ilişki gözlenmedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 23 sağlıklı kontrol grubu ve 143 Tip 2 DM'li hasta dahil edildi. Tip 2 DM'li hastalar, kendi içinde spot idrardaki albümin/kreatinin (UACR) derecelerine göre 3 gruba ayrıldı: Normoalbuminürik (UACR:<30 mg/gün), mikroalbuminürik (UACR: 30-300 mg/gün), makroalbuminürik (UACR:>300 mg/gün). Katılımcıların tümüne bilişsel fonksiyonlarını değerlendirebilmek için MMT uygulandı ve plazma FGF-23 ile Soluble α -Klotho değerleri ölçüldü. Bunun yanında Diyabet ve KBH seyrini etkileyebilecek birçok parametre ile de değerlendirmeler yapıldı. Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda FGF-23 ve Soluble α -Klotho'nun kognitif fonksiyonlarla ilişkisini araştırmak için yaptığımız çalışmada şu sonuçlara ulaştık:

- 1) Tip 2 DM başlı başına, bilişsel fonksiyonları gerileten bir hastalıktır.
- 2) İleri yaş, Tip 2 DM süresi ve hipergliseminin de bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri vardır.
- 3) Tip 2 DM'nin mikrovasküler komplikasyonların arasında nefropati de vardır. Bunu destekler nitelikte, diyabetik hastalarda eGFR gibi böbrek fonksiyonlarının göstergesi olan bazı değerlerin daha bozulmuş olduğunu gördük ve albuminüri miktarları arttıkça böbrek fonksiyonları daha da kötüleşmekteydi.
- 4) Tip 2 DM süresi arttıkça albuminüri miktarları artmakta ve böbrek fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir.
- 5) Tip 2 DM'li hastalarda albuminüri miktarı ile bilişsel fonksiyonlar arasında direkt bir etki yoktu ancak; makroalbuminürik grupta bilişsel seviyelerin en düşük olduğunu söyleyebiliriz. Makroalbuminürik duruma gelene kadar bilişsel bozukluklar kliniğe yansımayabilir. Demans durumunu değerlendirmek için hızlı ve kısa testlerden en çok kullanılan SMMSE'dir. Bizim kullandığımız SMMSE dışında da bilişsel fonksiyonları ve demansı ölçen testler vardır. Literatürde bu testlerin karşılaştırmasının yapıldığı çalışmalar da vardır. SMMSE'den daha duyarlı veya SMMSE'yi destekleyecek testler eklenerek; aynı zamanda demans etyolojinde yer alabilen depresyonun da ekarte edilmesiyle yeni çalışmalar yapılabilir. Bilişsel fonksiyonları etkileyen egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklere biz

çalışmamızda incelemedik. Yeni yapılacak çalışmalarda bu konular da ele alınabilir.

- 6) Tip 2 DM'li hastalarda diyabetik nefropati sınıflandırmasında UACR daha çok kullanılsa da böbrek fonksiyonlarını ve KBH'ı BUN, kreatinin, eGFR ile de değerlendirebiliriz. Çalışmamızda yalnızca diyabetik hastalar ele alındığında UACR, UPCR değerleri istatistiksel olarak en düşük olan grup, MMT puanına göre "normal" olan gruptu. Ancak UACR ile MMT puanı arasında bir korelasyon yoktu. BUN artışı ve eGFR azalması ile bilişsel fonksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit ettik. İdrardan atılan proteinlerin bir kısmı da albümin dışındaki küçük globulinlerdir. İdrarda albümin atılımının yanında, diğer küçük globulinlerin de bir şekilde bilişsel fonksiyonların kötüleşmesine etkisi olabileceği sonucuna varılabilir. Bununla birlikte, ağır demansı olan bireylerin uzun süredir medikal tedavi altında olmasıyla birlikte albuminüri miktarlarının azalmış olabilir şeklinde düşünülebilir.
- 7) Hem sağlıklı kontrol grubunda hem de diyabetik hasta grupta FGF-23 ve Soluble α -Klotho birbirleriyle pozitif yönlü korele olarak bulduk.
- 8) Sağlıklı kontrol grubunda FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin ortalaması, Tip 2 DM'li hasta grubunkinden daha yüksek tespit edildi. Tip 2 DM'li hastalarda albuminüri derecesine göre ayrılıp kıyaslandığında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ancak diyabetik hasta grupta FGF-23 artışının eGFR azalmasıyla korele olduğunu tespit ettik. Buna göre, FGF-23'ün, sağlıklı bireylerde böbrek fonksiyonları ya da bilişsel fonksiyonlarla ilişkisi yokken; Tip 2 DM'li hastalarda eGFR düşüşünün göstergesi olabilir. Tip 2 DM'lilerde (mikroalbuminürik grup hariç), FGF-23 ve Soluble α -Klotho artışı, BUN ve kreatinin yüksekliğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.
- 9) Hem sağlık kontrol grubunda hem de diyabetik hasta grupta Soluble α -Klotho ile albuminüri ve eGFR arasında bir korelasyon bulamadık.
- 10) FGF-23 ve Soluble α -Klotho ile MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bulamamak da böbrek fonksiyon bozukluğunun bilişsel fonksiyonları kötü etkileyebileceği sonucuna ulaştık. MMT

puanına göre ortalama eGFR değerleri sırasıyla; “normal” grupta $80,46 \pm 17,96$ mL/dk/1,73 m², “hafif demans” grubunda $73,53 \pm 24,26$ mL/dk/1,73 m², “ağır demans” grubunda $62,13 \pm 24,03$ mL/dk/1,73 m² olarak tespit ettik. FGF-23'ün bilişsel işlev üzerinde çift yönlü modülatör etkilere sahip olabileceğinden kaynaklı olabilir. Bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

- 11) Korelasyon analizine bakıldığında ise diyabetik hasta gruptaki bireylerin Soluble α -Klotho değerinin yükselmesi, bilişsel fonksiyonları azaltıyordu.
- 12) AKŞ ve TKŞ ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho pozitif yönlü korele bulundu.
- 13) Tip 2 DM'lilerde, FGF-23 ve Soluble α -Klotho yüksekliği, kontrolsüz diyabetin ve böbrek fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olabilir. Tip 2 DM'nin ve KBH'nin bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediğini biliyoruz. Sonuç olarak, FGF-23 artışının, böbrek fonksiyon bozukluğunun göstergesi olduğunu varsayarsak; böbrek fonksiyonları bozulan Tip 2 DM'lilerin de dolaylı olarak bilişsel fonksiyonlarının azalacağını öngörebiliriz. Böylece; FGF-23 ve Soluble α -Klotho değerlerinin tayini, Tip 2 DM'li bireylerde ileride oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bize yol gösterip; erken tedbir alınmasına ve tedavi planlarının yapılmasına yardımcı olabilir. Komorbid hastalıkların ve olası depresyon durumlarının da zamanla eklenebileceğini ve bilişsel fonksiyonların bozulmasına katkısının olabileceğini de her zaman akılda tutmak gerektiğine inanıyoruz.
- 14) FGF-23 ile MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bulamasak da böbrek fonksiyon bozukluğunun bilişsel fonksiyonları kötü etkilediğini biz de tespit ettik.
- 15) Sağlıklı kontrol grubunda 25-hidroksi vitamin D ile Soluble α -Klotho pozitif yönlü korele bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda vitamin D yüksekliğinin, Soluble α -Klotho değerinin yüksekliği ile ilişkili olabileceğini tespit ettik.
- 16) Tip 2 DM'li bireylerde eklenen diğer hastalıklar, bilişsel fonksiyonların daha çok gerilemesine sebep olmaktadır. Örneğin hastaların hipertansif seyretmesi, proteinüri ve albuminüri miktarlarının artması, böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması, bilişsel fonksiyonların kötüleşmesine

katkı sağlamaktadır. SKB'nın yüksek olmasının olumsuz katkısı olabileceği kanaatindeyiz.

- 17) Tip 2 DM'li hastalarda böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla, albuminüri miktarları attıkça HT, MI, KAH, HL gibi komorbid hastalıkların riski de artmaktadır.
- 18) Tip 2 DM hastalarında, monoterapi ya da kombine tedavilerde insülin kullanımı olanlarda bilişsel fonksiyonların daha da azaldığını tespit ettik. Bu sonuca ulaşan literatürde başka çalışmalar olsa da bilişsel fonksiyonları etkileyen birçok faktör olduğu göz önünde bulundurulmalı. İnsülin kullanımı ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkinin netleştirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
- 19) Tüm dünyada ve ülkemizde albuminüri ve HT tedavisinde ilk sıralarda tercih edilen ACEi ve ARB kullanımı ve BB kullanımının direkt bilişsel seviyeyi etkilediğini söyleyemeyiz; ancak Tip 2 DM'li hastalarda MMT puanı en yüksek olanlar ARB+BB kullanmaktaydı, bunu yalnız ACEi kullananlar takip etmekteydi. Bu konuda net bir kanıya varabilmek için, ilaçlarla ilgili spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 20) Tip 2 DM'li hastalardan BUN ve kreatinin değerleri düşük olan bireylerin en çok kullandığı antihipertansifler yalnızca ACEi kullanımı veya ACEi+BB kullanımı olarak tespit edildi. eGFR'si düşük olanların ise daha çok yalnız ARB veya ARB+BB kombinasyonu kullandığını gözlemledik. Bu sonuçlar bize, ACEi ve ARB preparatlarının her ikisi de RAS blokajı yaptığı halde ACEi'nin böbrek fonksiyonları üzerine daha çok olumlu etkisi olabileceğini düşündürdü.
- 21) Tip 2 DM'li bireylerde böbrek fonksiyonları bozuldukça DRP riski de artmaktadır. DRP'si olanların MMT puanları daha düşüktü. Bunun sebebi, ortak faktörlerin DRP ve bilişsel fonksiyonları etkileyebilmesi olabilir. Örneğin Tip 2 DM süresi, hiperglisemi, böbrek fonksiyon bozuklukları olması gibi.
- 22) FGF-23 ve Soluble α -Klotho artışı, Tip 2 DM'nin bir diğer mikrovasküler komplikasyonu olan DRP gelişme riskini artırmaktaydı.

- 23) Antihipertansif kullanan bireylerin DRP olma ihtimali daha yüksekti. HT da başlı başına retinopati yapabildiğinden; DRP gelişimine de katkı sağlayabileceğini düşündük.
- 24) Direkt olmasa da trigliserit yüksekliği ile albuminüri birbirini etkilemekte diyebiliriz. Aynı zamanda Tip 2 DM süresi uzadıkça HL riski ve anti hiperlipidemik kullanım oranı artmaktadır. Hiperlipidemide ileri yaşın etkisi de vardır.
- 25) Diyabetik hasta grupta FGF-23 ve Soluble α -Klotho ile trigliserit pozitif olarak birbirini etkilemekteydi. FGF-23'ün böbrek fonksiyon bozukluğu ve kötü kan şekeri regülasyonunun bir göstergesi olabileceği gibi, hipertrigliserideminin de göstergesi olabilir.
- 26) Makroalbuminüri olan diyabetik hasta gruptaki bireylerin, ferritin değerleri ile FGF-23 ve Soluble α -Klotho arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit ettik. Demir depoları ne kadar yüksek olursa c-terminal FGF-23'ün de o kadar yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olsa da ferritinin bir akut faz reaktanı olması sebebiyle etkileyen birçok faktör olabileceğinden bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
- 27) İlginç bir şekilde, aktif sigara içiciliğinin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olduğunu bulduk.
- 28) Çalışmamızda otoimmün hastalık ve aktif enfeksiyon varlığını dışlama kriterleri olarak aldığımızdan, CRP ile bilişsel fonksiyonlar arasında bir ilişki tespit etmedik.
- 29) Çalışmamızdaki katılımcıların, komorbid hastalıkları, aldıkları Tip 2 DM tedavisi, kullandıkları anti hipertansifler, sigara içme durumları gibi bazı konular ele alındığında heterojen bir gruptu. Bu da bizim çalışmamızdan ortaya çıkan istatistiksel sonuçları etkilemiş olabilir.
- 30) Demans durumunun değerlendirilmesinde ele alınacak birçok konu vardır. Bizim çalışmamızda egzersiz düzeni, beslenme düzeni, uyku düzeni ve süresi sorgulanmadı. Bu faktörlerin de değerlendirmeye alınması ile yapılacak yeni çalışmaların da aydınlatıcı olabileceğini düşünüyoruz.

31) Yeni yapılacak çalışmalarda komorbid hastalıklar ve bunların tedavi şekilleri ya da Tip 2 DM tedavi açısından benzer gruplar ele alınırsa, demans durumunun daha iyi değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Geniş bir FGF ailesinin son 20 yıldaki en yeni üyelerinden biri olan FGF-23 ve onun kofaktörü Soluble α -Klotho ile ilgili birçok konudaki çalışma, dünya çapında hala devam etmektedir. Yeni gelişmeler tüm bilim dünyası için heyecan vericidir. Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda plazma FGF-23 ve Soluble α -Klotho'nun bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin netleşebilmesi için; yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Maltese G ve Karalliedde J. The Putative Role of the Antiageing Protein Klotho in Cardiovascular and Renal Disease. *International Journal of Hypertension*, 2012:1-5, 2011.
2. Chen D ve ark. RBP4/Lp-PLA2/Netrin-1 signaling regulation of cognitive dysfunction in diabetic nephropathy complicated with silent cerebral infarction. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 125(08):547-553, 2017.
3. Lin YC ve ark. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(8):662-675, 2018.
4. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*, 2021:e1497449, 2021.
5. Silva A ve ark. Klotho and FGF-23 Levels as Biomarkers of CKD-Associated Cardiac Disease in Type 2 Diabetic Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7):1536, 2019.
6. Sehgal AR, ve ark. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 30(1):41-9, 1997.
7. Kurella M ve ark. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(9):2543-8, 2006.
8. Drew A ve ark. FGF-23 and cognitive performance in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*, 18:78–86, 2014.
9. Nealon RS ve ark. Impaired cerebrovascular responsiveness and cognitive performance in adults with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(2):462-7, 2017.
10. van Zwieten A ve ark. Associations of Cognitive Function and Education Level With All-Cause Mortality in Adults on Hemodialysis: Findings From the COGNITIVE-HD Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(4):452-62, 2019.

11. Gorelick PB ve ark. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 42(9):2672-713, 2011.
12. Geijselaers SLC ve ark. Carotid stiffness is associated with impairment of cognitive performance in individuals with and without type 2 diabetes. *The Maastricht Study Atherosclerosis*, 253:186-93, 2016.
13. Stehouwer CDA ve ark. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*, 51(4):527-39, 2008.
14. Henry RMA ve ark. Arterial Stiffness Increases With Deteriorating Glucose Tolerance Status. *Circulation*, 107(16):2089-95, 2003.
15. Kanbay M ve ark. Fibroblast Growth Factor 23 and Fetuin A are Independent Predictors for the Coronary Artery Disease Extent in Mild Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(10):1780, 2010.
16. Yamashita T ve ark. Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 277(2):494-8, 2000.
17. Yazaki N ve ark. Differential expression patterns of mRNAs for members of the fibroblast growth factor receptor family, FGFR-1–FGFR-4, in rat brain. *J of Neuroscience Research*, 37(4):445-52, 1994.
18. Liu S ve Quarles LD. How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(6):1637-47, 2007.
19. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37:81-90, 2013.
20. Kaner G ve ark. Tip 2 Diyabetli Bireylerin Beslenme Durumlarının Saptanması ve Diyabete Yönelik Davranışlarının Belirlenmesi. *Türkiye Obezite ve Diyabet Dergisi*, 5(2):146-57, 2021.
21. Satman I ve ark. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey, *Diabetes Care*, American Diabetes Association, 25:1551–1556, 2002.

22. Satman I ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28(2):169-80, 2013.
23. Lam DW ve LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Current Opinion in Endocrinology. Diabetes and Obesity*, 19(2):93, 2012.
24. ElSayed NA ve ark. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47:20-42, 2024.
25. Eckhardt BJ ve ark. Glycated Hemoglobin A1c as Screening for Diabetes Mellitus in HIV-Infected Individuals. *AIDS Patient Care and STDs*, 26(4):197-201, 2012.
26. Kim PS ve ark. A1C Underestimates Glycemia in HIV Infection. *Diabetes Care*, 32(9):1591-3, 2009.
27. Selvin E ve ark. Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 169(3); 156, 2018.
28. Little R. Glycated Hemoglobin Standardization – National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Perspective. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 41(9):1191–1198, 2003
29. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33;62-69, 2009.
30. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022, Ankara, 2022.
31. Bogun M ve ark. C-Peptide Levels in Subjects Followed Longitudinally Before and After Type 1 Diabetes Diagnosis in TrialNet. *Diabetes Care*, American Diabetes Association, dc192288;1-8, 2020.
32. Greenbaum J ve ark. Fall in C-Peptide During First 2 Years From Diagnosis. *Diabetes*, American Diabetes Association, 61(8);2066–2073, 2012.

33. Fauci AS ve ark. Diabetes mellitus, Harrison's Principles of Internal Medicine, 338;2275–2304, 2008.
34. Hemmingsen B. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Library, 1-296, 2013.
35. Chung S ve ark. Reconsidering the Age Thresholds for Type II Diabetes Screening in the U.S. American Journal of Preventive Medicine, 47(4):375-81, 2014.
36. Aydoğdu S. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. Archives of the Turkish Society of Cardiology, 47(6): 535-546, 2019.
37. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ, 321(7258):405-12, 2000.
38. Faselis C ve ark. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. CVP, 18(2):117-24, 2020.
39. Solomon SD ve ark. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care, 40(3):412-8, 2017.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet, 352(9131):837-53, 1998.
41. Lynch SK ve Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. Vision Research, 139:101-7, 2017.
42. Sabanayagam C ve ark. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 7(2):140-9, 2019.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes —2024, Diabetes Care, 47;231–243, 2024.

44. Ang L ve ark. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Current Diabetes Reports*, 14:528, 2014.
45. Martin CL ve ark. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study, *Diabetes Care*, American Diabetes Association, 37(1):31–38, 2014.
46. Faramarz I ve ark. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet*, 376:419-430, 2010.
47. Bashir M ve ark. Optimal glycaemic and blood pressure but not lipid targets are related to a lower prevalence of diabetic microvascular complications. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(5):102241, 2021.
48. The Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia*, 60(6):980-8, 2017.
49. Callaghan BC ve ark. Dietary weight loss in people with severe obesity stabilizes neuropathy and improves symptomatology. *Obesity - Wiley Online Library*, 29(12); 2108-2118, 2021.
50. Pop-Busui R ve ark. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial, *Diabetes Care*, American Diabetes Association, 33(7):1578–1584, 2010.
51. Pop-Busui R ve ark. Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Left Ventricular Dysfunction: DCCT/EDIC Study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *Journal of the American College of Cardiology*, 61 (4) 447–454, 2013.
52. Pop-Busui R ve ark. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(1):136-54, 2017.
53. Smith AG ve ark. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28(4):511-6, 2014.

54. Pop-Busui R ve ark. Effects of Prior Intensive Insulin Therapy on Cardiac Autonomic Nervous System Function in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 119(22):2886-93, 2009.
55. Nichols GA ve ark. The association between estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular hospitalizations and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 32(3):291-7, 2018.
56. Salinero-Fort MÁ ve ark. Cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus in the MADIABETES Cohort Study: Association with chronic kidney disease. *Journal of Diabetes and its Complications*, 30(2):227-36.
57. Sugahara M ve ark. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology*, 26(6):491-500, 2021.
58. Tong LL ve Adler SG. Diabetic kidney disease treatment: new perspectives. *Kidney Research and Clinical Practice*, 41(2):63-73, 2022.
59. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(1):111-34, 2020.
60. Wolf G ve ark. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clinical Nephrology*, 68(2):81-6, 2007.
61. Adler AI ve ark. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney International*, 63(1):225-32, 2003.
62. Tonneijck L. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4):1023-1039, 2017.
63. Reidy K ve ark. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation*, 124(6):2333-40, 2014.

64. Fu H ve ark. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Molecular Metabolism*, 30:250-63, 2019.
65. Hashimoto Y ve ark. Polyol pathway and diabetic nephropathy revisited: Early tubular cell changes and glomerulopathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase. *Journal of Diabetes Investigation*, 2(2):111-22, 2011.
66. Thomas MC ve ark. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 12(2):177-86, 2005.
67. Keiichiro M ve ark. Targeting Redox Imbalance as an Approach for Diabetic Kidney Disease, *Biomedicines*, 8(2), 40, 2020.
68. Wan C ve ark. Role of NADPH Oxidase in Metabolic Disease-Related Renal Injury: An Update. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016:1-8, 2016.
69. Makita Zenji ve ark. Advanced Glycosylation End Products in Patients with Diabetic Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 325(12):836-42, 1991.
70. Shahbazian H ve Rezaii I. Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. *Journal of Renal Injury Prevention*, 2(2):73-80, 2013.
71. Marpadga AR ve ark. Interaction of MAPK and 12-lipoxygenase pathways in growth and matrix protein expression in mesangial cells. *American Journal of Physiology*, 283: 985–994, 2002.
72. Katalin S ve ark. Glucose-Induced Reactive Oxygen Species Cause Apoptosis of Podocytes and Podocyte Depletion at the Onset of Diabetic Nephropathy. *Diabetes, American Diabetes Association*, 55(1):225–233, 2006.
73. Kimmelstiel P ve Wilson C. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. *The American Journal of Pathology*, 12(1):83-98, 1936.
74. Jha JC ve ark. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(12):657-84, 2016.
75. Hesp AC ve ark. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors?. *Kidney International*, 98(3):579-89, 2020.

76. Prasad P ve ark. Evaluation of Renal Hypoxia in Diabetic Mice by BOLD MRI. *Investigative Radiology*, 45(12):819, 2010.
77. Nordquist L ve ark. Activation of Hypoxia-Inducible Factors Prevents Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(2):328, 2015.
78. Nangaku M. Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury: A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(1):17, 2006.
79. Kume S ve Koya D. Autophagy: A Novel Therapeutic Target for Diabetic Nephropathy. *Diabetes & Metabolism Journal*, 39(6):451-60, 2015.
80. Ding Y ve Choi ME. Autophagy in Diabetic Nephropathy. *Journal of Endocrinology*, 224(1):15-30, 2015.
81. Gödel M ve ark. Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. *Journal of Clinical Investigation*, 121(6):2197-209, 2011.
82. Mori H ve ark. The mTOR pathway is highly activated in diabetic nephropathy and rapamycin has a strong therapeutic potential. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 384(4):471-5, 2009.
83. Kato M ve Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nature Reviews Nephrology*, 15(6):327-45, 2019.
84. Oba S ve ark. Aberrant DNA methylation of Tgfb1 in diabetic kidney mesangial cells. *Scientific Reports*, 8(1):16338, 2018.
85. Chen Z ve ark. Epigenomic profiling reveals an association between persistence of DNA methylation and metabolic memory in the DCCT/EDIC type 1 diabetes cohort. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(21):3002-11, 2016.
86. Hovind P ve ark. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *British Medical Journal*, 328(7448):1105, 2004.

87. Katsarou A ve ark. Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1):1-17, 2017.
88. MacIsaac RJ ve ark. Markers of and Risk Factors for the Development and Progression of Diabetic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(2):S39-62, 2014.
89. Dunkler D ve ark. Modifiable lifestyle and social factors affect chronic kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Kidney International*, 87(4):784-91, 2015.
90. ADA Medical Affairs Article Collection. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, American Diabetes Association, 42(1):124–138, 2019.
91. Johnson RJ ve ark. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Elsevier Health Sciences, 2018.1573, 2018.
92. Redon J. Measurement of microalbuminuria – what the nephrologist should know. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Oxford Academic, 21(3): 573–576, 2005.
93. McGrath K ve Edi R. Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *American Family Physicia*, 99(12):751-9, 2019.
94. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati Diabetic Nephropathy. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 113–21, 2002.
95. Li Q ve ark. Diabetic Kidney Disease Benefits from Intensive Low-Protein Diet: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Therapy*, 12(1):21-36, 2021.
96. Phisitkul K ve ark. Continued Smoking Exacerbates but Cessation Ameliorates Progression of Early Type 2 Diabetic Nephropathy. *The American Journal of the Medical Sciences*, 335(4):284-9, 2008.
97. De Boer IH ve ark. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 98(4):1-115, 2020.

98. Lewis EJ ve ark. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, (20):1456-62, 1993.
99. Hirano T ve ark. Dyslipidemia in diabetic kidney disease classified by proteinuria and renal dysfunction: A cross-sectional study from a regional diabetes cohort. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(4):657-67, 2022.
100. Fruchart JC ve ark. The Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Patients with Dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology*, 102(10):1-34, 2008.
101. Château MT ve ark. Klotho interferes with a novel FGF-signalling pathway and insulin/Igf-like signalling to improve longevity and stress resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Aging*, (9):567-81, 2010.
102. Ho BB ve Bergwitz C. FGF-23 signalling and physiology. *Journal of Molecular Endocrinology*, 66(2):23-32, 2021.
103. Yamashita T. Structural and Biochemical Properties of Fibroblast Growth Factor 23. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 9(4):313-8, 2005.
104. Shimada T ve ark. Targeted ablation of FGF-23 demonstrates an essential physiological role of FGF-23 in phosphate and vitamin D metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 113(4):561-8, 2004.
105. Ornitz DM ve Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *WIREs Developmental Biology*, 4(3):215-66, 2015.
106. Tohyama O ve ark. Klotho Is a Novel β -Glucuronidase Capable of Hydrolyzing Steroid β -Glucuronides. *Journal of Biological Chemistry*, 279(11):9777-84, 2004.
107. Urakawa I ve ark. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23. *Nature*, 444(7120):770-4, 2006.
108. Grabner A ve ark. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metabolism*, 22(6):1020-32, 2015.
109. Kurosu H ve ark. Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 Signaling by Klotho. *Journal of Biological Chemistry*, 281(10):6120-3, 2006.

110. Nadkarni GN ve Uribarri J. Phosphorus and the Kidney: What Is Known and What Is Needed. *Advances in Nutrition*, 5(1):98-103, 2014.
111. Calvo MS ve ark. Dietary Phosphate and the Forgotten Kidney Patient: A Critical Need for FDA Regulatory Action. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(4):542-51, 2019.
112. Larsson T ve ark. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney International*, 64(6):2272-9, 2003.
113. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *Journal of Clinical Investigation*, 118(12):3820-8, 2008.
114. Bai XY ve ark. The Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets R176Q Mutation in Fibroblast Growth Factor 23 Resists Proteolytic Cleavage and Enhances in Vivo Biological Potency. *Journal of Biological Chemistry*, 278(11):9843-9, 2003.
115. Larsson T ve ark. Transgenic Mice Expressing Fibroblast Growth Factor 23 under the Control of the $\alpha 1(I)$ Collagen Promoter Exhibit Growth Retardation, Osteomalacia, and Disturbed Phosphate Homeostasis. *Endocrinology*, 145(7):3087-94, 2004.
116. Shimada T ve ark. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 314(2):409-14, 2004.
117. Bai X ve ark. Transgenic Mice Overexpressing Human Fibroblast Growth Factor 23 (R176Q) Delineate a Putative Role for Parathyroid Hormone in Renal Phosphate Wasting Disorders. *Endocrinology*, 145(11):5269-79, 2004.
118. Ganesh SK ve ark. Association of Elevated Serum PO_4 , $Ca \times PO_4$ Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(10):2131, 2001.
119. Bargman JM SK. Chronic Kidney Disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. p1761–1771, 2008.

120. Donate-Correa J ve ark. FGF-23/Klotho axis: Phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 23(1):37-46, 2012.
121. Kovesdy CP ve Quarles LD. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(9):2228-36, 2013.
122. Jean G ve ark. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(3):948-55, 2009.
123. Pasaoglu OT ve ark. FGF-23, alpha-Klotho and vitamin D mediated calcium-phosphate metabolism in haemodialysis patients. *Journal of Medical Biochemistry*, 40(2):160-6, 2021.
124. Lu X ve Hu MC. Klotho/FGF-23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Diseases*, 3(1):15-23, 2016.
125. Takashi Y ve Fukumoto S. FGF-23-Klotho axis in CKD. *Renal Replacement Therapy*, 2(1):20, 2016.
126. Hu MC ve ark. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 24(9):3438-50, 2010.
127. Forster RE ve ark. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 414(3):557-62, 2011.
128. Fukumoto S. Physiological Regulation and Disorders of Phosphate Metabolism -Pivotal Role of Fibroblast Growth Factor 23-. *Internal Medicine*, 47(5):337-43, 2008.
129. Liu S ve ark. Pathogenic role of FGF-23 in Hyp mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 291(1):38-49, 2006.
130. Jongbloed F ve ark. Clinical significance of FGF-23 measurement in dialysis patients. *Clinical nephrology*, 76:201-9, 2011.

131. Kawata T ve ark. Parathyroid Hormone Regulates Fibroblast Growth Factor-23 in a Mouse Model of Primary Hyperparathyroidism. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(10):2683, 2007.
132. Kurosu H ve ark. Suppression of Aging in Mice by the Hormone Klotho. *Science*, 309(5742):1829-33, 2005.
133. Hu MC ve ark. Klotho Deficiency Causes Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(1):124, 2011.
134. Saito Y ve ark. In Vivo klotho Gene Delivery Protects against Endothelial Dysfunction in Multiple Risk Factor Syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 276(2):767-72, 2000.
135. Nagai R ve ark. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences, Cell Mol Life Sci.*, 57(5):738-46, 2000.
136. Shroff R ve Shanahan CM. Klotho: An Elixir of Youth for the Vasculature? *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(1):5, 2011.
137. Drew DA ve ark. FGF-23 and cognitive performance in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*, 18(1):78-86, 2014.
138. Hartmann H ve ark. Early kidney transplantation improves neurocognitive outcome in patients with severe congenital chronic kidney disease. *Transplant International*, 28(4):429-36, 2015.
139. Güngen C ve ark. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13:273-81, 2002.
140. Keskin AO ve ark. SAĞLIK KURULUNDA DEMANS. *Galenos Yayınevi, İstanbul*, 8-52, 2019.
141. Çelik G ve ark. Findings of multidimensional instruments for determining psychopathology in diabetic and non-diabetic hemodialysis patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 5(4):346-54, 2012.

142. Stewart R ve Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine*, 16(2):93-112, 1999.
143. Gul CB ve ark. Relationship between glycemic control, microalbuminuria and cognitive functions in elderly type 2 diabetic patients. *Renal Failure*, 36(8):1258-62, 2014.
144. Kearney-Schwartz A ve ark. Vascular Structure and Function Is Correlated to Cognitive Performance and White Matter Hyperintensities in Older Hypertensive Patients With Subjective Memory Complaints. *Stroke*, 40(4):1229-36, 2009.
145. Korf ESC ve ark. Brain Aging in Very Old Men With Type 2 Diabetes: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care*, 29(10):2268-74, 2006.
146. McCrimmon RJ ve ark. Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet*, 379(9833):2291-9, 2012.
147. Dove A ve ark. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 17(11):1769-78, 2021.
148. Prince M ve ark. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends, *Alzheimer's Disease International*, 1-78, 2015.
149. Ward A ve ark. Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1):320-32, 2013.
150. Srikanth V ve ark. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction—towards effective management of both comorbidities. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(6):535-45, 2020.
151. Feil DG ve ark. Risk of Hypoglycemia in Older Veterans with Dementia and Cognitive Impairment: Implications for Practice and Policy. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(12):2263-72, 2011.
152. Biessels GJ ve ark. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*, 5(1):64-74, 2006.

153. Cheng G ve ark. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal*, 42(5):484-91, 2012.
154. Biessels GJ ve Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*, 63(1):3-9, 2020.
155. Bruehl H ve ark. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Research*, 1280:186-94, 2009.
156. Kodl CT ve Seaquist ER. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 29(4):494-511, 2008.
157. Takeda S ve ark. Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease: beta-amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function. *Molecular BioSystem*, 7(6):1822-7, 2011.
158. Hye GK. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Journal of Yeungnam Medical Science*, 36(3):183-91, 2019.
159. de la Monte SM. Contributions of Brain Insulin Resistance and Deficiency in Amyloid-Related Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Drugs*, 72(1):49-66, 2012.
160. Verdile G ve ark. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*, 2015:e105828, 2015.
161. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 7(1):45-61, 2005.
162. Ogbera A ve Adeyemi-Doro A. Emotional distress is associated with poor self care in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*, 3(4):348-52, 2011.

163. Britneff E ve Winkley K. The role of psychological interventions for people with diabetes and mental health issues. *Journal of Diabetes Nursing* Volume, 17(8), 2013.
164. Koekkoek PS ve ark. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *The Lancet Neurology*, 14(3):329-40, 2015.
165. Aschner P ve ark. Global Guideline for Type 2 Diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 104 (2014):1–52, 2014.
166. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(1):139-47, 2018.
167. Jennifer SL ve ark. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]), Agency for Healthcare Research and Quality (US); 14-05198-EF-1, 2013.
168. Cukierman T ve ark. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 48(12):2460-9, 2005.
169. Curb JD ve ark. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*, 52(5):971-971, 1999.
170. Kuusisto J ve ark. Association between features of the insulin resistance syndrome and alzheimer's disease independently of apolipoprotein e4 phenotype: cross sectional population based study. *British Medical Journal*. 315(7115):1045-9, 1997.
171. Leibson CL ve ark. Risk of Dementia among Persons with Diabetes Mellitus: A Population-based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 145(4):301-8, 1997.
172. Luchsinger JA ve ark. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer's Disease and Dementia with Stroke in a Multiethnic Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 154(7):635-41, 2001.

173. Bruce DG ve ark. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 61(1):59-67, 2003.
174. Reijmer YD ve ark. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 26(7):507-19, 2010.
175. Kanaya AM ve ark. Change in Cognitive Function by Glucose Tolerance Status in Older Adults: A 4-Year Prospective Study of the Rancho Bernardo Study Cohort. *Archives of Internal Medicine*, 164(12):1327-33, 2004.
176. Reske-Nielsen E ve Lundbæk K. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. *Diabetologia*, 4(1):34-43, 1968.
177. Reske-Nielsen E ve ark. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. *Diabetologia*, 1(3):233-41, 1966.
178. Johnson PC ve ark. Thickened cerebral cortical capillary basement membranes in diabetics *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 106(5):214-7, 1982.
179. Li W ve ark. Type 2 diabetes mellitus might be a risk factor for mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12:2489-95, 2016.
180. Roy S ve ark. Cognitive Function and Control of Type 2 Diabetes Mellitus in Young Adults. *North American Journal of Medicine and Science*, 7(5):220-6, 2015.
181. Varghese SM ve ark. Sweet Memories or Not? A Comparative Study on Cognitive Impairment in Diabetes Mellitus. *Front. Public Health*, 10:1-6, 2020.
182. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Forensic Science International*, 146(2):105-10, 2004.
183. Chatterjee S ve ark. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*, 39(2):300-7, 2015.

184. Panza F ve ark. Vascular risk factors, alcohol intake, and cognitive decline. *The Journal of nutrition, health and aging*, 12(6):376-81, 2008.
185. Yaffe K ve ark. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*, 63(4):658-63, 2004.
186. Solfrizzi V ve ark. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63(10):1882-91, 2004.
187. Ganguli M ve ark. Mild Cognitive Impairment that Does Not Progress to Dementia: A Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(2):232-8, 2019.
188. Viticchi G ve ark. Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(6):1127.e1-1127.e9, 2012.
189. Artero S ve ark. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(9):979-84, 2008.
190. Ravaglia G ve ark. Conversion of Mild Cognitive Impairment to Dementia: Predictive Role of Mild Cognitive Impairment Subtypes and Vascular Risk Factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(1):51-8, 2005.
191. Hughes TM ve ark. Changes in metabolic risk factors over 10 years and their associations with late-life cognitive performance: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 8(1):18-25, 2017.
192. Marseglia A ve ark. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimer's & Dementia*, 15(1):25-33, 2019.
193. Xu W ve ark. Accelerated Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia in People With Diabetes. *Diabetes*, 59(11):2928-35, 2010.

194. Strachan MWJ ve ark. The brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine*, 28(2):141-7, 2011.
195. Aung PP ve ark. Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetic Medicine*, 29(3):328-36, 2012.
196. Rizzo MR ve ark. Relationships Between Daily Acute Glucose Fluctuations and Cognitive Performance Among Aged Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 33(10):2169-74, 2010.
197. Handelsman Y ve ark. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines for Developing A Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015 — Executive Summary. *Endocrine Practice*, 21(4):413-37, 2015.
198. Hopkins R ve ark. Management of Adults With Diabetes and Cognitive Problems. *Diabetes Spectrum*, 29(4):224-37, 2016.
199. Crane Paul K ve ark. Glucose Levels and Risk of Dementia. *New England Journal of Medicine*, 369(6):540-8, 2013.
200. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effects of Intensive Diabetes Therapy on Neuropsychological Function in Adults in the Diabetes Control and Complications Trial. *Annals of Internal Medicine*, 124(4):379-88, 1996.
201. Duckworth W ve ark. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 360(2):129-39, 2009.
202. Williamson JD ve ark. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study (ACCORD-MIND): Rationale, Design, and Methods. *The American Journal of Cardiology*, 99(12):112-22, 2007.
203. Rawlings AM ve ark. The Association of Late-Life Diabetes Status and Hyperglycemia With Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia: The ARIC Study. *Diabetes Care*, 42(7):1248-54, 2019.

204. Yaffe K ve ark. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *The Journal of nutrition*, 10:293–5, 2006.
205. Rapp SR ve ark. Effect of a Long-Term Intensive Lifestyle Intervention on Cognitive Function: Action for Health in Diabetes Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(5):966-72, 2017.
206. Luchsinger J ve ark. Cognition in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS), *Diabetes* ,63(1):88, 2014.
207. Lehtisalo J ve ark. Diabetes, glycaemia, and cognition—a secondary analysis of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32(1):102-10, 2016.
208. Launer LJ ve ark. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *The Lancet Neurology*, 10(11):969-77, 2011.
209. Gregg EW ve Brown A. Cognitive and Physical Disabilities and Aging-Related Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 21(3):113-8, 2003.
210. Hassing LB ve ark. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: A longitudinal population-based study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4):599-607, 2004.
211. Grodstein F ve ark. Type 2 Diabetes and Cognitive Function in Community-Dwelling Elderly Women. *Diabetes Care*, 24(6):1060-5, 2001.
212. Hsu CC ve ark. Incidence of Dementia is Increased in Type 2 Diabetes and Reduced by the Use of Sulfonylureas and Metformin. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 24(3):485-93, 2011.
213. Abbatecola AM ve ark. Rosiglitazone and Cognitive Stability in Older Individuals With Type 2 Diabetes and Mild Cognitive Impairment. *Diabetes Care*, 33(8):1706-11, 2010.

214. Ma F ve ark. Conversion of Mild Cognitive Impairment to Dementia among Subjects with Diabetes: A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors with Five Years of Follow-up. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(4):1441-9, 2015.
215. Ott A ve ark. Diabetes mellitus and the risk of dementia. *Neurology*, 53(9):1937-1937,1999.
216. de Galan BE ve ark. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*, 52(11):2328-36, 2009.
217. Reitz C ve Luchsinger JA. Relation of Blood Pressure to Cognitive Impairment and Dementia. *Current Hypertension Reviews*, 3(3):166-76, 2007.
218. Spauwen PJJ ve ark. Both Low and High 24-Hour Diastolic Blood Pressure Are Associated With Worse Cognitive Performance in Type 2 Diabetes: The Maastricht Study. *Diabetes Care*, 38(8):1473-80, 2015.
219. Williamson JD ve ark. Cognitive Function and Brain Structure in Persons With Type 2 Diabetes Mellitus After Intensive Lowering of Blood Pressure and Lipid Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 174(3):324-33, 2014.
220. ADA Medical Affairs Article Collection. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetesd 2018. American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 41(1):105–118, 2018.
221. Moreno G ve ark. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society guidelines for improving the care of older adults with diabetes mellitus: 2013 update. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61:2020–2026, 2013.
222. Qin J ve ark. Prevalence of mild cognitive impairment in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research*, 44(10):1251-60, 2021.

223. Yu Z ve ark. Association Between Hypertension and Kidney Function Decline: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(3):310-9, 2019.
224. Arafa A ve ark. The association between the estimated glomerular filtration rate and cognitive impairment: the Suita Study. *Hypertension Research*, 47(3):672-6, 2024.
225. Mitchell GF ve ark. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik Study. *Brain*, 134(11):3398-407, 2011.
226. O'Rourke MF ve Safar ME. Relationship Between Aortic Stiffening and Microvascular Disease in Brain and Kidney. *Hypertension*, 46(1):200-4, 2005.
227. van Sloten TT ve ark. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 53:121-30, 2015.
228. Ng JB ve ark. Heart disease as a risk factor for dementia. *CLEP*, 5(1):135-45, 2013.
229. Richardson K ve ark. Statins and Cognitive Function. *Annals of Internal Medicine*, 159(10):688-97, 2013.
230. Perlmutter LC ve ark. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *The American Journal of Medicine*, 77(6):1043-8, 1984.
231. Ding J ve ark. Diabetic Retinopathy and Cognitive Decline in Older People With Type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study, *Diabetes*,;59(11):2883-9, 2010.
232. Danna SM ve ark. Association between Depressive Symptoms and Cognitive Function in Persons with Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *PLOS ONE*, 11(8):e0160809, 2016.
233. Knol MJ ve ark. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, 49(5):837-45, 2006.

234. Rotella F ve Mannucci E. Depression as a Risk Factor for Diabetes: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(01):31-7, 2013.
235. Mezuk B ve ark. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care*, 31(12):2383-90, 2008.
236. Dong Y ve ark. The Utility of Brief Cognitive Tests for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(10):889-95, 2016.
237. Yan-Wei Z ve ark. Memory Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus Correlates with Reduced Hippocampal CA1 and Subiculum Volumes. *Chinese Medical Journal*, 128(4):465-71, 2015.
238. Drew DA ve ark. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(6):782-90, 2019.
239. McQuillan R ve Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease *Nature Rev Nephrology*, 6(8):471-9, 2010.
240. Bugnicourt JM ve ark. Cognitive Disorders and Dementia in CKD: The Neglected Kidney-Brain Axis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(3):353, 2013.
241. Chillon JM ve ark. Neurological Disorders in a Murine Model of Chronic Renal Failure. *Toxins*, 6(1):180-93, 2014.
242. Seifter JL ve Samuels MA. Uremic Encephalopathy and Other Brain Disorders Associated with Renal Failure. *Seminars in Neurology*, 31(2):139-43, 2011.
243. Kurella Tamura M ve ark. Kidney Function and Cognitive Impairment in US Adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(2):227-34, 2008.
244. Kurella M ve ark. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment in the Elderly: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(7):2127, 2005.

245. Burns CM ve ark. Prevalence and Risk of Severe Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(3):393-9, 2018.
246. Cho EB ve ark. Effect of Kidney Dysfunction on Cortical Thinning in Patients with Probable Alzheimer's Disease Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(4):961-8, 2013.
247. Chen CH ve ark. Effect of Kidney Dysfunction on Cerebral Cortical Thinning in Elderly Population. *Scientific Reports*, 7(1):2337, 2017.
248. Murray AM ve Vemuri P. Kidney Disease and Brain Health: Current Knowledge and Next Steps. *American Journal of Kidney Diseases*, 81(3):253-5, 2023.
249. Li H ve ark. The association between cognitive impairment/dementia and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Nephrology*, 26(1):45-53, 2022.
250. Scheppach JB ve ark. Association of Kidney Function Measures With Signs of Neurodegeneration and Small Vessel Disease on Brain Magnetic Resonance Imaging: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 81(3):261-269, 2023.
251. Sasaki Y ve ark. Chronic Kidney Disease: A Risk Factor for Dementia Onset: A Population-Based Study. The Osaki-Tajiri Project. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(7):1175-81, 2011.
252. Hiramatsu R ve ark. Association between chronic kidney disease and incident diagnosis of dementia in England: a cohort study in Clinical Practice Research Datalink. *British Medical Journal Open*, 10(5):e033811, 2020.
253. Weiner DE ve ark. Cognitive Function and Kidney Disease: Baseline Data From the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *American Journal of Kidney Diseases*, 70(3):357-67, 2017.
254. Buchman AS ve ark. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology*, 73(12):920-7, 2009.

255. Helmer C ve ark. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia. *Neurology*, 77(23):2043-51, 2011.
256. Puy L ve ark. Cognitive Impairments and Dysexecutive Behavioral Disorders in Chronic Kidney Disease, *JNP*, 30(4):310-7, 2018.
257. Kestenbaum B ve ark. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(2):520, 2005.
258. Godefroy O ve ark. Is the Montreal Cognitive Assessment Superior to the Mini-Mental State Examination to Detect Poststroke Cognitive Impairment? *Stroke*, 42(6):1712-6, 2011.
259. Bugnicourt JM ve ark. Chronic renal failure alters endothelial function in cerebral circulation in mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301(3):H1143-52, 2011.
260. Watanabe K ve ark. Cerebro-renal interactions: Impact of uremic toxins on cognitive function. *NeuroToxicology*, 44:184-93, 2014.
261. Suh SW ve ark. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia*, 55(12):1280-6, 2007.
262. Mänttari M ve ark. Effects of Hypertension and Dyslipidemia on the Decline in Renal Function. *Hypertension*, 26(4):670-5, 1995.
263. Yaffe K ve ark. Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in Older Adults: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Cognitive Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(2):338-45, 2010.
264. Kurella Tamura M ve ark. Vascular Risk Factors and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(2):248, 2011.
265. Ix JH ve ark. Fibroblast Growth Factor-23 and Death, Heart Failure, and Cardiovascular Events in Community-Living Individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *Journal of the American College of Cardiology*, 60(3):200-7, 2012.

266. Fukumoto S ve Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 20(5):230-6, 2009.
267. Hensel N ve ark. Fibroblast growth factor 23 signaling in hippocampal cells: impact on neuronal morphology and synaptic density. *Journal of Neurochemistry*, 137(5):756-69, 2016.
268. Kuro-o M. Chapter Twelve - Aging and FGF-23-klotho system. *Vitamins and Hormones*, 115, 317-332, 2021.
269. Beenken A ve Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nature Rev Drug Discovery*, 8(3):235-53, 2009.
270. Massó A ve ark. Secreted and Transmembrane α Klotho Isoforms Have Different Spatio-Temporal Profiles in the Brain during Aging and Alzheimer's Disease Progression. *PLOS ONE*, 10(11):e0143623, 2015.
271. Zhou X ve ark. Klotho Gene Deficiency Causes Salt-Sensitive Hypertension via Monocyte Chemotactic Protein-1/CC Chemokine Receptor 2-Mediated Inflammation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(1):121, 2015.
272. Cararo-Lopes MM ve ark. The relevance of α -KLOTHO to the central nervous system: Some key questions. *Ageing Research Reviews*, 36:137-48, 2017.
273. Li Q ve ark. Klotho regulates CA1 hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience*, 347:123-33, 2017.
274. Zhao Y ve ark. Klotho overexpression improves amyloid- β clearance and cognition in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Aging Cell*, 19(10):e13239, 2020.
275. Tank R ve ark. Testing for Interactions Between APOE and Klotho Genotypes on Cognitive, Dementia, and Brain Imaging Metrics in UK Biobank. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(1):51-5, 2021.
276. Chen CD ve ark. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(50):19796-801, 2007.

277. Paroni G ve ark. Klotho at the Edge of Alzheimer's Disease and Senile Depression. *Mol Neurobiol*, 56(3):1908-20, 2019.
278. Gold PW ve ark. Pathological parainflammation and endoplasmic reticulum stress in depression: potential translational targets through the CNS insulin, klotho and PPAR- γ systems. *Molecular Psychiatry*, 18(2):154-65, 2013.
279. Uchida A ve ark. Neurofilaments of Klotho, the mutant mouse prematurely displaying symptoms resembling human aging. *Journal of Neuroscience Research*, 64(4):364-70, 2001.
280. Chen CD ve ark. The Antiaging Protein Klotho Enhances Oligodendrocyte Maturation and Myelination of the CNS. *J Neurosci*, 33(5):1927-39, 2013.
281. Zeldich E ve ark. The Anti-Aging Protein Klotho Enhances Remyelination Following Cuprizone-Induced Demyelination. *Journal of Molecular Neuroscience*, 57(2):185-96, 2015.
282. Kunert SK ve ark. Klotho and fibroblast growth factor 23 in cerebrospinal fluid in children. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 35(2):215-26, 2017.
283. McGrath ER ve ark. Circulating fibroblast growth factor 23 levels and incident dementia: The Framingham heart study. *PLOS ONE*, 14(3):e0213321, 2019.
284. Panwar B ve ark. Vitamin D, Fibroblast Growth Factor 23 and Incident Cognitive Impairment: Findings from the REGARDS Study. *PLOS ONE*, 11(11):e0165671, 2016.
285. Jovanovich AJ ve ark. 25-vitamin D, 1,25-vitamin D, parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23 and cognitive function in men with advanced CKD: a veteran population. *CN*, 82 (2014)(11):296-303, 2014.
286. Drew DA ve ark. Fibroblast growth factor 23 and cognitive impairment: The health, aging, and body composition study. *PLOS ONE*, 15(12):e0243872, 2020.
287. Zhu B ve ark. Differential expression of serum biomarkers in hemodialysis patients with mild cognitive decline: A prospective single-center cohort study. *Scientific Reports*, 8(1):12250, 2018.

288. Zhai W ve ark. The fibroblast growth factor system in cognitive disorders and dementia. *Frontiers Neurosci*, 17:1136266, 2023.
289. Galvez-Contreras AY ve ark. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 32:85-96, 2016.
290. Lee M ve ark. Acidic Fibroblast Growth Factor (FGF) Potentiates Glial-mediated Neurotoxicity by Activating FGFR2 IIIb Protein. *Journal of Biological Chemistry*, 286(48):41230-45, 2011.
291. van Ballegooijen AJ ve ark. Renal Clearance of Mineral Metabolism Biomarkers. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(2):392, 2016.
292. Wright CB ve ark. Fibroblast Growth Factor 23 Is Associated With Subclinical Cerebrovascular Damage. *Stroke*, 47(4):923-8, 2016.
293. Gutiérrez OM ve ark. Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *Circulation*, 119(19):2545-52, 2009.
294. Di Tullio MR ve ark. Left Ventricular Mass and Geometry and the Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*, 34(10):2380-4, 2003.
295. Unverzagt FW ve ark. Vascular risk factors and cognitive impairment in a stroke-free cohort. *Neurology*, 77(19):1729-36, 2011.
296. Liu P ve ark. Impairment of spatial learning and memory in transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor-23. *Brain Research*, 1412:9-17, 2015.
297. Chlebova K ve ark. High molecular weight FGF2: the biology of a nuclear growth factor. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(2):225-35, 2009.
298. Katsouri L ve ark. Systemic administration of fibroblast growth factor-2 (FGF2) reduces BACE1 expression and amyloid pathology in APP23 mice. *Neurobiology of Aging*, 36(2):821-31, 2015.
299. Liu Y ve ark. Negative correlation between cerebrospinal fluid FGF21 levels and BDI scores in male Chinese subjects. *Psychiatry Research*, 252:111-3, 2017.

300. Noda M ve ark. FGF-2 released from degenerating neurons exerts microglial-induced neuroprotection via FGFR3-ERK signaling pathway. *J Neuroinflammation*, 11(1):76, 2014.
301. Lin L ve ark. bFGF Protects Against Oxygen Glucose Deprivation/Reoxygenation-Induced Endothelial Monolayer Permeability via S1PR1-Dependent Mechanisms. *Molecular Neurobiology*, 55(4):3131-42, 2018.
302. Liu S ve ark. A gut–brain axis regulating glucose metabolism mediated by bile acids and competitive fibroblast growth factor actions at the hypothalamus. *Molecular Metabolism*, 8:37-50, 2018.
303. Goswami DB ve ark. Gene expression analysis of novel genes in the prefrontal cortex of major depressive disorder subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 43:126-33, 2013.
304. Fernández-Real JM ve ark. Iron and Obesity Status-Associated Insulin Resistance Influence Circulating Fibroblast-Growth Factor-23 Concentrations. *PLOS ONE*, 8(3):e58961, 2013.
305. Choi KM ve ark. C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP-3) and Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Concentrations in Patients With Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes*, 61(11):2932-6, 2012.
306. Desjardins L ve ark. FGF-23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporosis International*, 23(7):2017-25, 2012.
307. Lee SY ve ark. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Vascular Calcification in Predialysis and Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*, 35(5):349-54, 2012.
308. Fayed A ve ark. Serum 25-hydroxyvitamin D level is negatively associated with serum phosphorus level among stage 3a-5 chronic kidney disease patients. *Nefrología*, 38(5):514-9, 2018.
309. Zhu Y ve ark. Association of serum 25-hydroxyvitamin D3, fibroblast growth factor-23, and C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 with coronary artery

calcification in nondialysis chronic kidney disease patients. *Renal Failure*, 45(1):2220412, 2023.

310. Saito Y ve ark. Klotho Protein Protects against Endothelial Dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 248(2):324-9, 1998.

311. Vervloet M. Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23. *Nature Reviews Nephrology*, 15(2):109-20, 2019.

312. Fakhri H ve ark. Impact of Lithium Treatment on FGF-23 Serum Concentrations in Depressive Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(6):745, 2014.

313. Chang Y ve ark. Plasma Fibroblast Growth Factor 23 Concentration Is Associated with Intracranial Cerebral Atherosclerosis in Acute Ischemic Stroke Patients. *Journal of Clinical Neurology*, 16(1):29-36, 2020.

314. Zheng K ve ark. Association of Fibroblast Growth Factor 23 With Ischemic Stroke and Its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, 11:608517, 2020.

315. Chung CP ve ark. α -Klotho expression determines nitric oxide synthesis in response to FGF-23 in human aortic endothelial cells. *PLOS ONE*, 12(5):e0176817, 2017.

316. Durham BH ve ark. The association of circulating ferritin with serum concentrations of fibroblast growth factor-23 measured by three commercial assays. *Annals of Clinical Biochemistry*, 44(5):463-6, 2007.

317. Farrow EG ve ark. Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (FGF-23) knock-in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(46):E1146-55, 2011.

318. Imel EA ve ark. Iron Modifies Plasma FGF-23 Differently in Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets and Healthy Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11):3541-9, 2011.

319. Mirza MAI ve ark. Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Is Associated With Fat Mass and Dyslipidemia in Two Independent Cohorts of Elderly Individuals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(1):219-27, 2011.
320. Marsell R ve ark. Relation between fibroblast growth factor-23, body weight and bone mineral density in elderly men. *Osteoporosis International*, 20(7):1167-73, 2009.
321. Gutiérrez OM ve ark. Fibroblast Growth Factor 23, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Phosphorus Intake in the Health Professionals Follow-up Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(12):2871, 2011.
322. Holecki M ve ark. The Serum Level of Fibroblast Growth Factor-23 and Calcium-Phosphate Homeostasis in Obese Perimenopausal Women. *International Journal of Endocrinology*, 2011:e707126, 2011.
323. Wojcik M ve ark. FGF-23 contributes to insulin sensitivity in obese adolescents – preliminary results. *Clinical Endocrinology*, 77(4):537-40, 2012.
324. Winther K ve ark. Acute hyperinsulinemia is followed by increased serum concentrations of fibroblast growth factor 23 in type 2 diabetes patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 72(2):108-13, 2012.
325. Fang Y ve ark. Early chronic kidney disease–mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney International*, 85(1):142-50, 2014.
326. Arking DE ve ark. Association Between a Functional Variant of the KLOTHO Gene and High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Pressure, Stroke, and Longevity. *Circulation Research*, 96(4):412-8, 2005.
327. Kanda E ve ark. Association of High-Density Lipoprotein Subclasses with Chronic Kidney Disease Progression, Atherosclerosis, and Klotho. *PLOS ONE*, 11(11):e0166459, 2016.
328. Yaghoubi F ve ark. A study on the association of serum fibroblast growth factor-23 with various indices of chronic kidney disease patients not yet on dialysis. *Journal of Renal Injury Prevention*, 5(2):104-7, 2016.

329. Montford JR ve ark. Low Body Mass Index and Dyslipidemia in Dialysis Patients Linked to Elevated Plasma Fibroblast Growth Factor 23. American Journal of Nephrology, 37(3):183-90, 2013.

330. Ashikaga E ve ark. Impact of Fibroblast Growth Factor 23 on Lipids and Atherosclerosis in Hemodialysis Patients. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 14(3):315-22, 2010.

