



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BURSA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA C-PEPTİT ve İNFLAMASYONUN
DİYABETİK NEFROPATİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr Seda Yiğit Kocabey

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BURSA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA C-PEPTİT ve İNFLAMASYONUN
DİYABETİK NEFROPATİ ile İLİŞKİSİ**

Dr Seda Yiğit Kocabey

Tez Danışmanı: Doç Dr Yavuz Ayar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2024

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık sürecimde katkısını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Yavuz AYAR'a ve uzmanlık eğitimim süreci boyunca eğitimime büyük katkıları olan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Nizameddin KOCA, Doç. Dr. Arife ULAŞ, Doç. Dr. Mehmet USTA, Doç. Dr. Elif GÜNEŞ, Doç. Dr. Vildan GÜRSOY, Doç. Dr. Sevil SADRI, Doç. Dr. Olgun DENİZ, Doç. Dr. Hasan GÖĞEBAKAN, Doç. Dr. Türker EMRE'ye, .

Asistanlığım zorlu sürecinde bu mesleği beraber yapmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığım uzmanlarımıza aynı hastanede çalıştığım diğer doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anneme, babama ve aynı zamanda meslektaşım olan sevgili kardeşime,

Hayatıma anlam katan, bu süreçte ve her zaman sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen değerli eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seda YİĞİT KOCABEY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLOLİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.DİYABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1.Diyabetes Mellitus tanım ve sınıflandırma.....	2
2.1.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Diyabetes Mellitus Tanısı.....	7
2.1.3.1. Diyabetes Mellitus.....	7
2.1.3.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	9
2.1.3.3 Prediyabet.....	11
2.2.TİP 1 Diyabetes Mellitus.....	11
2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi.....	11
2.2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Klinik Başlangıç.....	12
2.2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tarama.....	12
2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Otoantikokorlar.....	12
2.3. TİP 2 Diyabetes Mellitus	13
2.3.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi.....	13
2.3.1.1. İnsülin Direnci.....	13
2.3.1.2. Bozulmuş insülin Sekresyonu.....	13
2.3.1.3 Bozulmuş insülin Üretimi.....	14
2.3.1.4 İnkretin Hormon Yetersizliği.....	14
2.3.1.5 Genetik Duyarlılık.....	15
2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Klinik Başlangıç.....	15
2.3.3. Tip 2 Diyabetes Mellitusta Tarama.....	16

2.4. DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI.....	17
2.4.1 Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları.....	17
2.4.1.1 Hipoglisemi.....	17
2.4.1.2 Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum	18
2.4.1.2 Laktik Asidoz.....	18
2.4.2 Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları.....	18
2.4.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar.....	18
2.4.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	19
2.4.2.2.1 Diyabetik Retinopati.....	19
a) Non-proliferatif Diyabetik Retinopati	19
b) Proliferatif Retinopati	20
2.4.2.2.2 Diyabetik Nöropati.....	20
2.4.2.2.3 Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı).....	20
a) Diyabetik Nefropati Epidemiyoloji, Tanı ve Tarama.....	20
b) Diyabetik nefropati patofizyolojisi.....	21
c) Diyabetik Nefropati Klinik Seyri.....	23
d) Diyabetik Nefropati Tedavisi.....	24
2.5. İNTERLÖKİN 6	25
2.6 C-REAKTİF PROTEİN.....	26
2.7 ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI	26
2.8 FERRİTİN.....	27
2.9 C-PEPTİT.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1 ARAŞTIRMAYÖNTEMİ.....	28
3.2 DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	28
3.3 DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	28
3.4 İNCELENEN PARAMETRELER.....	28
3.5 İSTATİKSEL ANALİZ.....	29
3.6 ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ.....	29
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

- ACE:**Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADA: Amerikan Diyabet Derneği
ALT:Alanin Aminotransferaz
APG: Açlık plazma glukozu
ARB:Anjiyotensin reseptör blokerleri
AKS:Akut koroner sendrom
AST:Aspartat Aminotransferaz
ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
CRP: C-raektif protein
DPP: Dipeptidil peptidaz
DKA: Diyabetik ketoasidoz
DM : Diyabetes mellitus
DN: Diyabetik nefropati
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ENOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
ESH:Eritrosit sedimantasyon hızı
FF:Filtrasyon fraksiyonu
GAD:Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDB:Gestasyonel diyabetes mellitus
GFR: Glomerular filtrasyon hızı
GLP: Glukagon benzeri peptid
HBA1C: Glikozillenmiş hemoglobin
HD: Hemodiyaliz
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HHD:Hiperglisemik hiperozmolar durum
HT: Hipertansiyon
İAA :Anti insülin antikoru
İCA:Adacık hücre antikoru
İL: İnterlökin
KBH: Kronik böbrek hasarı
KDİGO:Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

KVH:Kardiyo vasküler hastalık
LADA:Erişkinlerde latent otoimmün diyabet
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
Mİ:Miyokart infarktüsü
MODY:Maturity-Onset Diabetes of Young- Monogenik Diyabet
OGTT:Oral glukoz tolerans testi
PAİ:Plazminojen aktivite inhibitörü
PDGF:Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG:Plazma glukozu
PKC: Protein kinaz c
RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RPF:Böbrek plazma akışı
RRT:Renal replasman tedavisi
SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği
SGLT:Sodyum-glukoz ko-transporter
TG: Trigliserid
TGF:Transforme edici büyüme faktörü
TK: Total kolesterol
TNF:Tümör nekroz faktör
VEGF:Vasküler endotelial büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DM nin etiyolojik sınıflaması (ADA) (30).....	3
Tablo 2. Diyabet Tanı Kriterleri.....	7
Tablo 3. Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri.....	10
Tablo 4. Tip 2 DM açısından riskli bireyler ve tarama sıklığı (29).....	16
Tablo 5. Diyabet ilişkili komplikasyonlar.....	17
Tablo 6. Albüminüri ve proteinüri kategorileri.....	20
Tablo 7. DN Evreleme (91) (92).....	23
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve DN'ye göre dağılımları.....	30
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet ve DN'ye göre dağılımları...31	
Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların HT ve DN'ye göre dağılımlar.....	31
Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen hastaların RRT (HD) durumu ve DN'ye göre dağılımları.....	32
Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların ACE inhibitörü ARB grubu ilaç kullanımı ve DN'ye göre dağılımları.....	32
Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen hastaların kalsiyum kanal blokeri grubu ilaç kullanımı ve DN'ye göre dağılımları	33
Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen hastaların beta bloker grubu ilaç kullanımı ve DN'ye göre dağılımları.....	33
Tablo 15. Çalışmaya dahil edilen hastaların metformin kullanımı ve DN'ye göre dağılımları.....	33
Tablo 16. Çalışmaya dahil edilen hastaların sülfanilüre kullanımı ve DN'ye göre dağılımları.....	34
Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen hastaların DPP4 inhibitörü kullanımı ve DN'ye göre dağılımları.....	35
Tablo 18. Çalışmaya dahil edilen hastaların SGLT-2 inhibitörü kullanımı ve DN'ye göre dağılımları.....	35
Tablo 19. Çalışmaya dahil edilen hastaların insülin kullanımı ve DN'ye göre dağılımları.....	36
Tablo 20. Çalışmaya dahil edilen hastaların hba1c dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları.....	36

Tablo 21. Çalışmaya dahil edilen hastaların C-peptid dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları.....	37
Tablo 22. Çalışmaya dahil edilen hastaların inflamasyon markerleri (CRP-sedimentasyon-ferritin-İL-6-albumin) dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları.	38
Tablo 23. Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek fonksiyon ölçümleri (üre, kreatinin, GFR, ürik asit) dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları.....	40
Tablo 24. Çalışmaya dahil edilen hastaların serum sodyum ve potasyum dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları.....	42
Tablo 25. Çalışmaya dahil edilen hastaların kalsiyum fosfor parathormon ölçüm dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları.....	42
Tablo 26. Çalışmaya dahil edilen hastaların AST ALT ölçüm dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları.....	44
Tablo 27. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemoglobin ölçüm dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları.....	44
Tablo 28. Çalışmaya dahil edilen hastaların lipit Ölçüm dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları.....	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımları.....30
- Şekil 2.** Çalışmaya dahil edilen hastaların CRP ortalamalarının DN'ye göre karşılaştırılması.....37
- Şekil 3.** Çalışmaya dahil edilen hastaların sedimentasyon ortalamalarının DN'ye göre karşılaştırılması.....38
- Şekil 4.** Çalışmaya dahil edilen hastaların IL-6 ortalamalarının DN'ye göre karşılaştırılması.....39
- Şekil 5.** Çalışmaya dahil edilen hastaların albumin ortalamalarının DN'ye göre karşılaştırılması.....40

ÖZET

Diyabetes mellituslu hastalarda c-peptit ve inflamasyonun
diyabetik nefropati ile ilişkisi

Amaç: Diyabetik nefropati,(DN) dünya genelinde son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir (8). Tip 2 diyabetes mellituslu (DM) hastalarda, tanı konulduktan yaklaşık 10 yıl sonra mikroalbuminüri prevalansı %25-40 olarak bildirilmiştir. DN'li olgularının %20'sinde, 20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği (SDYB) gelişir. Bundan dolayı diyabetik nefropatinin erken dönemde saptanması, SDBY gelişiminin engellenebilmesi açısından önemlidir (9,10). Biz de bu çalışmamızda DN gelişimi ile C-peptit ve inflamasyon belirteçleri olan Interlökin(il)-6, C-reaktif protein,(CRP) sedimantasyon,(ESH) ferritin arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu tek merkezli ve retrospektif çalışmaya ≥ 18 yaş ve en az 1 yıllık tip 2 DM tanısı olan 95 hasta dahil edilmiştir. 24 saat idrarda albumin atılımı 300 mg/gün üzerinde olan hastaların C-peptit ve inflamasyon belirteç (CRP-ferritin-IL-6-albümin-sedimantasyon) verileri 24 saat idrarda albuminürisi olmayan hastarın verileri ile karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların laboratuvar verilerinden üre, kreatinin, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), ürik asit, potasyum, kalsiyum, fosfor, sodyum, hemoglobin, parathormon, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid,(TG) total kolesterol(TK) verileri de karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 33'ünde (%34,7) DN vardı. 62'sinde (%35,3) DN yoktu. Gruplar cinsiyet, yaş dağılımı açısından benzerdi. C-peptid düzeyi açısından iki grup arasında fark saptanmadı. DN grubunun; CRP seviyesi, ESH, il-6 düzeyi DN olmayan gruba göre belirgin yüksek saptandı. Serum albumin seviyesi ise DN grubunda düşük saptandı. Gruplar arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre DN grubunda; DN olmayan gruba kıyasla IL-6 ,CRP, ESH yüksek iken albumin düşük tespit edilmiştir. DN

önlemeye yönelik programlarda daha yüksek ESH, CRP, IL-6 seviyelerine, daha düşük albumin seviyelerine sahip hastalara daha fazla vurgu yapılmasının ve takip ve tedavi izleminde kullanılmasının dünyada SDBY'nin en büyük sebebi olan DN görülme sıklığını azaltmada faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, Diyabetik nefropati, C-reaktif protein, Sedimantasyon, İnterlökin-6, Albumin

ABSTRACT

C-peptide and Inflammation Relation of Diabetic Nephropathy in Diabetes Mellitus

Aim: Diabetic Nephropathy (DN) is the most common cause of end stage renal failure in world. In Type 2 diabetes mellitus (DM) patients, approximately 10 years after their diagnosis prevalence of microalbuminuria reported as %25-40. The %20 percent of DN cases, end stage renal failure occurs in 20 years. Therefore , early diagnose of DN is important in terms of preventing end stage renal failure development. Our aim with this study is researching the relation between the development of diabetic nephropathy and C-peptide and inflammation markers [Interleukin-6(IL), c-reactive protein (CRP), sedimentation, ferritin].

Methods: In this single-centered and retrospective study included 95 patients who were ≥ 18 years of age and diagnosed with Type 2 DM for at least one year. Patients' who had over 300mg/day of albumin excretion in urine for 24, C-peptide and inflammation marks (CRP-ferritin-IL-6-albumin-sedimentation) datas were compared with the patients who had no albuminuri in their 24 hours of urine. Furthermore , the datas of urea, creatinin, Aspartate Aminotransferase , Alanine Aminotransferase , uric acid, potassium, calcium, phosphor, sodium, hemoglobin, parathormon, low dense lipoprotein , high dense lipoprotein , threeglicryd, total cholesterol from patients' laboratuvar datas were compared too.

Conclusion: 33 patients (%34,7) had diabetic nephropathy. 62 of them (%35,3) had no DN. Groups were similar regards to gender, age distribution. There was no difference between the two groups in view of C-peptide level. Group of DN's CRP level, sedimentation rate and IL-6 level were detected prominently higher then non-DN group. Seum albumin level were detected lower in DN group. There was no significantly difference between groups in matter of ferritin level.

Results: According to the results of our study, in DN group; we indicated that IL-6, CRP, ES were higher and albumin level was lower compared to non-DN group. We believe that in programs that aims preventing DN, placing more emphasis to the patients who has higher sedimentation, CRP, IL-6 levels and lower albumin levels and using them in follow-up and treatment monitoring may be efficacious of reducing incidence of DN which is the most common cause of end stage renal failure

in the world.

Keywords : Diabetes Mellitus, Mabetic Nephropathy, C- Reactive Protein, Sedimentation, Interlokin-6, Albumin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) pankreastaki insülinin salınımı, etkinliği ya da her ikisindeki patolojiden kaynaklı glisemi yüksekliği ve buna sekonder birçok komplikasyonun eşlik ettiği ilerleyici nitelikte, kronik seyreden bir hastalıktır (1, 2).

DM önemli komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini, süresini olumsuz etkilemektedir. DM'nin prevalansı tüm dünyada artma eğilimindedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2000 yılı değerlendirme sonuçlarına göre, dünya genelinde 171 milyon DM hastası vardır (3). Bu sayının artarak 2010 yılında 285 milyona ulaştığı, 2030 yılına kadar ise 439 milyona, 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (4, 6).

Diyabet vakaları tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de artış göstermektedir. 2018 yılında yayınlanan The Prospective of Urban Rural Epidemiology (PURE) Türkiye çalışmasına göre 2015 yılında Türkiye'de DM prevalansı % 21 olarak saptanmıştır (5). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 raporunda, Türkiye % 11.1 ile yaşa göre düzeltilmiş diyabet prevalansı ile Avrupa bölgesindeki en yüksek diyabet prevalansına sahip ülke olarak gösterilmiştir.(6)

DM'nin en önemli komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati (DN) sıklığı, DM prevalansındaki artma ve diyabetik hastaların tedaviye olumlu yanıtları sonrası yaşam süresindeki artışa bağlı olarak hızla artmaktadır (7).

C-peptit , pankreas dokusundaki beta hücre (endojen insülin) miktarını gösterir. Otoimmün diyabet hastalıklarının tip 2 DM'den ayırt edilmesinde ve insülin ihtiyacı başlamış tip 2 diyabetli hastaların tespitinde kanda c-peptid tetkiki istenebilir, tetkik pankreasın endokrin faaliyetleri ile ilgili bilgi sağlar. C-peptit, pankreas beta hücrelerinden insülinle eşit miktarlarda üretilip diyabetli hastalarda endojen insülin sekresyonunun en iyi ölçüğü olarak kabul edilmektedir. (11)

İnterlökin(IL)-6, konak savunmasında merkezi bir rolü olan çok işlevli bir sitokindir.(12,13) Aktive edilmiş T ve B hücreleri ile monosit ve fibroblastlar tarafından üretilir. İnflamasyonda aracılı rol oynamaktadır (14)

C-Reaktif protein (CRP) önemli bir akut faz reaktanıdır. Son dönem çalışmalarda obezite, insülin direnci, hipertrigliseridemi, diyabet, LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol gibi parametrelerle arasında belirgin korelasyon bulunmuştur. CRP artışının diyabet gelişimini arttırabileceği düşünülmektedir (15). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda , CRP ve il-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin artan

plazma konsantrasyonlarının tip 2 DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(16)

Diyabetin vasküler inflamasyonu uyarıcı rolü olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte inflamasyonun da diyabeti tetikleyebileceği düşünülmektedir. Artmış inflamasyonun diyabet patofizyolojisinde önemli bir belirteç olduğu yönünde yoğun çalışmalar yapılmaktadır (17-21). Ferritin, vücut depo demirinin iyi bir göstergesidir ayrıca önemli bir akut faz reaktanıdır. Deneysel çalışmalarda artmış demir yükünün lipid oksidasyonu ve oksidatif stresi arttırarak, periferik dokularda insülinin kullanılabilirliğini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca demir fazlalığının pankreas β hücrelerinden insülin sentezini ve sekresyonunu bozduğu düşünülmektedir (22). Normal popülasyona göre, prediyabetik bireylerde yükselmiş serum ferritin düzeyleri saptanmıştır. Yine normal popülasyona göre diyabetik bireylerde yüksek serum ferritin düzeyleri tespit edilmiştir (23,24,25).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) da bir akut faz yanıtı belirteci olup yaygın olarak kullanılan ucuz ve kolay laboratuvar testlerinden biridir (26).

DM'de mortaliteyi belirleyen, mevcut komplikasyonların yönetimidir. DM komplikasyonları makrovasküler komplikasyonlar ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından olan DN, retinopati ve nöropatiye göre diyabetik hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu daha fazla etkilemektedir (27,28).

DN, dünya genelinde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedenidir (8). Tip 2 DM'li hastalarda, tanı konulduktan yaklaşık 10 yıl sonra mikroalbuminüri prevalansı %25-40 olarak bildirilmiştir. Diyabetik nefropati olgularının %20'sinde 20 yıl içinde SDBY gelişir. Bundan dolayı diyabetik nefropatinin erken dönemde saptanması, SDBY gelişiminin engellenebilmesi açısından önemlidir (9,10).

Biz de bu çalışmamızda diyabetik nefropati gelişimi ile C-peptit ve inflamasyon belirteçleri (IL-6, CRP, sedimentasyon, ferritin) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.Diyabetes Mellitus Tanım ve Sınıflandırma

Diyabet, göreceli ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (29).

Diyabetin gelişiminde çeşitli patolojik süreçler rol oynar. Bunlar pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımından insülin eksikliğine ve insülin etkisine dirençle sonuçlanan anormalliklere kadar uzanır. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisidir. İnsülin etkisinin ve sekresyonunun yetersizliği insüline doku yanıtının azalmasından kaynaklanır. İnsülinin sekresyon ve etkisindeki bozukluklar sıklıkla aynı hastada bir arada bulunur. Bu yüzden hipergliseminin birincil nedeninin hangi anormallik olduğu genellikle belirsizdir (30).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında yıllar içinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999'da DSÖ bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. DSÖ tarafından 1999'da yayınlanan raporda, sınıflamaya diyabetin farklı etiyolojik tiplerinin yanı sıra hastalık evrelemesi (normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı, insülin tedavisi gerektirmeyen DM, kan şekeri kontrolü için insülin tedavisi gerektiren DM ve sağkalım için insülin tedavisi gerektiren DM olmak üzere) dahil edilmiş ve diyabet sınıflamasında insülin bağımlı ya da insülin bağımlı olmayan DM terminolojileri tip 1 ya da tip 2 DM olarak ifade edilmeye başlanmıştır (29).

Tablo 1. DM nin etiyolojik sınıflaması (ADA) (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 DM (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. Beta-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, APLL1 (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
- ¥ Hemokromatozis
- ¥ Kistik fibrozis
- ¥ 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
- ☒ Beta adrenerjik agonistler
- ☒ Diazoksid
- ☒ Fenitoin
- ☒ Glukokortikoidler
- ☒ Alfa-İnterferon
- ☒ Nikotinic asit
- ☒ Pentamidin
- ☒ Proteaz inhibitörleri
- ☒ Tiyazid grubu diüretikler
- ☒ Tiroid hormonu
- ☒ Vacor
- ☒ Statinler
- ☒ Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı 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
¥ Porfiria
¥ Prader-Willi sendromu
¥ Turner sendromu
¥ Wolfram (DIDMOAD) sendromu
¥ Diğerleri

H. İnfeksiyonlar

¥ Konjenital rubella
¥ Sitomegalovirus
¥ Koksaki B
¥ Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

DM: Diyabetes mellitus, HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diyabetes insipidus, diyabetes 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.

2.1.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyoloji

Diyabetes Mellitus'un prevalansı tüm dünyada artma eğilimindedir. DSÖ 2000 yılı değerlendirme verilerine göre, dünya genelinde 171 milyon DM hastası vardır (3). Bu sayının artarak 2010 yılında 285 milyona ulaştığı, 2030 yılına kadar ise 439 milyona, 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (4, 6). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2050 yılında diyabet tanısı alan kişi sayısının 48,3 milyona ulaşacağı tahmin ediliyor. (31) Ayrıca diyabetli hastaların yarısına (%50,1) tanı konulmamıştır. Diyabet, yetişkinlerde önde gelen 10 ölüm nedeni arasında yer almaktadır ve 2019 yılında dünya genelinde tahmini 4,2 milyon ölümden sorumluydu.(32)

Diyabet vakaları tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de artış

göstermektedir. 2018 yılında yayınlanan The Prospective of Urban Rural Epidemiology (PURE) Türkiye çalışmasına göre ise 2015 yılında Türkiye’de DM prevalansı %21 olarak saptanmıştır (5).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 raporunda, Türkiye %11.1 ile yaşa göre düzeltilmiş diyabet prevalansı ile Avrupa bölgesindeki en yüksek diyabet prevalansına sahip ülke olarak göstermiştir (6).

2.1.3. Diyabetes Mellitus Tanısı

2.1.3.1. Diyabetes Mellitus

DM ve diğer glukoz metabolizması bozuklukları için güncel tanıda kullanılan kriterler tablo 2 de özetlenmiştir. Dört tanı kriterinden herhangi birinin olması halinde DM tanısı konulurken bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) birlikteliğinde diyabet tanısı konulur (29).

Şüpheli olgularda veya diyabete ilişkin semptom varlığında açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat plazma glukoz (2. saat PG) düzeyi ve/veya hbA1C (glikozillenmiş hemoglobin düzeyi) tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Bu tetkiklerden elde edilen sonuçlara göre normalden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak düzeyde olmayan durumlarda BAG , BGT gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır (29).

Tablo 2. Diyabet Tanı Kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				

A1C**	≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol)			$\geq 5.7-6.4$ (39-47 mmol/mol)
--------------	----------------------------------------	--	--	---------------------------------------

DM: Diabetes mellitus, **APG:** Açlık plazma glukozu, 2.st **PG:** 2. saat plazma glukozu, **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi, **A1C:** Glikozillenmiş hemoglobin A1c, **BAG:** Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), **BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), **YRG:** Yüksek risk grubu

Sekiz saat açlık sonrası ölçülen plazma glukozu, açlık plazma glukozu olarak adlandırılır. APG'nin 126 mg/dl ve üzerinde olduğu ölçümlerde DM tanısı konulur. APG 100-125 mg/dl ise BAG ile prediyabetik bir hasta olduğu düşünülmelidir (30). Rastgele PG ölçümü günün herhangi bir zamanında açlık- tokluk dikkate alınmaksızın yapılan kan şekeri ölçümüdür.(29)

Hipergliseminin belirgin klinik semptomlarının olmadığı durumlarda (hiperglisemik kriz, klasik hiperglisemi semptomları ile birlikte eşlik eden rastgele plazma glukoz 200 mg/dl ve üzerinde olması gibi) tanı için tarama testi sonuçlarının iki kez anormal olarak sonuçlanmış olması gerekir. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki değerlere diyabet semptomları da eşlik ediyorsa DM tanısı konulur (30). Test sonuçları eşik değerlere yakın ancak normal sınırlarda olan bireylere semptom ve bulgular hakkında bilgi verilerek 3-6 ay içinde testler tekrar edilmelidir. Diğer yöntemler kullanıldığı halde aşikar diyabet tanısı konulmamış ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda 75 g OGTT yapılır (29).

Diyabet taraması için OGTT kullanıldığında, testten önceki 3 gün boyunca yeterli karbonhidrat alımı (en az 150 g/gün) sağlanmalıdır(31). OGTT testinde 2.saat PG 200 mg/dl ve üzerinde ise DM tanısı koyulur, 140-199 mg/dl aralığındaki değerler bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilir. (29)

Diyabet tanısında , HbA1C'nin 6,5% ve üzerinde olması tanı koydurucudur. HbA1c, kronik gliseminin yaygın olarak kullanılan bir belirteçidir ve 2 -3 aylık bir süre boyunca ortalama kan şekeri seviyelerini yansıtır. Test, hem mikrovasküler hem de daha az ölçüde makrovasküler komplikasyonlarla korelasyon gösterir. Glisemik yönetim yeterliliğinde biyobelirteç olarak hasta pratiğinde yaygın şekilde kullanılmaktadır (30).

HbA1C'nin PG ve OGTT ile karşılaştırıldığında çeşitli avantajları vardır; bunlar kolay uygulanabilir (açlık gerekli değildir), preanalitik stabilite ve stresten, diyet gibi değişikliklerinden etkilenmeme vardır. Bununla birlikte, HbA1C'nin duyarlılığının daha düşük olması, yüksek maliyet, gelişmekte olan dünyanın belirli bölgelerinde A1C testinin sınırlı kullanılabilirliği ve belirli bireylerde HbA1C ile ortalama glikoz arasındaki korelasyon bozukluğu kullanımını sınırlamaktadır. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'na (NHANES) göre, HbA1C \geq %6,5 (48 mmol/mol), PG veya 2 saatlik PG kullanılarak tanımlanan diyabet vakalarının yalnızca %30'unu teşhis eder. HbA1C ile ilgili bu sınırlamalara rağmen, 2009 yılında Uluslararası Uzman Komitesi taramayı artırmak amacıyla HbA1C'yi tanı kriterlerine ekledi (33).

Diyabeti teşhis etmek için HbA1C kullanılırken, ortalama kan şekeri seviyelerinin dolaylı bir ölçümü olduğunun farkına varılması ve hemodiyaliz, hamilelik, HIV tedavisi gibi; glisemiden bağımsız olarak hemoglobin glikozilasyonunu etkileyebilecek yaş, ırk/etnik köken, genetik altyapı ve anemi/hemoglobinopatiler gibi faktörlerin dikkate alınması önemlidir (33).

2.1.3.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet (GDM), önceden diyabet tanısı olmayan kadınlarda gebelik sırasında saptanan anormal PG düzeyleri ile karakterize klinik tablodur. Normal gebelikte pankreas beta hücresi hiperplazisi, insan plasental laktojen ve prolaktinin uyarılmasından kaynaklanır ve bu da daha yüksek insülin seviyelerine neden olur. Büyüme hormonu, kortikotropin salgılayan hormon, plasental laktojen ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların plasental salgılanması insülin direncinin artmasına neden olur (35). Fizyolojik sınırlarda oluşan insülin direnci patolojik düzeylere ulaştığında GDM ile sonuçlanmaktadır.

GDM'de fetal makrozomi, preeklampsi, sezaryen doğum gibi fetal ve maternal riskler artmaktadır. GDM'li hastalarda ileriki yaşlarda tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir (34). Gebelikte tanı amaçlı OGTT yapılması gestasyonel diyabetin erken tanısı için mutlaka gereklidir. Böylece, annede oluşan plazma glukoz yüksekliği zamanında tespit edilir ve hipergliseminin fetus üzerindeki zararlı etkilerini engellemek için önlem alınabilir (29).

GDM'ye yatkınlık için bilinen değiştirilemeyen risk faktörleri arasında ileri anne yaşı, etnik köken ve ailede tip 2 diyabet öyküsü yer almaktadır (34). Doğumla birlikte GDM sıklıkla düzeler, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar. Genellikle altta yatan bir beta hücre disfonksiyonunun habercisi olup tip 2 diyabetin ilerleyen

yıllarda görülmesi bakımından önemli bir risk faktörüdür (29)

GDM araştırılması amacıyla gebeliğin 24-28. haftaları arasında tarama ve tanı testi yapılmaktadır. Geleneksel olarak iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Alternatif olarak 'tek aşamalı' tanı yaklaşımı da uygulanabilir. GDM tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır (29). Erken gebelikte teşhis edilmemiş diyabetin belirlenmesine yönelik standart tanı kriterleri, hamile olmayan popülasyonda kullanılanlarla aynıdır (33).

ADA, gebelik sonuçlarını optimize etmek amacıyla IADPSG (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) tanı kriterlerini önermektedir (33). Tablo 3' te GDM tanı ve taramasında kullanılabilen tek aşamalı ve iki aşamalı yaklaşım birlikte gösterilmiştir. (29)

Tablo 3. Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri

		APG	1. st PG	2. st PG	3. st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥ 140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 92	≥ 180	≥ 153	-

50 g glukozlu tarama testi: Gün içinde rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥ 140 mg/dl saptanması diyabet açısından

kuşkuludur, daha ileri bir test olan OGTT yapılması gerekir. Genel olarak, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dl ise OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir.

100 g glukoz ile OGTT: 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. En az iki değer normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur.

75 g glukozlu OGTT: Bu testte sabah aç karnına bazal değer için kan alınıp 75 g glukoz içirildikten sonra 1 ve 2. saat kan şekeri değerlerine bakılır. Tek değer yüksekliği durumunda GDM tanısı konulur (29).

2.1.3.3 Prediyabet

Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, 'Prediyabet' olarak adlandırılır. Buna göre, BGT ve/veya BAG ve/veya HgbA1C %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığındaki değerlerde prediyabet varlığından söz edilmektedir. Bu faktörler aynı zamanda diyabet ve kardiyovasküler hastalık için önemli risk belirteçleridir ve prediyabet tanılı kişiler kardiyovasküler risk faktörleri açısından mutlaka değerlendirilmelidir (29).

2.2.TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi

Eskiden insülin bağımlı DM olarak adlandırılan tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır (29). Tip 1 DM de, pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde yıkım vardır ve hastaların insülin tedavisi alması gerekir (35). Tip 1 DM diyabet olgularının %5-10 kadarını oluşturmaktadır (29)

Hastaların %90'ında otoimmün (immün aracılı), %10 kadarında ise otoimmün kaynaklı olmayan (idiyopatik) β -hücre yıkımı söz konusudur. Daha önce kullanılan tip1A (otoimmün) ve tip 1B (immün olmayan) diyabet terminolojisi klinik olarak yardımcı olmaması nedeni ile artık pek kullanılmamaktadır (29).

Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik olarak diyabet semptomları ortaya çıkar (29).

Otoimmünitenin başladığı evre 1 ve evre 2 genellikle asemptomatiktir, evre 3'te hiperglisemi ve klinik semptomlar belirginleşir. Otoantikorlar evre 1'den itibaren

evre 3'ün ilk zamanlarına dek pozitif saptanır, ancak birçok vakada semptomatik hiperglisemiden 1 yıl kadar sonra kaybolmaya başlar (29).

Tip 1 DM genetik yatkınlığında çoklu genlerdeki polimorfizmlerin etkili olduğu gösterilmiştir [insan lökosit antijeni (HLA)-DQ alpha; HLA-DQ beta; HLA-DR, preproinsülin, PTPN22 geni ve CTLA-4), KIAA0035 (bir lektin) gibi ek genler ve lokuslar]. Hem ana doku uyumluluk kompleksindeki (MHC) hem de genomun başka yerlerindeki genler riski etkiler, ancak tip1 DM gelişiminde HLA alellerinin büyük etkisi vardır (38-40). İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerden birinin diyabet tanısı olması durumunda diğer ikizinde de 40 yıl sonra % 50 olasılıkla diyabet gelişeceği gösterilmiştir (41).

2.2.2. Tip 1 DM Klinik Başlangıç

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır.

Tip 1 diyabetli bireylerde Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, gluten enteropatisi (Çölyak hastalığı), Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün bozukluklar da kliniğe eşlik edebilir (poliglandüler otoimmün sendrom).

Tip 1 diyabetli bireyler diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkınlık daha fazladır (29).

2.2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tarama

Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli topluluklarda araştırma amaçlı genel toplum veya aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır. Diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan kişiler erişkin yaşta da olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır (29).

2.2.4 Tip 1 Diyabetes Mellitusta Otoantikörler

Adacık otoantikörleri anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody: ICA), insülin otoantikoru (insulin autoantibody: IAA) ile anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikörleri (IA2 ve IA2-b) ve

çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8)'dur. Tip 1 diyabette rutin olarak otoantikörlerin ölçülmesine gerek yoktur. Ancak MODY (Maturity-Onset Diabetes of Young- Monogenik Diyabet) şüphesinde veya LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) gibi otoimmün diyabet formlarının belirlenmesinde yararlanılabilir. Klinikte en sık Anti-GAD kullanılır ve tanıdan 10 yıl sonra bile pozitif bulunabilir. En uzun süre kalıcı olan antikordur. ICA yeni tanı konulan tip 1 diyabette % 80-90 gibi oldukça yüksek oranda bulunur ancak genelde 2 yıldan sonra dolaşımdan kaybolur (29).

2.3. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

2.3.1. Tip 2 DM Fizyopatolojisi

Tip 2 diyabetin patogenezi çok faktörlüdür (42). Hastalar tipik olarak değişen derecelerde insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonunun (beta hücre fonksiyon bozukluğu) bir kombinasyonu ile ortaya çıkar ve bunların hiçbiri klinik ortamda rutin olarak ölçülmez (43-45).

2.3.1.1. İnsülin Direnci

İnsülin direncinin altında yatan neden, ağırlıklı olarak aşırı yeme, hareketsiz yaşam tarzı ve bunun sonucunda ortaya çıkan aşırı kilo ve obezite ile ilgili "çevresel" faktörlere atfedilir; yaşlanma ve genetiğin daha az katkıları vardır (45).

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır (29).

2.3.1.2. Bozulmuş insülin Sekresyonu

Bozulmuş insülin sekresyonu, büyük ölçüde genetik etkilerin ve intrauterin beta hücre kütlelerinin hatalı programlanmasının bir sonucudur. Hipergliseminin kendisi de pankreatik beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini şiddetlendirebilir, bu da metabolik durumun kötüleşmesine neden olan kısır bir hiperglisemi döngüsüne yol açar (43, 44). Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır (29).

Genellikle insülin direnci tip 2 diyabet tanısı konulmadan uzun yıllar önce başlayarak tabloya hakim olmakta iken insülin sekresyonu bozulduğunda ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana çıkmaktadır (29).

Tip 2 diyabetin patogeneğinde bozulmuş insülin salınımının ve insülin direncinin önemi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Örnek olarak, başlangıçta diyabeti olmayan 6500'den fazla İngiliz memuru üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, 9,7 yıllık (ortalama) takip süresi boyunca 505 kişiye diyabet tanısı konuldu. Diyabet tanısı konulanlar ile diyabet tanısı konulmayanlar karşılaştırıldığında, tanıdan önceki beş yıl boyunca insülin duyarlılığında belirgin bir azalma vardı. Beta hücre fonksiyonu (insülin salgılanması), muhtemelen telafi edici bir mekanizma olarak tanıdan üç ile dört yıl önce artmış ve tanı konulana kadar azalmıştır (46-48).

2.3.1.3 Bozulmuş insülin Üretimi

Normal insülin üretimi, insülinin proinsülin'den ayrılmasını içerir; salgılanan insülinin yüzde 10-15'i proinsülin ve onun ara dönüşüm ürünleridir. Buna karşılık, tip 2 diyabette proinsülin olan immünoreaktif insülinin oranı, bazal durumda önemli ölçüde artmaktadır ($> \% 40$) (49).

Yapılan çalışmalar tip 2 diyabette beta hücrelerinde proinsülinin insüline dönüştürülmesi işleminin bozulduğunu veya granüllerin daha fazla proinsülin salgılayacak şekilde olgunlaşması için yeterli zamanının olmadığını göstermektedir (50).

2.3.1.4 İncretin Hormon Yetersizliği

İncretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İncretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık % 60'ından sorumludur. İncretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etyopatogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (29).

Bunun dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması, glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu adacık amiloid polipeptidinin (amilin) (49) tip 2 DM patogeneğinde rolü gösterilmiştir (29). Birçok çalışma, obeziteyi hem diyabet hem de ateroskleroz patogeneğine bağlayan ortak bir aracı olarak inflamasyonun rolüne odaklanmıştır

(52, 53).

Tip 2 DM insidansı; CRP, IL 6, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)(52), tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa dahil olmak üzere inflamasyon belirteçlerinin artan seviyeleri ile ilişkilidir (55, 56). Kemokinler (kemotaktik proinflamatuvar sitokinler) (57) ve beyaz hücre sayımı (58-61) Adipokinler (yağ dokusundan salınan faktörler), insülin direnciyle ilişkili olan inflamatuvar aktiviteyi uyarır (62). Yoğun yaşam tarzı müdahalelerinin belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir (63).

2.3.1.5 Genetik Duyarlılık

Tip 2 diyabet, çevresel faktörlerle karmaşık etkileşimin yanı sıra hastalık riskine katkıda bulunan binlerce genetik faktörün bulunduğu poligenik bir hastalıktır (64). Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar (29).

Tip 2 diyabetli hastaların % 39'unun en az bir ebeveyninde tip 2 DM mevcuttur. Monozigotik bireylerden birinde tip2 DM varsa diğerinde gelişme riski %90'dır (65). Tip 2 diyabetli bir hastanın birinci derece akrabası için yaşam boyu risk, ailede diyabet öyküsü olmayan aynı yaş ve kiloya sahip kişilere göre 5-10 kat daha yüksektir (66).

2.3.2. Tip 2 Diyabete Mellitus Klinik Başlangıç

Hastalık çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır.

Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur [vücut kitle indeksi (VKİ) >25 kg/m²]. VKİ ölçümüne göre obez ya da fazla kilolu olduğu saptanmayan hastalarda da vücut yağ oranında artış tespit edilebilir.

Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.

Başlangıçta insülin rezervlerinin yeterli olması nedeni ile DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir.

Son yıllarda genç-erişkin yaşta DKA ile başlayan ve tip 2 diyabet kliniği

ile devam eden vakalar artmıştır ve bu durum 'ketoza eğilimli diyabet (ketosis-prone diabetes; KPD)' olarak adlandırılır (29).

2.3.3. Tip 2 Diyabetes Mellitusta Tarama

Tüm yetişkinler-demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Diyabet riski yüksek bireyler ve tarama sıklığı Tablo 4 te özetlenmiştir (29).

Tablo 4. Tip 2 DM açısından riskli bireyler ve tarama sıklığı (29)

Vücut ağırlığı ne olursa olsun, 35 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
BKİ ≥ 25 kg/m ² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.
¥ Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
¥ Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
¥ Makrozomik (doğum tartısı 4 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
¥ Hipertansif bireyler (KB $\geq 140/90$ mmHg)
¥ Dislipidemikler (HDL-kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
¥ Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
¥ İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
¥ Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
¥ Düşük doğum tartılı doğan kişiler
¥ Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
¥ Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
¥ Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
¥ Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
¥ Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
.Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
GDM tanısı almış kadınlarda doğum sonrası değerlendirmede diyabet saptanmasa

da üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

APG: Açlık plazma glukoz, BKİ: Beden kitle indeksi, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, KB: Kan basıncı, HDL-kolesterol: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, PKOS: Polikistik over sendromu, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (APG: 100-125 mg/dl), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (OGTT 2.st PG: 140-199 mg/dl), YRG: Yüksek risk grubu (A1C: %5.7-6.4; 39-47 mmol/mol).

2.4. DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Diyabetes mellitusta, kan şekeri regülasyonunun sağlanamaması, hospitalizasyonda artış ve erken mortaliteye sebep olabilir. Glisemi uzun süre yüksek seyrederse kalp, böbrek, göz ve sinir hücreleri etkilenir vasküler hasarlanmalar oluşur (67).

Tablo 5. Diyabet ilişkili komplikasyonlar

AKUT KOMPLİKASYONLAR	KRONİK KOMPLİKASYONLAR
<ul style="list-style-type: none">• Diyabetik ketoasidoz• Laktik asidoz• Hipoglisemi• Hiperozmolar hiperglisemik durum	Mikrovasküler Komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none">• Nöropati• Retinopati• Nefropati
	Makrovasküler Komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none">• Koroner damar hastalıkları• Serebrovasküler hastalıklar• Periferik damar hastalıkları

2.4.1 DM nin Akut Komplikasyonları

2.4.1.1 Hipoglisemi

Hipoglisemi riski diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engeldir (1). Diyabetik hastalarda hipogliseminin en sık sebebi iatrojeniktir. Sülfanilüre kullanan tip 2 DM'li hastalarda ve yoğun insülin kullanan düşük HbA1C'li tip1 DM'li hastalarda sıktır. Hipoglisemi semptomları otonom sinir sistemi aktivasyonu ve beyne glukoz sunumunun yetersiz kalmasından kaynaklıdır.

Başlıca semptomlar: titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, konuşmada güçlük, halsizlik ve konfüzyondur. Plazma glukoz düzeyleri 65-70 mg/dl ve altında semptom varlığından bağımsız olarak önemli kabul edilmelidir (68). Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durumdur (1).

2.4.1.2 Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. Ön plandaki sorun; DKA'da insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur (1). Travma, yanık, enfeksiyonlar, serebrovasküler olaylar, diyetle uyumsuzluk, miyokard infarktüsü, insülin tedavisindeki hatalar gibi durumlar her iki komplikasyona da zemin hazırlar. Tip1 DM'li hastaların %20-25 i DKA sonrası tanı almaktadır. HHD Plazma glukozunun >600 mg/dL ve kan osmolaritesinin >320 mOsm /kg olması durumunda tanı alır. DKA ise pH <7,30, HCO₃ <15 mEq/L, kan ve idrarda keton pozitifliği mevcuttur. DKA ve HHD tedavisinin temelini insülin eksikliğinin giderilmesi, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi oluşturmaktadır (68).

2.4.1.2 Laktik Asidoz

DM akut komplikasyonları içinde daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur (1).

2.4.2 Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

2.4.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Makrovasküler komplikasyonu erken başlatan faktör endotel disfonksiyonudur. Akut koroner sendrom (AKS), miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir (1).

Diyabetik hastalar; ASKVH risk faktörleri olan sigara, obezite, ailede erken kardiyovasküler olay, hipertansiyon, albuminuri açısından kılavuzların önerisi

doğrultusunda taranmalıdır (69).

2.4.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar

Plazma glukozunun kronik yüksekliği sonucu ileri glikozillenme son ürünleri artar. Bunun sonucu olarak kapiller yatak geçirgenliğinde artma, kan viskozitesinde artış, plateletlerin işlevinde bozukluk gibi değişiklikler olur. Bu değişikliklere sekonder iskemik hasar, mikroemboliler, mikroalbuminüri meydana gelir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati temelinde yatan patoloji budur (70).

2.4.2.2.1 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati varlığı, diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. Hipertansiyon, dislipidemi, gebelik gelişimi, diyabet ilişkili nefropati ve nöropati, diyabetik retinopati için ek risk faktörleridir. Diyabet tanısı alan hastaların % 20'sinde tanı anında diyabetik retinopati varlığı saptanmış olup retinopati taraması tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 3-5 yıl sonra, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında mutlaka yapılmalıdır (1, 71).

Hiperglisemi ve oksidatif stres; diyabetik retinopati patogeneğinde, retinadaki mikrodamar endotelinde işlev bozukluğu oluşturur. Endotel arasındaki sıkı bağlantılar bozulur, endotel hücrelerini destekleyen perisitlerde kayıplar gelişir ve apoptoz indüklenir ardından Vasküler Endotelial Growth Faktör(VEGF) -1 sinyali artışı ile endotel hücrelerinde düzensiz neovaskülarizasyon görülür. Diyabetik retinopati ilerlemesini geciktirmek için kullanılan tedavilerden biri de anti-VEGF-1'lerdir. Glukagon like peptid(GLP) -1 reseptörlerine bağlanarak Dipeptidil peptidaz(DPP4)-4 inhibisyonu yapan tip 2 DM tedavisinde kullanılan sitagliptin linagliptin gibi ajanlar da VEGFR sinyalini inhibe ederek anti-anjiojenik etkiler göstermekte ve diyabetik retinopati gelişimini geciktirmektedir (71).

Maküla ödemi, traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom diyabetik retinopatinin görme kaybı ile sonuçlanabilen en ağır komplikasyonlarıdır (1). Diyabetik retinopati retinada neovaskülarizasyon durumuna göre nonproliferatif ve proliferatif olmak üzere ikiye ayrılır.

a) Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

Sinir lif tabaksı infarktları (atılmış pamuk manzarası), intraretinal hemorajiler, sert eksuda ve mikroanevrizmalar, oklüde damarlar ile karakterizedir. Proliferatif

retinopatiye ilerleme riskine göre dörde ayrılmaktadır (72).

b) Proliferatif Retinopati

Patolojik neovaskularizasyon ile karakterizedir (1).

2.4.2.2 Diyabetik Nöropati

Sinir sisteminin farklı bölümlerini tutabilen bilhassa alt ekstremiteleri etkileyerek distal-simetrik duyuşal polinöropati yapabilen diyabetin en yaygın kronik komplikasyonlarından biridir (1). Diyabet süresi ve glisemi kontrolü diyabetik nöropati gelişimini etkileyen faktörlerdir (73). Karıncalanma, nöropatik ağrı, uyuşma, dengesizlik görülür. Başlangıçta küçük lifler etkilenmiştir, diyabet süresi uzadıkça büyük lifler etkilenir (74).

2.4.2.3 Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)

a) Diyabetik Nefropati Epidemiyoloji, Tanı ve Tarama

Diyabet hastalarının % 25-40'ında DN görülür (75).SDBY' ne neden olması nedeniyle erişkin yaşta diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (1).

Yüksek morbidite ve mortalite göz önünde bulundurulduğunda erken teşhis büyük önem arz etmektedir. Klinik olarak sebat eden albüminüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüklüğü ile karakterizedir (75). Diyabetik nefropati nefrotik düzeydeki proteinürinin en yaygın nedenidir. Albüminüri seviyesi ve GFR düşüklüğü arttıkça SDBY'ye gidiş ve kardiyovasküler riskler artmaktadır (76).

Tablo 6. Albüminüri ve proteinüri kategorileri

Ölçüt	Normal – hafif artmış (A1)	Orta derecede artmış (A2)	İleri derecede artmış (A3)
AIH (mg/24 saat)	<30	30 – 300	>300
PIH (mg/24 saat)	<150	150 – 500	>500
AKO (mg/mmol)	<3	3 – 30	>30
(mg/g)	<30	30 – 300	>300
PKO (mg/mmol)	<15	15 – 50	>50

(mg/g)	<150	150 – 500	>500
İdrar Geridi	Negatif – çok düşük	Çok düşük – 1 pozitif	1 pozitif – daha yüksek

AIH: Albümin itrah hızı; **PIH:** Protein itrah hızı; **AKO:** Albümin/kreatinin oranı **PKO:**

Protein/kreatinin oranı; **A1, A2 ve A3:** Albüminüri kategorileri.

*Kronik Böbrek Hastalığı Konusunda Tıbbi Laboratuvar Hizmetine Yönelik Kısa Klavuz, Türk Biyokimya Derneği

Üç aydan daha uzun süre devam eden idrarda 30 mg/gün üzerinde albüminüri veya GFR <60 ml/dk/1.73m² altında olması DN tanısını koydurur. DN'nin kesin tanısı için altın standart yöntem renal biyopsidir ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle biyopsi pek tercih edilmez ve tanı klinik ve laboratuvar testleriyle konulur. Eğer diyabete bağlı olmayan böbrek hasarı şüphesi yüksek ve tanı net olarak konulamadı ise biyopsi düşünülmektedir (77).

Renal Patoloji Komitesi diyabetik böbreğin patolojisini 4 kategoride sınıflandırmıştır.

Sınıf I – İzole glomerüler bazal membran kalınlaşması.

Sınıf II – Hafif (Sınıf IIa) veya şiddetli (Sınıf IIb) mezangiyal genişleme.

Sınıf III – Biyopside en az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) gözlenir ve <% 50 global glomerüloskleroz vardır.

Sınıf IV – İleri diyabetik glomerüloskleroz. % 50 global glomerüloskleroz vardır.

Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM'de tanı anında tarama başlanmalıdır. Taramada albüminüri saptayabilmek için spot idrar albümin/kreatinin oranı ve altın standart olan 24 saat idrada albümin atılımı kullanılabilir. Albüminüri saptanmaz ve GFR normal ise yıllık izlem yapılır , saptanırsa hasta daha sık izlenmelidir (77, 78). Yaş, cinsiyet, ırk ve aile öyküsü, dislipidemi, diyet, obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve sigara DN için risk faktörleridir (79).

b) Diyabetik nefropati patofizyolojisi

DN patogenezinde hiperglisemi temel rol oynar, hiperinsülinemi, insülin direnci ve lipotoksisite de önemli katkıda bulunur (80). Glomerüler hiperfiltrasyon, oksidatif stres, inflamasyon, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi DN patogenezinin oluşturan temel unsurlardır. Glomerüler hiperfiltrasyon; diyabetik ortam, renin-

anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) ve diğere birçok aracılığı aktive ederek böbrek hipertrofisine neden olur, böbrek plazma akışını (RPF) artırır ve filtrasyon fraksiyonunu (FF) artırır. Bunlar da GFR artışına neden olur. RPF ve FF artışı kısmen böbrek hipertrofisine bağlı olsa da, esas olarak afferent ve efferent arteriyoller direncin orantısız şekilde değişimine bağlı gelişir (81). Atrial natriüretik peptid, nitrik oksit ve prostanoidler gibi vazodilatörlerin artması ve insüline karşı göreceli bir eksiklik veya direnç, afferent arteriyol dilatasyonunu artırır. Diyabette, proksimal tübül hipertrofisi ve sodyum-glukoz yardımcı taşıyıcılarının (SGLT1 ve SGLT2) up regülasyonu nedeniyle makula densaya sodyum, klorür ve çözünen madde iletimi azalır ve afferent arteriyol dilatasyonu artar. Anjiyotensin II, tromboksan ve endotelin 1 dahil olmak üzere vazokonstriktörlerdeki artış, efferent arteriyol direncini artırır (82, 83).

Oksidatif stres, inflamasyon; hipergliseminin yanı sıra insülin direnci ve dislipidemi, çok sayıda sitokin (TNF, IL-6) üretimini indükler, bunlar da böbrekteki birçok hücre tipinde bulunan ileri glikozilasyon son ürünleri reseptörlerine bağlanan son ürünlerin artmasına neden olurlar. Benzer bir sinyal yolu, hiperglisemiye ve hasarlı hücrelere (oksidatif strese olduğu gibi) maruz kalınca reseptörlerin uyarılmasıyla aktif hale gelir. Oksidatif stres ve inflamasyon sıkı bir şekilde iç içe geçmiş olup birbirini tetiklemektedir (84, 85). Makrofaj infiltrasyonu diyabetik böbrek hastalığında mevcuttur ve seviyesi prognozla ilişkilidir. Makrofajlar, hiperglisemik stres, anjiyotensin II, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler ve ileri glikozilasyon son ürünleri tarafından aktive edilebilir. Böylece diyabetik glomerulosklerozun ayırt edici özellikleri olan mezenjyal hücre hipertrofisi ve matriks birikimine neden olan transforme edici büyüme faktörü (TGF)-beta ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) dahil olmak üzere sitokinlerin üretimi artar ayrıca böbrek hipertrofisine, podosit ve tübüler epitelyal hücre hasarına ve diğer sitokinlerin tetiklenmesine neden olan bir pleiotropik sitokin olan TNF-alfa'nın da üretimi artar (86, 87). Protein kinaz C (PKC) hiperglisemik ortam tarafından aktive edilir, bu da endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) üretiminin azalmasına neden olarak endotel instabilitesine neden olan endotelin 1 ve VEGF düzeylerinin artmasına neden olur. VEGF, diyabetik böbrek hastalığında vasküler proliferasyonu ve endotelial geçirgenliğini artırır (88).

İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi; hiperglisemi, ileri glikozilasyon son ürünleri, anjiyotensin II ve albuminüri nedeniyle proksimal tübüler hücrede meydana gelen hasar, TGF-beta'nın artmasına, artan TGF-beta da perisitlerin miyofibroblastlara dönüşümüne (epitelyal hücrelerden mezenkimal hücrelere

dönüşüm), makrofajların infiltrasyonuna ve aşırı kollajen ve fibronektin birikimine neden olur (89).

c) Diyabetik Nefropati Klinik Seyri

Albüminüri ve GFR düşüklüğü bazen birlikte seyreder. Yüksek albüminüri seviyeleri ve düşük GFR seviyeleri kardiyovasküler olay ve ölüm riskini arttırmaktadır. Albüminüri 10 kat arttığında, kardiyovasküler olay 2,5 kat, GFR yarıya düştüğünde kardiyovasküler olay 2 kat artmaktadır (90). Ağır vakalarda albüminüri seviyeleri 24 saatte $\geq 3,5$ g/gün nefrotik düzeyde olabilir.

Belirtiler genellikle asemptomatiktir ve bu nedenle genellikle rutin, periyodik testlerle tespit edilir. ADA ve Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) tarafından çıkarılan kılavuzlar, DM' li kişilerin rutin GFR ve idrar albümin atılım ölçümleriyle taranmalarını önerir.

DN doğal seyri ilk kez 1983 yılında Mogensen ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımlama halen güncel kılavuzlarda da kullanılmaktadır.

Tablo 7. DN Evreleme (91) (92)

EVRE	İSİMLENDİRME	TANIMLAMA	GFR(ml/dk/1.73 m2 vücut için
			Albüminüri: mg/gün
1	Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi	Normal veya artmış GFR	>90
		Böbrekler büyük , bazal membran kalındır.İdrar ile albumin atılımı yoktur.	<15-30
2	Sessiz	Hafif azalmış GFR	60-89
		Bazal membran kalındır.Arteriel tansiyon normaldir. Eforla mikroalbuminüri olabilir	Eforla 30-300
3	Başlangıç DN (Mikroalbuminüri)	Orta derecede azalmış GFR	30-59

		Eforla arteriel tansiyon artar.Eforsuz mikroalbuminüri vardır.	Eforsuz 30-300
4	Aşık ar DN(Makroalbumi nüri)	Ciddi derecede azalmış GFR	15-29
		Papiller nekroz , diffüz glomeruloskleroz ,nodüler interkapiller glomeruloskleroz vardır. Arteriel tansiyon yüksektir. Makroalbuminüri vardır.	>300
5	Üremik	GFR'de ilerleyici azalma	<15 veya diyaliz
		Son dönem böbrek hastalığı	

d) Diyabetik Nefropati Tedavisi

DN, kronik böbrek hasarının (KBH) önemli bir nedenidir ve SDBY nin en yaygın nedenidir. Bu yüzden DN yönetimi DM'li hastaların mortalite ve morbiditesinde oldukça önemlidir. Diğer DM komplikasyonlarının yönetiminde olduğu gibi DN yönetimi öncelikle önlemek ve geciktirmek üzerine kurulmalıdır. Örneğin yapılan çalışmalarda bireye özgü ve doğru sıkı glisemik kontrolün DN gelişimini önlediği gösterilmiştir (93). Glisemik kontrolün yanı sıra kan basıncı kontrolü, lipid düşürücü tedaviler ve yaşam tarzı değişiklikleri de DN yönetiminin temel taşlarıdır.

DM ve etyoloji ne olursa olsun KBH gelişmiş hastalarda kan basıncı hedefi <130/80 mmHg dır. Bu seviyedeki kan basıncı kontrolü mortaliteyi azaltır ve kardiyovasküler morbiditeyi önler. Albüminürisi ciddi şekilde artmış (≥ 300 mg/gün) kişilerde KBH ilerlemesini yavaşlatır. DN'li hastalarda başlangıç antihipertansif tedavisinin temelinde tipik olarak RAAS blokajı vardır. RAAS blokajı sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerinin (ARB) maksimum tolere edilen dozlarda kullanılması intraglomerular basıncı azaltarak albüminürisi azaltmaktadır. Mikroalbuminürisi olan DM'li

hastalarda doğru ve düzenli kullanımda aşikar DN gelişimini azalttığı saptanmıştır, ayrıca bu ilaçların kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. ACE inhibitörleri ve ARB'ler DN'li hastalarda hipertansiyondan bağımsız olarak birinci basamak tedavidir (94).

DN'li hastalarda glisemik kontrol hedefi, mikrovasküler komplikasyonları önlemek ile hipoglisemi riskinin dengelemek açısından bireye özgü olmalıdır ayrıca düşük GFR düzeyi olan hastaların sıkı glisemik kontrol sırasında hipoglisemi açısından daha riskli oldukları unutulmamalıdır. Glisemik kontrol için kullanılan ajanların GFR'ye uygun dozlarda titre edilmesi gerekmektedir.

SGLT2 inhibitörlerinin tip 2 DM ve DN'li hastalarda glisemik kontrolün durumuna bakılmaksızın kullanılması yeni kılavuzlarda tavsiye edilmektedir. SGLT2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri vardır. Bu etkiler glisemik kontrolden bağımsızdır. SGLT2'ler tübüler glikoz yükü nedeniyle artan sodyumun yeniden emilimini azaltır, sodyum atılımı artar intravasküler volümü ve kan basıncını azaltırlar. Aynı zamanda genişlemiş afferent arteriyolleri konstrükte ederek intraglomerüler basıncı azaltır, böylece böbrek hastalığının ilerleme hızını yavaşlatırlar (82, 83). Örneğin bir SGLT2 inhibitörü olan dapagliflozin ile yapılmış olan Dapagliflozin ve Kronik Böbrek Hastalığında Olumsuz Sonuçların Önlenmesi (DAPA-CKD) çalışmasında, 2,4 yıllık süreçte dapagliflozinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve ayrıca SDBY görülme sıklığını azalttığı ve GFR'de yüzde 50 veya daha fazla düşüş riskini de engellediği gösterilmiştir (95).

DN'li hastaların çoğu yüksek kardiyovasküler risk altındadır ve bu nedenle hastaya uygun dozda bir statin ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Ayrıca DN olsun olmasın DM li hastaların hepsine sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, kilo kontrolü ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişikliği konularında danışmanlık verilmelidir.

2.5. İNTERLÖKİN- 6

IL-6, bağışıklıkta ve bağışıklık aracılı hastalıklarda önemli yeri olan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Başlangıçta B hücresi farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır ancak yapılan çalışmalarda IL-6'nın enfeksiyon, inflamasyon, hematopoez ve onkogenez gibi immünolojik olaylarda pleiotropik fonksiyonlara aracılık eden proinflamatuvar bir sitokin olduğu ortaya çıkmıştır (96-98).

Maktofajlar, T ve B lenfositler, fibroblastlar, stromal hücreler, mast hücreleri ve endotel hücreleri tarafından üretilir. IL-6, T hücrelerinin çoğalmasını ve

farklılaşmasını ve B hücrelerinin terminal farklılaşmasını düzenleyerek immüneyi düzenler. Makrofajları ve osteoklastları aktive eder. TNF alfa ve IL-1 ile birlikte VEGF ve metaloproteinaz üretimini artırır (99).

IL-6; ateş, yorgunluk ve anoreksi gibi semptomlarla ile plazmadaki CRP gibi akut faz proteinlerindeki değişikliklerle ilişkili olup hem sistemik hem de lokal inflamasyon için önemlidir. IL-6'nın otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı saptanmıştır. IL-6 reseptörüne karşı monoklonal antikorlar olan tocilizumab, sarilumab, satralizumab ve siltuximab spesifik inflamatuvar ve otoimmün durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Koronavirüs hastalığında IL-6 düzeyi ölçülerek uygun hastalarda tosilizumab tedavisi uygulanmıştır.

2.6 C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

Crp, IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi sitokinler, steroid hormonları, trombin, C5a, bradikinin, ultraviyole ışık, nöropeptitler ve lipopolisakkarit gibi bakteriyel bileşenlere yanıt olarak üretilen bir pozitif akut faz reaktanıdır. Yapılan çalışmalar; CRP konsantrasyonunun, yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, etnik köken, sosyoekonomik durum, VKİ (Vücut kitle indeksi), lif tüketimi, alkol alımı ve diyetdeki yağ asit miktarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (100). CRP'nin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri vardır, ancak birincil etkisi antiinflamatuardır. (101, 102). CRP, fosfokolini bağlayarak patojenlerin ve hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerinin tanınmasını sağlar (103). CRP aynı zamanda kompleman sistemini aktive edebilir (102). CRP yüksekliği; bulaşıcı hastalıklar, inflamatuvar bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı olarak akut ve kronik inflamasyonla ilişkilidir. CRP seviyelerindeki ılımlı artışlar, akut veya kronik inflamatuvar durumların yokluğunda metabolik streslerle ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Örneğin Hermans ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1005 tip 2 DM'li hasta araştırılmış ve CRP yüksekliğinin, tip 2 DM'li erkek hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (104).

2.7 ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

Dikey bir tüpe yerleştirilen plazmada asılı duran eritrositlerin düşme hızı (mm/saat) olarak tanımlanır. ESH, akut faz yanıtının dolaylı bir ölçütüdür. Aktif inflamasyonu olan hastalarda artar. ESH yüksekliği inflamasyona neden olan durumlar içinde daha çok enfeksiyona yükselir. Örneğin ayaktan tedavi edilen 1006 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, 100 mm/saat'in üzerindeki ESH

etyolojisi; %33 enfeksiyona, %17 malign neoplazmlara ve % 17 böbrek hastalığına %14 çeşitli inflamatuvar bozukluklar bağlı bulunmuştur (105). ESH değeri >100 ise dev hücreli (temporal) arterit, polimiyalji romatika veya aşırı duyarlılık vaskülitinin varlığına işaret edebilir. Beklenenden daha düşük ESH kan viskozitesinin artmasına bağlı olarak polistemi, eritrosit şekil bozuklukları nedeni ile de orak hücreli anemi, sferositoz gibi hastalıklarda saptanabilir (106).

2.8 FERRİTİN

Ferritin bir demir depo proteinidir ve demir homeostazisi için önemli bir yere sahiptir. Serum ferritin düzeyi akut ve kronik inflamasyonun belirteci olarak kabul edilen bir akut faz reaktanıdır (107). KBH, romatoid artrit ve diğer otoimmün bozukluklar, akut enfeksiyon başta olmak üzere inflamatuvar durumlarda ve malignitede spesifik olmayacak şekilde yükselmektedir (107, 108). Serum ferritininin dikkat çekici şekilde yükseldiği iki klinik durum Still hastalığı ve Hemofagositik sendromdur. KBH de serum ferritini eritropoez için kullanılabilir demiri tam olarak yansıtmaz. Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarının yaklaşık üçte birinde ferritin yüksekliğinin olası nedeni, inflamasyon olarak gösterilmiştir (108).

2.9 C-PEPTİT

C-peptid, pankreas beta hücrelerinden insülin ile eşit molar miktarlarda salınan pro-insülinin doğal bölünme ürünüdür (109). İnsülinin yarı ömrü yaklaşık 3 dakikadır, c-peptidin ise yaklaşık 30 dakikadır bu durum C-peptit düzeyini klinik uygulamada beta hücre rezervinin güvenilir bir göstergesi olarak kullanmamızı sağlamaktadır (110). C-peptit tip1 DM'de yoktur ve tip 2 DM'de hastalığın evresine ve süresine bağlı olarak yüksek veya düşük olabilir (109). C-peptidin, insülinle birlikte hipergliseminin neden olduğu mikrovasküler fonksiyon bozukluğunu önleyen bir molekül olduğuna dair birçok çalışma vardır (110). Örneğin yapılan bir çalışmada 2000'den fazla tip 2 DM hastası incelenmiş ve yüksek c-peptid düzeyleri daha az mikrovasküler komplikasyonla ilişkilendirilmiştir (109). C-peptidin, tip1 DM ve geç tip 2 DM'ye bağlı damar ve sinir hasarı tedavisinde terapötik bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

Çalışmamıza Bursa Şehir Hastanesi'ne DM takipleri için başvuran ≥ 18 yaş ve en az 1 yıl önce tip 2 DM tanısı olan hastalar dahil edilmiştir. İnceleme retrospektif gerçekleştirildi. 500 hasta dosyası taranmış ve laboratuvar verilerinde istenen parametreleri karşılayan hasta verileri ile çalışma planı oluşturulmuştur. Çalışmamıza toplam 95 hasta dahil edilmiştir.

3.2 DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

≥ 18 yaş, en az 1 yıldır tip 2 DM tanısı olan ve 300 mg/gün üzerinde albuminürisi olan hastaların verileri

≥ 18 yaş, en az 1 yıldır tip 2 DM tanısı olan ve albuminürisi olmayan hastaların verileri

3.3 DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. < 18 yaş hastalar
2. Kanıtlanmış enfeksiyon odağı olan hastalar
3. Tetkik sonuçlarına ulaşamayan hastalar
4. Sağlıklı bireyler
5. Proteinürisi ve böbrek hasarı diyabetes mellitus dışında spesifik bir hastalığa bağlı hastalar (malignite, glomerulonefrit, romatolojik hastalıklar...)
6. Gebe hastaları
7. Tip 1 DM'li hastaların verileri

3.4 İNCELENEN PARAMETRELER

Tip 2 DM'li hastalarda diyabetik böbrek hasarı olan ve olmayanlar arasında c-peptit ve inflamasyon belirteç (CRP-ferritin-IL-6-albümin-sedimantasyon) verileri karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların laboratuvar verilerinden üre, kreatinin, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), ürik asit, potasyum, kalsiyum, fosfor, sodyum, hemoglobin, parathormon, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), total kolesterol (TK) verileri de değerlendirildi. Böbrek hasarı belirlenirken ise 24 saat idrarda albumin verilerinden yararlanıldı. Albüminürisi ≥ 300 mg/gün böbrek hasarı olarak kabul

edildi.

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

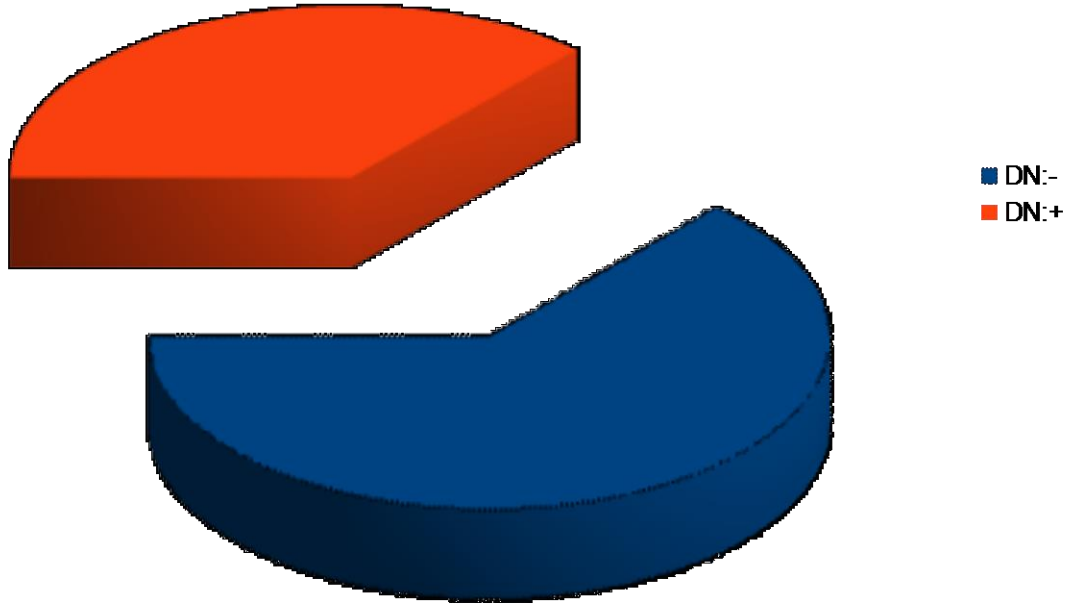
Veriler SPSS 25.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, çeyreklikler arası açıklık, minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sonuç değişkeni diyabetik nefropati gelişen/gelişmeyen hastalar olarak iki kategoride sınıflandırıldı ve araştırmadaki normal dağılıma uyan bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında Student t testi; normal dağılıma uymayan değişkenlerle karşılaştırılırken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ kabul edildi.

3.6 Etik kurul ve kurum izinleri

Çalışma için Bursa Şehir Hastanesi Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacı ile kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya ≥ 18 yaş ve en az 1 yıl önce tip 2 DM tanısı alan toplam 95 hasta dahil edildi. dahil edilmiştir. Hastaların 33'ünde (%34.7) DN saptandı. (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımları

Hastaların yaş ortalaması $61,3 \pm 9,7$ yıldır (median 62 yaş, 29-81 yaş aralığında). DN'si olan grubun yaş ortalaması $60,3 \pm 11,3$ yıl, DN'si olmayan grubun yaş ortalaması $61,9 \pm 8,8$. Gruplar yaş açısından benzerdir ($p=0,46$)

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve DN'ye göre dağılımları

	ORTALAMA	SD	MEDIAN	MIN	MAX	p
YAŞ (YIL)) * (n)						
DN+	60,3	11,3	61	29	81	
DN-	61,9	8,8	62	36	78	
TOPLAM	61,3	9,7	62	29	81	
						0,46

*Mann-whitney u testi. DN: Diyabetik nefropati

Katılımcıların %50,5'i (n=48) erkek, %49,5'i (n=47) kadındır. Kadınların %70,2'sinde DN yoktu. %29,8'inde DN vardı. Erkeklerin %60,4'ünde DN yoktu.

%39,6'sında DN vardı. Her iki grup cinsiyet dağılımı açısından benzerdi (p=0,32).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet ve DN'ye göre dağılımları

CİNSİYET * (% , n)	KADIN		ERKEK		p
	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n	
DN+	29,8	14	39,6	19	0,32
DN-	70,2	33	60,4	29	
TOPLAM	49,5	47	50,5	48	

*Chi-square testi. DN: Diyabetik nefropati

Hastaların %31,6'sında hipertansiyon tanısı vardı . DN'si olanların %53,3'ünde, diyabetik nefropatisi olmayanların %46,7'sinde hipertansiyon (HT) tanısı mevcuttu. DN si olan hastalarda HT daha fazla tespit edilmişti (p=0,01)

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların hipertansiyon ve DN'ye göre dağılımları

HT/DN * (% , n)	HT VAR		HT YOK		p
	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n	
DN+	53,3	16	26,2	17	0,01
DN-	46,7	14	73,8	48	
TOPLAM	31,6	30	68,4	65	

*Chi-square testi. DN: Diyabetik nefropati, HT: Hipertansiyon

İki hasta renal replasman tedavisi (RRT) olarak hemodiyaliz (HD) alırken, başka RRT (periton diyalizi, böbrek nakli) alan hasta yoktu. Diyalize girme durumu ve diyabetik nefropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (p=0,05).

Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen hastaların RRT (HD) durumu ve DN'ye göre dağılımları

DIYALİZ	HD VAR		HD YOK		p
DURUMU/DN* (%,					
n)	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n	
DN+	100	2	33,3	31	
DN-	0	0	66,7	62	
					0,05

*Chi-square testi. DN: Diyabetik nefropati. HD: Hemodiyaliz.

Hastaların %76,8'i (n=73) ACE inhibitörü ve ARB grubu ilaç kullanmaktaydı. ACE inhibitörü ve ARB grubu ilaç kullanımı DN olmayanlarda daha belirgindi (p=0,004).

Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların ACE inhibitörü ARB grubu ilaç kullanımı ve DN'ye göre dağılımları

%ve n ACE İNH- ARB KULLANIMI/DN*	ACE İNH-ARB KULLANIMI VAR		ACE İNH-ARB KULLANIMI YOK		p
	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n	
DN+	42,5	31	9,1	2	
DN-	57,5	42	90,9	20	
TOPLAM	76,8	73	23,2	22	
					0,004

*Chi-square testi. . DN: Diyabetik nefropati, ACE:Anjiotensin dönüştürücü enzim
ARB:Anjyotensin reseptör blokerleri

Hastaların %30,5 (n=29) kalsiyum kanal blokeri grubu ilaç kullanmaktaydı. Kalsiyum kanal blokeri grubu ilaç kullanımı DN grubunda daha fazla idi (p<0,001).

Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen hastaların kalsiyum kanal blokeri grubu ilaç kullanımı ve DN'ye göre dağılımları

%ve n KALSİYUM KANAL BLOKERİ KULLANIMI/DN* (% , n)	KALSİYUM KANAL BLOKERİ KULLANIMI VAR		KALSİYUM KANAL BLOKERİ KULLANIMI YOK		p
	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n	
DN+	62,1	18	22,7	15	<0,001
DN-	37,9	11	77,3	51	
TOPLAM	30,5	29	69,5	66	

*Chi-square testi. DN: Diyabetik nefropati

Hastaların %36,8'i (n=35) betabloker grubu ilaç kullanmaktaydı. Beta bloker grubu ilaç kullanımı ile her iki grupta benzerdi (p=0,086)

Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen hastaların beta bloker grubu ilaç kullanımı ve DN'ye göre dağılımları

BETA BLOKER KULLANIMI/DN* (% , n)	BETA BLOKER KULLANIMI VAR		BETA BLOKER KULLANIMI YOK		p
	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n	
DN+	45,7	16	28,3	17	0,086
DN-	54,3	19	71,7	43	
TOPLAM	36,8	35	63,2	60	

*Chi-square testi., DN: Diyabetik nefropati

Hastaların % 44,2 (n=42) metformin kullanmaktaydı. Metformin kullanımı DN olmayan grupta daha fazla idi (p=0,004).

Tablo 15. Çalışmaya dahil edilen hastaların metformin kullanımı ve DN'ye göre dağılımları

METFORMİN	METFORMİN	METFORMİN	p
-----------	-----------	-----------	---

**KULLANIMI/DN* (%), KULLANIMI VAR KULLANIMI YOK
n)**

	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n
DN+	19,2	8	47,2	25
DN-	81,8	34	52,8	28
TOPLAM	44,2	42	55,8	53

0,004

*Chi-square testi, DN: Diyabetik nefropati

Hastaların % 25,3 sülfanilüre grubu ilaç kullanmaktaydı. Sülfanilüre grubu ilaç kullanımını iki grupta aynı idi ($p=0,098$).

Tablo 16. Çalışmaya dahil edilen hastaların sülfanilüre kullanımı ve DN'ye göre dağılımları

%ve n	SÜLFANİLÜRE GRUBU İLAÇ KULLANIMI VAR	SÜLFANİLÜRE GRUBU İLAÇ KULLANIMI YOK	p	
	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n
DN+	20,8	5	39,4	28
DN-	79,2	19	60,6	43
TOPLAM	25,3	24	74,7	71

0,098

*Chi-square testi, DN: Diyabetik nefropati

Hastaların % 47,4'ü ($n=45$) dipeptidil peptidaz(DPP)-4 inhibitörü grubu ilaç kullanmaktaydı. DPP-4 inhibitörü ilaç grubu kullanımını her iki grupta benzerdi ($p=0,256$).

Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen hastaların Dipeptidil peptidaz(DPP)-4 inhibitörü kullanımı ve DN'ye göre dağılımları

%ve n	DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇ KULLANIMI VAR		DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇ KULLANIMI YOK		p
	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n	
DN+	28,9	13	40	20	
DN-	71,1	32	60	30	
TOPLAM	47,4	45	52,6	50	0,256

*Chi-square testi.DN: Diyabetik nefropati

Hastaların %29,5'i (n=28) SGLT-2 inhibitörü grubu ilaç kullanmaktaydı. SGLT-2 inhibitörü ilaç grubu kullanımı ile ilgili iki grup arasında fark bulunmadı. (p=0,198)

Tablo 18. Çalışmaya dahil edilen hastaların SGLT-2 inhibitörü kullanımı ve DN'ye göre dağılımları

SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇ KULLANIMI/DN* (% , n)	SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇ KULLANIMI VAR		SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇ KULLANIMI YOK		p
	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n	
DN+	25	7	38,8	26	
DN-	75	21	61,2	41	
TOPLAM	29,5	28	70,5	67	0,198

*Chi-square testi,DN: Diyabetik nefropati, SGLT:Sodyum-glukoz ko-transporter

Hastaların %30,5'i (n=29) insülin kullanmaktaydı. DN'li hastaların 17'si (%58,6) insülin kullanırken, diyabetik nefropatisi olmayanların 12'si (%41,4) insülin

kullanılmaktaydı. İnsülin kullanım durumu ve diyabetik nefropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı(p=0,001).

Tablo 19. Çalışmaya dahil edilen hastaların insülin kullanımı ve DN'ye göre dağılımları

İNSÜLİN KULLANIMI/DN* (%, n)	İNSÜLİN KULLANIMI VAR		İNSÜLİN KULLANIMI YOK		p
	Yüzde %	Sayı:n	Yüzde %	Sayı:n	
DN+	58,6	17	24,2	16	0,001
DN-	41,4	12	75,8	50	
TOPLAM	30,5	29	69,5	66	

*Chi-square testi, DN: Diyabetik nefropati

Hastaların HbA1C düzeyi $7,72 \pm 1,88$ 'di (median %7,3). DN'si olan grubun HbA1C düzeyi $7,5 \pm 2$, DN'si olmayan grubunun HbA1C düzeyi $7,8 \pm 1,8$ idi. Gruplar arasında HbA1C dağılımı açısından fark bulunmadı (p=0,282).

Tablo 20. Çalışmaya dahil edilen hastaların hba1c dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları

	ORTALAMA	SD	MEDIAN	MIN	MAX	p
HbA1C %*						
DN+	7,5	2	6,6	5,1	13	0,282
DN-	7,8	1,8	7,5	5,1	14,2	
TOPLAM	7,72	1,88	7,3	5,1	14,2	

*Mann-whitney u testi, DN: Diyabetik nefropati

Hastaların C-peptid seviyesi $4,6 \pm 3,3$ ng/ml idi (median 3,6 ng/ml). DN grubunun C-peptid seviyesi $5,3 \pm 4,6$ ng/ml , DN olmayan grubun $4,2 \pm 2,2$ ng/ml idi. C-peptid dağılımı her iki grupta benzerdi (p=0,931).

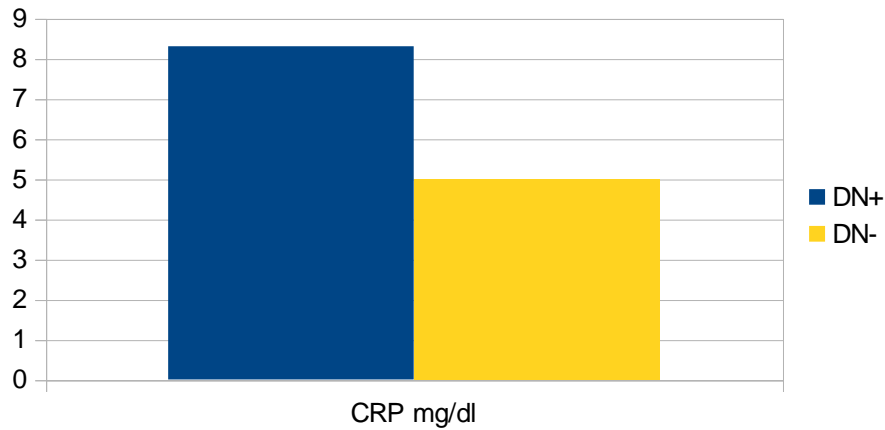
Tablo 21. Çalışmaya dahil edilen hastaların C-peptid dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları

	ORTALAMA	SD	MEDİAN	MIN	MAX	p
C-PEPTİD						
ng/ ml * (n)						
DN+	5,3	4,6	3,2	0,02	19,1	
DN-	4,2	2,2	3,7	1,06	12,1	
TOPLAM	4,6	3,3	3,6	0,02	19,1	
						0,931

*Mann-whitney u testi, DN: Diyabetik nefropati

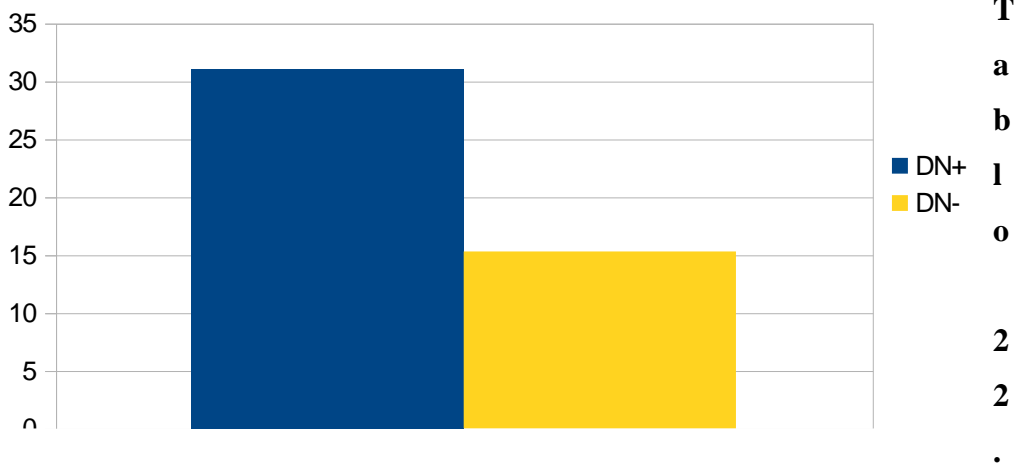
Hastaların CRP seviyesi $6,1 \pm 6,8$ mg/dl'di (median 3mg/dl). DN grubunun CRP seviyesi $8,3 \pm 7,6$ mg/dl, DN olmayan grubun 5 ± 6 mg/dl idi. DN grubunun CRP'si daha yüksek saptandı ($p=0,026$).

Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların CRP ortalamalarının DN'ye göre karşılaştırılması



Çalışmaya dahil edilen hastaların sedimantasyon hızı $20,9 \pm 15$ mm/saat idi (median 18mm/saat). DN grubunun sedimantasyon hızı $31 \pm 16,7$ mm/sa , DN olmayan grubun $15,27 \pm 10,3$ mm/saat idi. DN olmayan grubun sedimantasyonu hızı belirgin düşük saptandı ($p<0,001$).

Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların sedimentasyon ortalamalarının DN'ye göre karşılaştırılması



Çalışmaya dahil edilen hastaların inflamasyon markerleri (CRP-sedimentasyon-ferritin-İL-6-albumin) dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları

	ORTALAMA	SD	MEDİAN	MİN	MAX	p
CRP mg/dl*						
DN+	8,3	7,6	6,4	0,6	28	
DN-	5	6	2,7	0,6	34	
TOPLAM	6,1	6,8	3	0,6	34	
						0,026
Sedimentasyon * mm/sa						
DN+	31	16,7	32	5	81	
DN-	15,27	10,3	13	2	40	
TOPLAM	20,9	15	18	2	81	
						<0,001
Ferritin* ng/ml						
DN+	161,8	177,2	92	6,97	787	

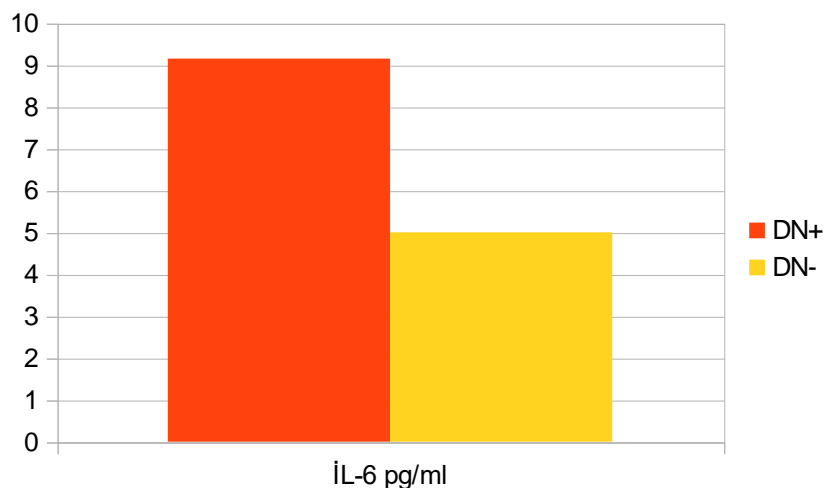
DN-	165,1	205,6	94	10	961
TOPLAM	164	195,34	93,8	6,97	961
					0,659
İL-6* pg/ml					
DN+	9,15	10,5	6,2	1,5	57,6
DN-	5	3	4,2	1,5	14,2
TOPLAM	6,4	6,9	4,5	1,5	57,6
					0,008
Serum albumin* g/L					
DN+	41,2	3,5	41,1	32,5	47,2
DN-	43,3	2,7	43,6	33,9	49,2
TOPLAM	42,6	3,1	42,7	32,5	49,2
					0,001

*Mann-whitney u testi. DN: Diyabetik nefropati,CRP:C-reaktif protein, İL:İnterlökin

Hastaların ferritin düzeyi $164 \pm 195,34$ ng/ml'di (median 93,8 ng/ml). DN grubunun ferritin düzeyi $161,8 \pm 177,2$ ng/ml, DN olmayan grubun $165,1 \pm 205,6$ ng/ml idi. Gruplar arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,659$).

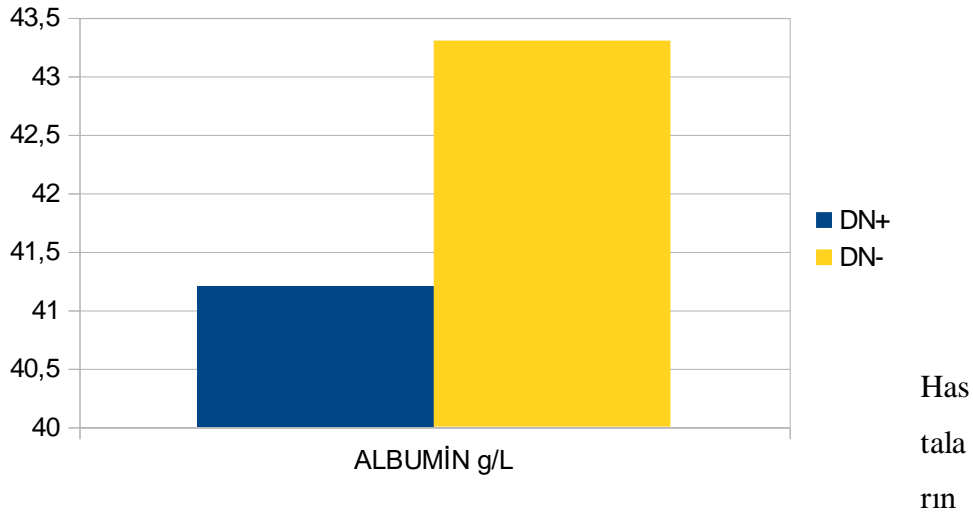
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların IL-6 düzeyi $6,4 \pm 6,9$ pg/ml (median 4,5 pg/ml) idi. DN grubunun IL-6 düzeyi $9,15 \pm 10,5$ pg/ml, DN olmayan grubunun 5 ± 3 pg/ml idi. Diyabetik nefropatili grubun IL-6 değerleri daha yüksek bulundu ($p=0,008$).

Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların IL-6 ortalamalarının DN'ye göre karşılaştırılması



Çalışmada tüm hastaların serum albumin değerleri $42,6 \pm 3,1$ g/L idi (median $42,7$ g/L). DN grubunun serum albümin değeri $41,2 \pm 3,5$ g/L iken DN olmayan grubun ortalaması $43,3 \pm 2,7$ g/L olarak saptandı. DN grubunun serum albumin değeri DN olmayan gruba göre belirgin düşük tespit edildi ($p=0,001$).

Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların albumin ortalamalarının DN'ye göre karşılaştırılması



üre seviyesi $52,3 \pm 29,4$ mg/dl'di (median $44,5$ mg/dl). DN grubunun üre seviyesi $67,9 \pm 35,8$ mg/dl , DN olmayan grubunun üre seviyesi $44 \pm 21,5$ mg/dl' idi. . DN grubunun üre seviyesi DN olmayan grubun üre seviyesine göre yüksek saptandı. ($p=0,001$).

Hastaların kreatinin seviyeleri ise tüm hastalar dahil edildiğinde $1,57 \pm 1,14$ mg/dl'di (median $1,1$ mg/dl). DN grubunun kreatinin seviyesi $2,18 \pm 1,5$ mg/dl , DN olmayan grubunun kreatinin seviyesi $1,25 \pm 0,72$ mg/dl' idi. DN grubun kreatinin seviyesi DN olmayan gruba göre belirgin yüksek saptandı. ($p < 0,001$).

Tablo 23. Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek fonksiyon ölçümleri (üre, kreatinin, GFR, ürik asit) dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları

ORTALAMA	SD	MEDIAN	MİN	MAX	p
----------	----	--------	-----	-----	---

Üre*					
mg/dl					
DN+	67,9	35,8	60	16	149
DN-	44	21,5	39	11	114
TOPLAM	52,3	29,4	44,5	11	149
					0,001
Kreatinin					
* mg/dl					
DN+	2,18	1,5	1,84	0,42	7,2
DN-	1,25	0,72	1,02	0,53	5,41
TOPLAM	1,57	1,14	1,1	0,42	7,2
					<0,001
GFR*					
ml/dk					
DN+	43,6	32,04	32,4	6	128
DN-	65	27,7	65,5	7,8	118
TOPLAM	57,6	30,9	52	6	128
					<0,001
Ürik asit*					
mg/dl					
DN+	6,42	1,4	6,2	4,1	9,5
DN-	5,8	1,7	5,8	2,8	11,3
TOPLAM	6,02	1,64	6,1	2,8	11,3
					0,085

*Mann-whitney u testi, DN: Diyabetik nefropati, GFR:Glomerul filtrasyon hızı

Hastaların GFR düzeyi $57,6 \pm 30,9$ ml/dk'di. (median 52 ml/dk). DN grubunun GFR düzeyi $43,6 \pm 32,04$ ml/dk, DN olmayan grubun GFR düzeyi $65 \pm 27,7$ ml/dk' idi. DN grubunun GFR ortalaması DN olmayan gruba göre yüksek bulundu. (<0,001)

Çalışmaya dahil edilen hastaların ürik asit seviyesi $6,02 \pm 1,62$ mg/dl'di (median 6,1 mg/dl). DN grubunun ürik asit seviyesi $6,42 \pm 1,4$ mg/dl, DN olmayan grubunun ürik asit seviyesi $5,8 \pm 1,7$ mg/dl' idi. Gruplar ürik asit dağılımı açısından benzerdi. (p=0,085).

Tablo 24. Çalışmaya dahil edilen hastaların serum sodyum ve potasyum dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları

	ORTALAM	SD	MEDİAN	MİN	MAX	p
A						
Sodyum*						
mmol/L						
DN+	139,75	2,31	140	135	145	
DN-	139,5	2,7	140	128	144	
TOPLAM	139,6	2,6	140	128	145	
						0,905
Potasyum*						
mmol/L						
DN+	4,9	0,58	4,9	4	6,6	
DN-	4,76	0,54	4,8	3,6	6	
TOPLAM	4,8	0,55	4,8	3,6	6,6	
						0,194

*Mann-whitney u testi, DN: Diyabetik nefropati

Hastaların serum sodyum seviyesi $139,6 \pm 2,6$ mmol/L'di (median 140 mmol/L). DN grubunun serum sodyum seviyesi $139,75 \pm 2,31$ mmol/L , DN olmayan grubun serum sodyum ortalaması $139,5 \pm 2,7$ mmol/L'idi. Gruplarda serum sodyum dağılımı açısından benzerdi.(p=0,905).

Hastaların serum potasyum seviyesi $4,8 \pm 0,55$ mmol/L'di (median 4,8 mmol/L). DN grubunun serum potasyum seviyesi $4,9 \pm 0,58$ mmol/L , DN olmayan grubun serum potasyum seviyesi $4,76 \pm 0,54$ mmol/L'idi. Gruplarda serum potasyum dağılımı benzerdi.(p=0,194).

Tablo 25. Çalışmaya dahil edilen hastaların kalsiyum fosfor parathormon ölçüm dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları

	ORTALAMA	SD	MEDİAN	MİN	MAX	p
Kalsiyum						
* mg/dl						

DN+	9,31	0,44	9,3	8,1	10,2
DN-	9,6	0,45	9,7	8,8	11
TOPLAM	9,5	0,47	9,6	8,1	11
					0,003
Fosfor*					
mg/dl					
DN+	3,72	0,74	3,6	2,2	5,3
DN-	3,38	0,67	3,4	1,3	5,4
TOPLAM	3,5	0,71	3,5	1,3	5,4
					0,026
Parathor					
mon*					
ng/L					
DN+	86,72	66,55	60	16,8	312
DN-	46,79	22,76	41,6	11,5	110
TOPLAM	60,66	47	45,3	11,5	312
					0,001

*Mann-whitney u testi, DN: Diyabetik nefropati

Hastaların serum kalsiyum seviyesi $9,5\pm 0,47$ mg/dl'di (median 9,6 mg/dl). DN grubunun serum kalsiyum seviyesi $9,31\pm 0,44$ mg/dl , DN olmayan grubun serum kalsiyum seviyesi $9,6\pm 0,45$ mg/dl' idi. DN olmayan grubun serum kalsiyum seviyesi, DN grubunun serum kalsiyum seviyesinden yüksek bulundu. (p=0,003).

Hastaların serum fosfor seviyesi ise $3,5\pm 0,71$ mg/dl'di (median 3,5 mg/dl). DN grubunun serum fosfor seviyesi $3,72\pm 0,74$ mg/dl, DN olmayan grubunun serum fosfor seviyesi $3,38\pm 0,67$ mg/dl' idi. .DN grubunun serum fosfor seviyesi, DN olmayan grubun serum fosfor seviyesine göre yüksek bulundu. (p=0,026).

Hastaların parathormon düzeyi ise $9,5\pm 0,47$ ng/L'di (median 47 ng/L). DN grubunun parathormon düzeyi $86,72\pm 66,55$ ng/L, DN olmayan grubun parathormon düzeyi 46,79 ng/L' idi. . DN grubunun parathormon düzeyi, DN olmayan grubun parathormon düzeyinden yüksek bulundu. (p=0,001).

Tablo 26. Çalışmaya dahil edilen hastaların AST ALT ölçüm dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları

	ORTALAMA	SD	MEDİAN	MİN	MAX	p
AST* U/L						
DN+	15,4	6,76	15	8	43	
DN-	18,62	7,76	17	9	47	
TOPLAM	17,5	7,55	16	8	47	
						0,016
ALT* U/L						
DN+	17,69	10,36	15	7	60	
DN-	21,79	12,01	18	7	79	
TOPLAM	20,36	11,57	17	7	79	
						0,039

*Mann-whitney u test, DN:Diyabetik nefropati, AST: Aspart amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz

Hastaların AST seviyesi ise $17,5 \pm 7,55$ U/L'di (median 16 U/L). DN grubunun AST seviyesi $15,4 \pm 6,76$ U/L , DN olmayan grubunun AST seviyesi $18,62 \pm 7,76$ U/L'idi. DN olmayan grubun AST seviyesi , DN grubunun AST seviyesine göre yüksek tespit edildi. (p=0,016).

Hastaların ALT seviyesi ise $20,36 \pm 11,57$ U/L'di (median 17 U/L). DN grubunun ALT seviyesi $17,69 \pm 10,36$ U/L , DN olmayan grubun ALT ortalaması $21,79 \pm 12,01$ U/L'idi. DN olmayan grubun ALT seviyesi , DN grubunun ALT seviyesine göre yüksek tespit edildi. (p=0,039).

Tablo 27. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemogloblin ölçüm dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları

	ORTALAMA	SD	MEDİAN	MİN	MAX	p
Hemogloblin*						
mg/dl						
DN+	12,72	2,01	12,5	9,6	17	
DN-	13,71	1,56	13,8	9,3	16,9	
TOPLAM	13,37	1,78	13,4	9,3	17	
						0,006

*Mann-whitney u testi, DN: Diyabetik nefropati

Çalışmaya dahil edilen hastaların hemoglobin düzeyi $13,37 \pm 1,78$ mg/dl'di (median 13,4 mg/dl). DN grubunun hemoglobin düzeyi $12,72 \pm 2,01$ mg/dl, DN olmayan grubun hemoglobin düzeyi $13,71 \pm 1,56$ mg/dl idi. DN olmayan grubun hemoglobin düzeyi, DN grubunun hemoglobin düzeyine göre yüksek tespit edildi..(p=0,006).

Tablo 28. Çalışmaya dahil edilen hastaların lipit(LDL-HDL-TG-TK) Ölçüm dağılımları ve DN'ye göre karşılaştırmaları

	ORTALAMA	SD	MEDIAN	MİN	MAX	p
LDL*						
mg/dl						
DN+	126,24	30,72	132	69	181	
DN-	110,48	36,69	117	23	212	
TOPLAM	115,95	35,38	121	23	212	
						0,038
HDL*						
mg/dl						
DN+	43,42	18,26	41	23	133	
DN-	42,03	11,07	41	21	68	
TOPLAM	42,51	13,91	41	21	133	
						0,885
TG*						
mg/dl						
DN+	240,21	126,57	184	32	532	
DN-	206,72	96,94	185	56	482	
TOPLAM	218,35	108,67	185	32	532	
						0,352
TK* mg/dl						
DN+	211,75	33,95	216	141	256	
DN-	191,56	42	194	100	313	
TOPLAM	198,57	40,38	203	100	313	

*Mann-whitney u testi, DN: Diyabetik nefropati, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG:Trigliserit, TK:Total kolesterol.

Hastaların LDL seviyesi $115,95 \pm 35,38$ mg/dl'di (median 121 mg/dl). DN grubunun LDL seviyesi $126,24 \pm 30,72$ mg/dl, DN olmayan grubun LDL seviyesi $110,48 \pm 36,69$ mg/dl'idi. DN grubunun LDL seviyesi, DN olmayan grubun LDL seviyesinden yüksek tespit edildi. (p=0,038).

Hastaların HDL seviyesi $42,51 \pm 13,91$ mg/dl'di (median 41 mg/dl). DN grubunun HDL seviyesi $43,42 \pm 18,26$ mg/dl, DN olmayan grubun HDL seviyesi $42,03 \pm 11,07$ mg/dl'idi. Gruplar HDL dağılımı açısından benzerdi.(0,885)

Hastaların TG seviyesi $218,35 \pm 108,67$ mg/dl'di (median 185 mg/dl). DN grubunun TG seviyesi $240,21 \pm 126,57$ mg/dl, DN olmayan grubunun TG seviyesi $206,72 \pm 96,94$ mg/dl'idi. Gruplar TG dağılımı açısından benzerdi.(0,352)

Hastaların TK seviyesi $198,57 \pm 40,38$ mg/dl'di (median 203 mg/dl). DN grubunun TK seviyesi $211,75 \pm 33,95$ mg/dl, DN olmayan grubunun TK seviyesi $191,56 \pm 42$ mg/dl'idi. .DN grubunun TK seviyesi, DN olmayan grubun TK seviyesinden yüksek tespit edildi.. (p=0,008).

5.TARTIŞMA

DM'nin prevalansı tüm dünyada artma eğilimindedir. DSÖ 2000 yılı değerlendirme verilerine göre, dünya genelinde 171 milyon DM hastası vardır (3). Bu sayının artarak 2010 yılında 285 milyona ulaştığı, 2030 yılına kadar ise 439 milyona, 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (4, 6). Diyabet, yetişkinlerde önde gelen 10 ölüm nedeni arasında yer almaktadır ve 2019 yılında dünya genelinde tahmini 4,2 milyon ölümden sorumluydu.(32) DN, DM nin kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabet hastalarının % 25-40'ında DN görülür (73). SDBY' ne neden olması nedeniyle erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (1). DN, dünya genelinde SDBY nin en sık nedenidir (8). DN erken dönemde saptanması, SDBY gelişiminin engellenebilmesi açısından önemlidir. (9,10).

DN'yi erken dönemde saptayabilmek amacı ile yaptığımız bu çalışmada 95 tip 2 DM'li hastanın %34.7'si DN olan hastalar, %65.3'ü DN olmayan hastalar

grubuydu. İki grup arasında inflamasyon belirteçleri, C-peptit düzeyleri ve hemogram, biyokimya, lipit parametreleri karşılaştırıldı.

Burrows ve ark (111) yaptığı çalışmada; Diyabete bağlı SDBY insidansı; <45 yaş diyabetik hastalarda 100.000'de 142 , 45 ila 64 yaş diyabetik hastalarda 100.000'de 274 , 65 ile 74 yaş diyabetik hastalarda 100.000'de 368 ve ≥ 75 yaşındaki diyabetli kişilerde 100.000'de 329' dur. Ancak diyabetik böbrek hastalığının görülme sıklığının yaşla birlikte artmasının temel nedeni, diyabetik böbrek hasarının genellikle yavaş seyretmesi ve ilerleyici böbrek hastalığının ortaya çıkması için onlarca yıl diyabete maruz kalmanın gerekmesidir. Bizim çalışmamızda DN grubu ve DN olmayan grup yaş açısından benzer saptandı.

Tuttle, Jones, Dartha ve ark (112) yaptığı çalışmada diyabetik hastaların takibinde, erkeklerde kadınlara göre daha fazla DN geliştiği görülmüş yine Wan-çuan ve ark (113) yaptığı çalışmada diyabetik erkeklerde SDBY gelişme sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Erkeklerin DN ve devamında SDBY açısından kadınlara göre daha riskli olması genetik, hormonlar, kas kütlesi, yaşam tarzı farklılıkları gibi gerekçeler açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda ise DN grubu ve DN olmayan grup cinsiyet açısından benzer saptandı.

Sabuncu ve ark (114) Türkiye'de Endokrinoloji polikliniklerinde takip edilen 4756 diyabetli hastanın dahil edildiği Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with DM (TEMED Hypertension Study) çalışmasında, hipertansiyonlu hastaların yüzdesi %67,5'ti ayrıca makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların yüzdesi hipertansif grupta normotansif gruba göre daha yüksekti. Ku ve ark (115) 1441 diyabetli hasta dahil ederek yaptığı çalışmada diyabette kan basıncı ve böbrek komplikasyonları arasındaki ilişki araştırılmış, 140 mmHg'den yüksek bir sistolik kan basıncının, ciddi şekilde artmış albüminüri ve evre 3 KBH geliştirme riskini sürekli olarak artırdığı bulunmuştur. Rossing ve ark (116) tip 2 diyabetli hastalarda nefropatinin ilerlemesi çalışmasında, kan basıncı düzeyleri ve diyabetin böbrek komplikasyonları arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak DN si olan hastalarda hipertansiyon daha fazla tespit edildi. Çalışmamızda hipertansiyonu olan hastaların %53,3'ünde DN mevcuttu, hipertansiyonu olmayan hastaların %73,8'inde DN yoktu.

Diyabet dünya genelinde SDBY'nin en sık sebebidir (10) kontrolsüz durumlarda nihai durum RRT'dir. Chowdhury ve ark (117) yaptığı çalışmada diyabet, dünya çapında SDBY nin en yaygın nedeni olarak bulunmuş ve RRT gerektiren yeni vakaların yaklaşık %40'ını diyabetli hastaların oluşturduğu tespit edilmiş. Pavkov ve

ark (118) yaptığı çalışmada; diyabetli kişilerin, Amerika Birleşik Devletleri'nde RRT alanların en hızlı büyüyen grubunu oluşturduğu tespit edilmiş. *Diabetes in America'nın* ilk baskısının yayınlandığı 1985 yılında, diyabetli 20.961 kişi RRT gördüğü ve bunun, tüm yeni SDBY vakalarının %29'unu temsil ettiği tespit edilmiş, 2012 yılına gelindiğinde, diyabetli 239.837 kişi RRT gördüğü ve bunun, tüm yeni SDBY vakalarının %44'ünü oluşturduğu gösterilmiş. Artan sayı, diyabet prevalansındaki artışı ve diyaliz ve transplantasyona ihtiyacı yansıtmaktadır. Bizim çalışmamıza dahil edilen DN li hastaların %6,06 sı RRT almaktaydı ve RRT durumu ve diyabetik nefropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Murdeshwar ve ark (119) Hemodiyaliz isimli yayınında diyabetin SDBY vaka yükünün %40'ına neden olduğu gösterilmektedir.

RAAS blokajı, ACE inhibitörleri ve ARB'ler DN'li hastalarda kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak birinci basamak tedavidir (94). Pathak ve ark(120) ise ACE inhibitörü ve ARB grubu ilaçların, diyabetik nefropatideki etkilerini karşılaştırma amacı ile retrospektif olarak bir çalışma yapmıştır. Çalışmada 134 DN'li hastadan 99'una ARB (Losartan ve Telmisartan) ve 35'ine ACE inhibitörü (Ramipril) verilmiş. 1. 2. ve 3. ayda idrar albumin, kan basınçları karşılaştırılmış ve sonuçta ARB'lerin (Losartan ve Telmisartan) ACE inhibitörü (Ramipril) ile karşılaştırıldığında diyabetik nefropatinin ilerlemesini geciktirme ve ayrıca böbrek koruma sağlama açısından daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Brenner ve ark (121) yaptığı The Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) çalışmasında tip 2 diyabetli, albuminüri >300 mg/gün ve ortalama serum kreatinin 1,9 mg/dL olan 1513 yetişkine rastgele losartan veya plasebo verilmiş. 3,4 yılda SDBY insidansı losartan ile daha düşük saptanmış. (losartan %20/ plesebo %26) ve yine serum kreatininin iki katına çıkma olasılığı da losartan ile daha düşük saptanmış (losartan %22/ plesebo %26). IDNT çalışmasında RENAAL'den farklı olarak kalsiyum kanal blokleri alan aktif bir ayrı grup çalışmaya dahil edilmişti. RENAAL çalışması boyunca ortalama kan basıncı losartan alanlarda daha düşük saptanmıştır. Lewis ve ark (122) İrbesartan Diyabetik Nefropati Denemesi (IDNT) çalışmasında; Tip 2 diyabet, hipertansiyon, idrar protein atılımı $\geq 0,9$ g/gün ve ortalama serum kreatinin değeri 1,7 mg/dL olan 30 ila 70 yaşlarındaki 1715 katılımcıya rastgele irbesartan (günde bir kez 75 ila 300 mg), amlodipin (günde bir kez 2,5 ila 10 mg) veya plasebo verilmiş. İrbesartanın %17 ile 2,6 yılda serum kreatininin iki katına çıkarma olasılığı, amlodipin (%25) ve plaseboya (%24) göre düşük tespit edilmiş. Ayrıca irbesartan

SDBY insidansını azaltmıştı. IDNT çalışması boyunca plasebo verilen grubun kan basıncı seviyeleri, amlodipin ve irbesartan verilen gruba göre yüksek bulunmuş, irbesartan ve amlodipin verilen grubun kan basınçları benzer düzeyde seyretmiş dolayısıyla irbesartanın böbrek koruyucu etkilerinin, kan basıncı düşürücü etkisinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak ACE inhibitörü ve ARB grubu ilaç kullanım oranı DN olmayanlarda daha yüksekti. Çalışmamıza dahil olan diyabet hastalarının %76,8'i ACE inhibitörü ve ARB grubu ilaç kullanıyordu. ACE inhibitörü ve ARB grubu ilaç kullananların %57,5'unda DN saptanmadı. Çalışmamıza katılan hastaların %30,5'u kalsiyum kanal blokeri grubu ilaç kullanmaktaydı ve kalsiyum kanal blokeri ilaç kullanımını DN grubunda daha fazlaydı bunun sebebi araştırılmamış olmakla birlikte böbrek hasarı olan ve GFR'sinde düşüklük olan hastalara antihipertansif ajan olarak kalsiyum kanal blokeri ilaçların klinisyenler tarafından daha sık verilmesi olabilir. Ayrıca RAAS blokajı sağlayan ve yakın zamanda geliştirilen steroid olmayan minerelokortikid reseptör antagonisti finerenonun DN tedavisinde rolünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunlardan biri FIDELIO-DKD çalışmasıdır. Bu çalışmada finerenonun diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını gösterilmiştir. Bir diğer çalışma ise FIGARO-DKD çalışmasıdır. Bu çalışmada finerenonun diyabetik böbrek hastalığının erken evrelerindeki hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmadaki etkinliği gösterilmiştir. Her iki çalışmada da hastalarda potasyum seviyelerinin plaseboya oranla yüksek olduğu görülmüştür. FIDELITY ortak analizi; FIDELIO-DKD ve FIGARO-DKD çalışmalarından 13026 katılımcıyı içeren analiz sonuçlarıdır. Finerenonun KRY ve tip 2 DM'li katılımcılarda plaseboya kıyasla kardiyovasküler sonuçları %14, böbrek sonuçlarını ise %23 oranında düşürdüğünü göstermiştir. Bizim çalışmamızda hastalarda finerenon kullanımı yoktu bunun sebebi henüz ülkemizde rutinde kullanıma giren bir ajan olmamasıdır.(123)

Beta-blokerler antihipertansif rejimlerin önemli bileşenleri olarak iyi bir şekilde yerleşmiştir ve diyabetli hastaların tedavisinde kan basıncı hedefine ulaşmaya yardımcı olmak, böbrek fonksiyonunu korumak, nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmak ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitesini azaltmak için önemli bir role sahiptir. (124) Öte yandan β -blokerlerin kullanımına karşı ileri sürülen argümanlardan biri, lipidler veya insülin duyarlılığı üzerindeki olumsuz etkilerdir. Sharma ve ark (125) yaptığı toplam 7048 hasta dahil edilen metaanalizde 3205 hasta β -bloker tedavisi görmüştü. Hastalar 6 ay ile 10 yıl arasında değişen zaman dilimlerinde takip edilmiş. 8 çalışmadan 7'sinde, çalışma sonunda vücut ağırlığı β -

bloker grubunda kontrol grubundan daha fazla 1,2 kg (aralığı -0,4 ila 3,5 kg) tespit edilmiş. β -blokerler özellikle endike olduğunda, vücut ağırlığı üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak verilmelidir. Ancak metabolik yan etkileri göz önünde bulundurmalı diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olan obezite açısından dikkatli olunmalıdır. Bizim çalışmamızda DN grubu ve DN olmayan grup arasında beta bloker grubu ilaç kullanımını açısından fark yoktu.

Metformin ve sülfanilüre grubu ilaçlar tip 2 DM tedavisinde güncelliğini koruyan tedaviler olmakla birlikte bazı durumlarda birincil tercih olarak görülmemekte. Boddepalli ve ark (126) yaptığı 2001 ile 2022 yılları arasında yayınlanmış çalışmaların dahil edildiği metaanalizde DN de metforminin sülfanilüre grubuna karşı etkinliği ve güvenliği araştırılmış ve kılavuzlarda belirtilen kontrendikasyonlara kesinlikle uyulması koşuluyla, DN hastalarında metformin tedavisinin sülfonilüre tedavisine göre güvenli ve etkili olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda metformin kullanımı DN olmayan grupta daha fazla idi. Bunun sebebi araştırılmış olmamakla birlikte klavuzların GFR %30 altında metformin kullanımını önermemesi ve klinisyenlerin bu konudaki hassasiyetidir. Çalışmamızda gruplar arasında sülfanilüre kullanımı açısından fark saptanmadı.

Cornel ve ark (127) DPP-4 inhibitörlerinin; diyabetli hastalarda böbrek hastalığı gelişimi ve ilerlemesi ile bir kardiyovasküler faydalarını araştırdıkları Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (TECOS) çalışmasında 14.735 tip 2 DM'li ve farklı kategorilerde DN olan hastalarda sitagliptin tedavisinin kardiyovasküler sonuçlar veya diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesi üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi tespit edilmemiş. DPP-4 inhibitörleri, dipeptidil peptidaz 4'ü inhibe ederek GLP-1 dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif peptidlerin deaktivasyonunu önler ve böylece GLP-1 seviyelerini artırır. DPP-4 inhibitörlerinin aksine GLP-1 analoglarının kardiyovasküler sonuçlar veya KBH ilerlemesi üzerinde olumlu etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Mann ve ark (128) yaptığı çalışmada liraglutidin olağan bakıma eklendiğinde, plaseboya kıyasla diyabetik böbrek hastalığının gelişme ve ilerleme oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan Wexler ve ark (129) yaptığı Amerika Birleşik devletleri genelinde 36 merkezde randomize bir klinik çalışmada 5047 katılımcı kaydedildi. Katılımcılar 10 yıldan az bir süredir Tip 2 DM'li, %6,8 ile %8,5 arasında bir hba1c seviyesine ve GFR 60 mL/dak/1,73 m² veya daha yüksek olan ve metformin tedavisi gören yetişkinlerdi. Katılımcılar ortalama 5 yıl boyunca takip edildi. Bu randomize klinik çalışmada, başlangıçta

böbrek hastalığı olmayan tip 2 DM'li kişilerde, glisemik kontrol için metformine DPP4 inhibitörü, sülfonilüre, GLP-1 reseptör agonisti veya bazal insülin eklendiğinde 5 yıllık takip süresince böbrek sonuçlarında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bizim çalışmamızda ise hastaların %47,4'ü DPP-4 inhibitörü kullanmaktaydı ve DPP-4 inhibitörü kullanımı açısından DN grubu ve DN olmayan grup benzer saptandı. Bizim çalışmamızda GLP-1 reseptör agonisti kullanan hasta olmamasının sebepleri araştırılmamış olmakla birlikte GLP-1 reseptör agonisti tedavisinin metformin ve SGLT2i ile kontrol altına alınamayan diyabetik böbrek hastalarında önerilmesi, hastaların ciddi gastrointestinal sistem yan etkiler nedeni ile ilacı tolere edememeleri olabilir.

Shi ve ark (130) yaptığı tip 2 DM'de ilaçların yarar ve zararlarını göstermeyi amaçlayan metaanalizde, tip-2 DM'li yetişkinlerde SGLT-2 inhibitörlerinin ve GLP-1 reseptör agonistlerinin tedaviye eklenmesinin kardiyovasküler olumsuz sonuçları ve SDBY'yi azaltmadaki yararları gösterilmiştir. Heerspink ve ark (131) yaptığı Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Dapagliflozin (DAPA-CKD) çalışmasında, Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, diyabetin varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak, GFR'de en az %50'lik sürekli bir düşüşün, son evre böbrek hastalığının veya renal veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümün bileşik riski, dapagliflozin ile plaseboya göre önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. Yine EMPA-KIDNEY (132) çalışmasında kronik böbrek hastalığı olan çok sayıda hasta arasında, empagliflozin tedavisinin plaseboya kıyasla böbrek hastalığının ilerlemesini veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm riskini azalttığı tespit edildi. Zelniker ve ark (133) Tip 2 DM'li hastalarda SGLT2i'nin randomize, plasebo kontrollü, kardiyovasküler sonuç çalışmalarının meta-analizini yapmışlar ve sonuçta SGLT-2 inhibitörü grubu ilaçların; hastalarda, kalp yetmezliği ve böbrek hastalığının ilerlemesi nedeniyle hastaneye yatışı azalttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastaların % 29,5'i SGLT-2 inhibitörü grubu bir ilaç kullanmaktaydı ve DN grubu ve DN olmayan grup arasında SGLT-2 inhibitörü açısından fark yoktu. İnsülin tedavisi, birçok başka ilaç sınıfının kontrendike olması nedeniyle ileri böbrek hastalığı olan diyabetli kişilerin tedavisinin temelini oluşturur.(134) Bizim çalışmamızda da DN grubunda insülin kullanımı daha fazlaydı.

Lin ve ark (135) yaptıkları çalışmada yıllık ortalama açlık plazma glukozu ve ortalama HbA1c'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak DN yi önceden tahmin edip edemeyeceğini araştırmışlar, tip 2 diyabetli hastalarda yıllık ortalama açlık plazma glukozu ve HbA1c'nin diyabetik nefropati ile güçlü bir ilişkiye sahip

olduğunu tespit etmişlerdir. Yine Tseng ve ark (136) yaptığı çalışmada tip 2 DM'li hastaları metabolik sendrom olup olmamasına göre sınıflandırmış ve çalışma sonucunda eğitim düzeyi, hbA1c, açlık glikozu ortalaması, sistolik kan basıncı ve ürik asitin metabolik sendromlu diyabetik bireylerde DN gelişimi için önemli risk faktörleri olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise DN grubu ile DN olmayan grup arasında HbA1c ortalaması açısından fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda hbA1c düzeyleri ve DN arasında ilişki bulunamamasının sebebi araştırılmamış olmakla birlikte hastaların hiperglisemiye maruziyet süresinde farklılıklar ve tedaviye karşı uyum farklılıkları olabilir.

C-peptid, pankreas beta hücrelerinden insülin ile eşit molar miktarlarda salınan pro-insülinin doğal bölünme ürünüdür (109). C-peptidin, insülinle birlikte hipergliseminin neden olduğu mikrovasküler fonksiyon bozukluğunu önleyen bir molekül olduğuna dair birçok çalışma vardır (110). Brunskill ve ark yaptığı bir çalışmada 2000'den fazla tip 2 DM hastası incelenmiş ve yüksek C-peptid düzeyleri daha az mikrovasküler komplikasyonla ilişkilendirilmiştir. (109). Yaribeygi ve ark (137) c-peptitin, DN patofizyolojisinde yer alan oksidatif stres ve inflamatuvar cevap gibi moleküler mekanizmaları baskılayabileceğini ve böylece diyabet kaynaklı böbrek yetmezliğinin başlangıcını ve ilerlemesini önleyebileceğini göstermişlerdir. Katipoğlu ve ark (138), yaptığı çalışmaya ise 2014-2018 yılları arasında endokrinoloji ve dahiliye kliniklerinde C-peptid düzeyleri analiz edilen, böbrek fonksiyonları normal (GFR >60 mL/dk), herhangi bir insülin salgılatıcı oral antidiyabetik ilaca (örn. sülfonilüre) bağımlı olmayan, 18 yaş üstü Tip 2 DM hastaları dahil edilmiş. Hastaları spot idrarda albumin/kreatinin oranına göre üç gruba ayırmışlar. Sonuçta c-peptid düzeyi ile proteinüri arasında ters bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. HbA1c ile proteinürinin pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. C-peptidin böbreklerden metabolize olması nedeniyle C-peptid düzeyleri tespiti yapılırken hastanın böbrek fonksiyonlarına göre düzeltme yapmak gerekir. Katipoğlu ve ark çalışmasında çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek fonksiyonları normaldi bu nedenle c-peptid ve proteinüri ilişkisi araştırılırken c-peptid düzeylerini böbrek fonksiyonlarına göre düzeltmediler. D'Elia ve ark (139) yaptığı bir çalışmada plazma glukozu/c-peptid oranı düşüklüğü, böbrek fonksiyonlarının bozukluğu ve ileri yaş ile ilişkilendirmiştir. Brunskill, Katipoğlu ve Yargıbeyi'nin yaptığı çalışmaların aksine Huang ve ark (140) yaptığı 1377 tip-2DM hastasının incelendiği kesitsel çalışmada ise yüksek c-peptidin DN insidansını arttırdığını ancak hastaları diyabetik retinopatiden koruduğunu göstermişlerdir. Ayrıca son zamanlarda yapılan birçok

çalışma, c-peptitin DN komplikasyonlarını azaltmada gelecekte terapötik bir araç olabileceğini göstermektedir.(141) Bizim çalışmamızda ise c-peptid düzeyleri DN grubunda literatüre benzer şekilde daha yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı bunun sebebi C-peptid düzeylerinde böbrek fonksiyonlarına göre düzeltme yapılmamış olması olabilir.

Glomerüler hiperfiltrasyon, oksidatif stres, inflamasyon, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi DN patogenezi oluştururan temel unsurlardır (81). Hipergliseminin yanı sıra insülin direnci ve dislipidemi, TNF ve IL-6 gibi çok sayıda sitokin üretilmesini indükler, bunlar da böbrekteki birçok hücre tipinde bulunan ileri glikozilasyon son ürünleri reseptörlerine bağlanan son ürünlerin artmasına neden olurlar. Benzer bir sinyal yolu, hiperglisemiye ve hasarlı hücrelere bileşenlere (oksidatif strese olduğu gibi) maruz kalınca reseptörlerin uyarılmasıyla aktif hale gelir. Oksidatif stres ve inflamasyon sıkı bir şekilde iç içe geçmiş olup birbirini tetiklemekte ve DN patogeneziinde rol oynamaktadır (84, 85). Geng ve ark (142) yaptıkları retrospektif kohort çalışmasına, başlangıçta makro ve mikro vasküler komplikasyonları olmayan Tip-2 DM'li 15.104 hasta dahil etmişler. Hastalarda ortalama 8,1 yıllık takibin sonunda 1.296 bileşik mikro vasküler komplikasyon vakası meydana gelmiş sonuç olarak mikrovasküler komplikasyonların; glisemik kontrol, sistemik inflamasyon, karaciğer fonksiyonu ve lipid profili biyobelirteçleri ve sağlıklı yaşam verileri ile ilişkili olduğunu tespit etmişler. Lin ve ark (143) CRP düzeyi ile DN arasındaki ilişkinin nedensel olup olmadığını araştırmak amacıyla tip-2 DM'li toplam 2332 katılımcının verilerini Mendelian randomizasyon yöntemi ile analiz etmişler ve sonuçta CRP ve DN'nin nedensel olarak ilişkili olduğuna dair deneysel kanıt sağlamışlardır. Tang ve ark (144) CRP düzeyleri ile DN arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptıkları kesitsel ve gözlemsel çalışmada 927 tip-2 DM'li hastayı dahil etmişler. Dahil edilen hastalarda DN'li olanların CRP düzeyi DN'si olmayanlara göre belirgin yüksek saptanmış ve yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda CRP düzeylerinin DN ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlar ve bunun klinikte öngörücü ve tanısal olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Hayashino ve ark (145) DN ve bir inflamasyon belirteci olan CRP arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, tip 2 diyabetli 2.518 hastanın serum bazal CRP düzeyleri ile 1 yıl sonra diyabetik nefropatinin gelişimi veya ilerlemesi arasındaki bağımsız korelasyonları değerlendirmişler ve serum CRP düzeyleri; tip 2 diyabetli hastalarda DN ilerlemesi ile değil, DN gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Fu ve ark (146) tip 2 diyabetli hastalarda mikroalbuminüri ile

CRP ve hiperürisemi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmaya 40 yaş ve üzeri tip 2 diyabetli hastaları dahil etmiş. Hem serum CRP düzeyleri hem de hiperürisemi, diyabetli hastalarda albüminüri varlığıyla anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Yine Sinha ve ark(147) CRP ile DN ilişkisini incelediği çalışmada, nefropatisi olmayan grupta CRP düzeyi 2,36 mg/L, nefropatisi olan grupta CRP düzeyi 3,36 mg/L olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde DN grubunun CRP seviyesi 8,3 mg/dl, DN olmayan grubun 5 mg/dl idi. DN grubunun CRP'si daha yüksek saptandı. DN CRP ilişkisi istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Maqsood ve ark(148) 180 DM hastasını DN olup olmamasına göre gruplara ayırmış ve diyabetik nefropatide IL-6 ve IL-18'in rolünü araştırmıştır. IL-6 ekspresyonunun artması ve IL-18 ekspresyonunun azalmasının DN gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Devi ve ark (149) Omentin 1 ve IL-6 ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve çalışmalarına 116 DM'li hastayı dahil etmişler. Hastaları, idrar albümin düzeylerine göre her biri 58 kişiden oluşan iki gruba ayırmışlar sonuçta DN grubunda Omentin 1 düzeylerinin azaldığını ve IL-6 arttığını göstermişler ve çalışma sonucunda Tip 2 DM'de serum IL-6: omentin 1 oranının tahmininin, mikroalbuminüri başlangıcından önce DN'nin erken evrelerinin belirlenmesinde yardımcı olacağını önermişlerdir. Araújo ve ark (150) DN'li hastalardan alınan böbrek biyopsilerindeki sitokin ve kemokin ekspresyonunu analiz etmişler ve DN'de IL-6, IL-1 β , IL-4 ve eotaksin dahil sitokin ve kemokinlerin böbrekte üretiminin arttığını göstermişler. Literatüre bakıldığında DN ve IL-6 ilişkisi açıktır hatta IL-6 inhibitörlerinin albuminüriyi azalttığına dair çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca IL-6 gen polimorfizimindeki değişikliklerin yine DN gelişiminde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Örneğin Chen ve ark (151) yaptığı meta-analizde, IL-6 rs1800795, rs1800796 ve rs1800797'nin DN gelişiminde önemli roller oynadığını, ancak IL-6 rs2069837 ve rs2069840'ın DN ile ilişkili olmayabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde DN grubunda IL-6 düzeyi yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Dubey ve ark (152) ferritin; Vücuttaki yüksek demir depolarının bir belirteçidir, akut faz reaktanı olarak etki eder ve yükselmesi inflamasyonu yansıtır, diyabetli hastalarda glikozile ferritinin gecikmiş klirensi ferritin seviyelerini yükseltir bilgilerinden yola çıkarak 152 tip-2 DM'li hastayı dahil ettikleri kesitsel bir çalışma yürüttüler sonuçta mikroalbuminüri olan hastalarda ortalama serum ferritin düzeyleri, normal idrar albümin-kreatinin oranı olan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek buldular ve diyabetin komplikasyonlarını önlemeye yönelik

programlarda, daha yüksek ferritin seviyelerine sahip hastalara daha fazla vurgu yapılmasının etkili olabileceğini önerdiler. Bizim çalışmamızda ise DN grubu ve DN olmayan grup arasında ferritin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Bizim çalışmamız Dubey'in çalışmasından farklı olarak retrospektifti ve hastaların ferritin ve diğer inflamasyon belirteçlerinin etkilenmemesi için hasta seçiminde akut enfeksiyonu, malignitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi araştırılmamış olmakla birlikte retrospektif çalışma olduğu için gözden kaçan ve akut faz değişikliğine sebep olabilecek durumlar mevcut olabilir ayrıca hastaların diyabet yaşı, hiperglisemiye maruz kalma durumları ve diyabet tedavisine uyumları ayrıca demir replasmanı alıyor olmak da sonucun Dubey'in çalışmasından farklı çıkmasında etkili olmuş olabilir.

ESH, akut faz yanıtının dolaylı bir ölçütüdür. Literatüre bakıldığında DN ve ESH ilişkili çok fazla çalışmaya rastlamadık. ESH daha çok diyabetin makrovasküler komplikasyonları ile ilişkilendirilmiş özellikle diyabetik ayak tanısı prognozu ve osteomyelit açısından çalışmalar mevcuttur. Tip 2 DM bağımsız risk faktörü olan obezite ile ESH ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Elimam ve ark(153) Tip 2 diyabetli hastalarda subklinik inflamasyon durumunu incelemek amacıyla 70 tip2 DM'li kişi ve 20 kontrol grubu arasında plazma glukozu, crp, ferritin, Hba1c , ESH parametrelerini karşılaştırmış sonuçta tip2 dm'li hastalarda ESH hariç diğer parametrelerin daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bunun aksine Malenica ve ark (154) yaptığı tip 2 diyabetli 97 kadın hasta ve 107 diyabetsiz kadın kontrol deneği dahil ettiği çalışmada ise diyabetli kadın popülasyonunda kontrol olgularına kıyasla fibrinojen ($p<0.001$), CRP ($p=0.001$), interlökin-6 ($p=0.013$), lökosit ($p<0.001$) ve sedimentasyon hızında ($p=0.008$) anlamlı artış bulundu. Elimam ve Malenica'nın çalışmalarının farklı sonuç vermesinin sebebi Malenica'nın çalışmasının sadece kadın deneklerin dahil edilmesi olabilir. Bizim çalışmamızda ise tüm hastaların ESR ortalaması 20,9 mm/s olarak bulundu ve toplam yaş ortalamasının 61,3 olduğu kadın erkek yüzdesinin yakın olduğu (Kadın : %49,5 – Erkek : %50,5) hesaba katılırsa normal bir düzey denebilir. Gruplara bakıldığında DN grubunun ESR düzeyi 31 mm/s , DN olmayan grubun ESH düzeyi 15,27 mm/s olarak bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. DN'yi önlemeye yönelik programlarda, daha yüksek ESR seviyelerine sahip hastalara daha fazla vurgu yapılmasını ve bu konuda daha fazla çalışma yapılmasını önermekteyiz.

Albumin plazmadaki en temel proteindir. Plazma onkotik basıncının ana belirleyicisi ve vücut bölmeleri arasındaki sıvı dağılımının ana düzenleyicisi olan

monomerik çok alanlı bir makromoleküldür. Serum albümin, birçok endojen ve ekzojen bileşik için bir depo ve taşıyıcı görevi görür. antioksidan kapasitesinin çoğunu oluşturur ve enzimatik özellikler gösterir. kanser, romatoid artrit, iskemi gibi hastalıklarda biyobelirteç olarak izlenir. Hipovolemi, şok, yanıklar, cerrahi kan kaybı, travma, hemoraji, hemodiyaliz, akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, beslenme desteği dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır.(155) Ayrıca önemli bir negatif akut faz reaktanıdır. Cai ve ark(156) diyabetsiz 398.146 katılımcı ve diyabetli 30.952 hastayı dahil ettiği prospektif çalışmada albüminin, diyabet ve diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi araştırmış. Serum albümin düzeyleri, diyabet ve diyabetik mikrovasküler komplikasyonların insidanslarıyla ters orantılı tespit etmişler. Bizim çalışmamızda ise DN grubunun serum albümin değeri 41,2 g/L iken DN olmayan grubun ortalaması 43,3 g/L olarak saptandı. DN grubunun serum albumin değeri DN olmayan gruba göre belirgin düşük tespit edildi. Bizim çalışmamız Cai'nin çalışmasına göre çok daha az sayıda hasta ile yapılmıştı ve retrospektifti ancak iki çalışmada da DN ve serum albumin düzeylerinin düşüklüğü ilişkili saptandı. Bu durumun sebepleri arasında DN'de albuminüriye bağlı kayıp ve negatif akut faz reaktanı olması sayılabilir. DN önlemeye yönelik programlarda, daha düşük albumin seviyelerine sahip hastalara daha fazla vurgu yapılmasını ve diyabetik hastalara beslenme açısından destek ve önerilerde bulunulmasını önermekteyiz.

Yaptığımız çalışmanın belirli sınırlılıkları mevcuttur. Tek merkezli ve küçük bir hasta popülasyonunda yapılması en önemli sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca hasta verilerinde bazal tek bir değer ile çalışma yapılmış olup belli zaman aralığında parametrelerdeki değişiklikler gözlenememiştir. Çalışmamızın güçlü yanı ise literatürde DN ve yaygın inflamasyonu gösteren belirteçler arasındaki ilişkiyi kuvvetlendiren sonuçlar ortaya koyması idi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet KBH ın en sık nedenidir. Diyabetin komplikasyonları özellikle DN SDBY ye gidişi hızlandırmaktadır. Hem diyabet hem KBH kronik inflamatuvar bir süreci içermektedir. Diyabetin uygun tedavisi mikrovasküler komplikasyonlar başta DN görülmesini engelleyecektir. Bu da SDBY insidansını azaltacaktır.

Mikrovasküler komplikasyonların erken saptanması, ilerlemesinde ve takibinde inflamatuvar biyobelirteçler izlenebilir. Yine RAAS blokajı yanında SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı hem DN yi hem inflamatuvar süreci düzeltmektedir. Yine

son dönem selektif mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin kullanımı DN de yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre DN grubunda; DN olmayan gruba kıyasla IL-6 ,CRP, ESH yüksek iken albumin düşük tespit edilmiştir. DN'yi önlemeye yönelik programlarda daha yüksek ESH, CRP, IL-6 seviyelerine, daha düşük albumin seviyelerine sahip hastalara daha fazla vurgu yapılmasının ve takip ve tedavi izleminde kullanılmasının dünyada SDBY'nin en büyük sebebi olan DN görülme sıklığını azaltmada faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem kılavuzu-2015, *TEMD*, 2015.
2. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları*, Güneş kitapevi, 2003; 2279-2291.
3. 1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047-53.
4. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
5. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
6. IDF DIABETES ATLAS, 9th edition 2019
7. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney International* 2001; 60: 2041–55.
8. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11; 346(15): 1145-51
9. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1465–92.
10. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1127-1133.
11. Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, et al. Endocrine pancreatic insufficiency

in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2005; 5:122-31.

12. Kitamura, A., Hasegawa, G. et al. Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promoter region and the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetes, *Diabetic Medicine*, 2002;19:1000–1005.

13. Koh, S.J., et al. Interleukin-6 (IL-6) -572C-G promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes risk in Koreans, *Clinical Endocrinology*, 2009; 70(2):238-244

14. Rosa MS, Pinto AM. Cytokines. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 4th Ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2006: 645-744.

15. Haffner SM, Agostino R, Mykkanen L, Tracy R, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: Relationship to cardiovascular risk factors: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22(4): 562-569

16. Pradhan, A.D., Manson, J.E., Rifai, N., Buring, J.E., Ridker, P.M., C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus, 2001; *JAMA*, 286(3):327-334.

17. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet* 1999; 354: 617-621

18. Bonura E, Muggeo M. Tip 2 diyabette kardiyovasküler risk faktörü olarak postprandiyal kan glikozu: Epidemiyolojik kanıtlar. *Diabetologia* 2001; 44: 2107-2114

19. Kaylan N. Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. *AII Konseyi Bülten* 2005; 9(1):1-4

20. Ridker MP, Wilson PWF, Grundy SM. Should c-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk. *Circulation*

2004; 109: 2818-2825

21. Balkav B, Eschwege E, Tichet J, Marie M. Proposed criteria for diagnosis of diabetes: Evidence from a French epidemiological study. *Diabetes Metab* 1997; 23: 428-434

22. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, et al. Oxidative stress, beta-cell apoptosis and decreased insulin secretory capacity in mouse models of Hemochromatosis. *Endocrinology* 2004; 145(11): 5305-12.

23. Sharifi F, Sazandeh SH. Serum ferritin in type 2 diabetes mellitus and its relationship with HbA1c. *Acta Medica Iranica* 2004; 42: 142-5.

24. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyssonen K, et al. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: Case-control study. *BMJ* 1998; 317: 727-30.

25. Haap M, Fristsche A, Mensing HJ, et al. Association of high serum ferritin concentration with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people. *Ann Int Med* 2003; 139: 869-71.

26. Bitik B., *Romatoloji pratiğinde kullanılan akut faz belirteçleri*. RAED Dergisi/RAED Dergisi , 2019. 11(1): 33-37.

27. Klausen, K., ET AL., Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*, 2004; 110(1): p. 32-5.

28. Garg, J.P. and G.L. Bakris, Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med*, 2002; 7(1): p. 35- 43.

29. Salman, S., Özdemir, D., Pekkolay, Z. ve ark. *TEMED Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Ankara : BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., 2022; 978-605-66410-5-3.

30. Amerikan Diyabet Derneği;Diyabetin teşhis edilmesi ve sınıflandırılması.*Diyabet Bakımı*1 Ocak 2014;37 (Ek_1): S81–S90.<https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
31. Anjali D Deshpande et al. *Phys Ther* 2008; Nov;88(11):1254-6
32. Álvaro Fuentes-Merlos et al. *Fam Med Community Health*. 2022; 10(4): e001700
33. Amerikan Diyabet Derneği Mesleki Uygulama Komitesi;2. Diyabetin Sınıflandırılması ve Tanısı:*Diyabette Tıbbi Bakım Standartları - 2022.Diyabet Bakımı*1 Ocak 2022;45 (Ek_1): S17–S38.<https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
34. Lende, M.;Rijhsinghani, A. Gestasyonel Diyabet: Tıbbi Yönetime Vurgu Yapılarak Genel Bakış.*UluslararasıJ. Çevre.Res.Halk Sağlığı* 2020;17, 9573.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17249573>
- 35.Lynn R. Mack, Paul G. Tomich,Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, Volume 44, Issue 2, 2017;P. 207-217
- 36.Davidson, K.,W., Barry et al.*Screening for Gestational Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. US Preventive Services Task Force, 6, 2021, JAMA, Cilt 326, s.531-538.
- 37.Epstein FH, Atkinson MA, Maclaren NK. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. <https://doi.org/10.1056/NEJM199411243312107> [Internet]. 1994 Nov 24 [cited 2022 Sep 3];331(21):1428–36. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199411243312107>
38. Cooper JD, Smyth DJ, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet*. 2008; Dec;40(12):1399-401. doi: 10.1038/ng.249. Epub 2008 Nov 2. PMID: 18978792; PMCID: PMC2635556
39. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; Sep 19;103(38):14074-9. doi:

10.1073/pnas.0606349103. Epub 2006 Sep 11. PMID: 16966600; PMCID: PMC1563993.

40. Redondo MJ, Rewers M et al.. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ*. 1999 Mar 13;318(7185):698-702. doi: 10.1136/bmj.318.7185.698. PMID: 10074012; PMCID: PMC27778.

41.Redondo MJ, Yu L, et al. Heterogeneity of type I diabetes: analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United States. *Diabetologia*. 2001 Mar;44(3):354-62. doi: 10.1007/s001250051626. Erratum in: *Diabetologia* 2001 Jul;44(7):927. PMID: 11317668.

42. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005 Apr 9-15;365(9467):1333-46. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X. PMID: 15823385.

43.Beck-Nielsen H, Grup LC.Prediyabetik durumların metabolik ve genetik karakterizasyonu.İnsüline bağımlı olmayan diyabete yol açan olaylar dizisi.*J Clin Yatırım* 1994;94:1714.

44. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Yeni teşhis edilen tip 2 diyabet hastalarında uzun süreli glisemik kontrolün sağlanması, beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi ile ilişkilidir.*Diyabet Bakımı* 2004;27:2597.

45. Robertson RP.Rakip: diyabet ve insülin direnci – felsefe, bilim ve çarpan hipotezi.*J Lab Clin Med* 1995;125:560.

46.Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, ve diğerleri.NIDDM'nin patogenezinde visseral yağlanmadan ziyade bozulmuş insülin sekresyonunun daha erken ortaya çıkması.Başlangıçta diyabetik olmayan Japon-Amerikalı erkeklerin 5 yıllık takibi.*Diyabet Bakımı* 1995;18:747.

47.Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP.Azalan insülin sekresyonu ve artan insülin direnci, Meksika kökenli Amerikalılarda bağımsız olarak 7 yıllık NIDDM riskiyle ilişkilidir.*Diyabet* 1995;44:1386.

48. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. Tip 2 diyabetin patogenezinde insülin salgılayıcı bozukluğunun ve insülin direncinin doğal seyri. *J Clin Yatırım* 1999;104:787
49. Kahn SE, Halban PA. Tam olarak işlenmemiş proinsülin salınımı, NIDDM'deki orantısız proinsülineminin nedenidir. *Diyabet* 1997;46:1725.
50. Røder ME, Dinesen B, Hartling SG, ve diğerleri. Tip 2 diyabeti olan ve olmayan zayıf ve obez kişilerde sağlam proinsülin ve beta hücre fonksiyonu. *Diyabet Bakımı* 1999;22:609.
51. Westermark P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C. Adacık amiloid polipeptidi - diyabet araştırmalarında yeni bir tartışma. *Diabetologia* 1992;35:297.
52. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Enflamasyon ve insülin direnci. *J Clin Yatırım* 2006;116:1793.
53. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, ve diğerleri. NLRP3 inflamatuvarı obezitenin neden olduğu inflamasyonu ve insülin direncini tetikler. *Nat Med* 2011;17:179.
54. Kanaya AM, Wassel Deniz Feneri C, Vittinghoff E, ve diğerleri. Yaşlı yetişkinlerde adipositokinler ve diyabetes Mellitus: plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in bağımsız etkisi. *Arch Intern Med* 2006;166:3
55. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Tümör nekroz faktörü-alfanın yağ ekspresyonu: obeziteye bağlı insülin direncinde doğrudan rol. *Bilim* 1993;259:87.
56. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, et al. Tip 2 diyabetin yüksek oranlarına sahip yerli bir Kanada popülasyonunda dolaşımdaki tümör nekroz faktörü-alfa konsantrasyonları. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:272.
57. Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, ve diğerleri. CXC ligandı 5, obeziteyi insülin direncine bağlayan yağ dokusundan türetilmiş bir faktördür. *Hücre Metab*

2009;9:339.

58. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, ve diğeri. Düşük dereceli sistemik inflamasyon ve tip 2 diyabet gelişimi: topluluklarda ateroskleroz riski. *Diyabet* 2003;52:1799.

59. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, ve diğeri. C-reaktif protein, interlekin 6 ve tip 2 diyabet geliştirme riski. *JAMA* 2001;286:327.

60. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, ve diğeri. Yüksek beyaz kan hücresi sayısı, insülin duyarlılığının kötüleşmesiyle ilişkilidir ve tip 2 diyabet gelişiminin habercisidir. *Diyabet* 2002;51:455.

61. de Rekeneire N, Peila R, Ding J, ve diğeri. Yaşlı bireylerde diyabet, hiperglisemi ve inflamasyon: sağlık, yaşlanma ve vücut kompozisyonu çalışması. *Diyabet Bakımı* 2006;29:1902.

62. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalığın Aracıları Olarak Tip 2 Diyabette Adipositokinlerin Ortaya Çıkan Rolü. *Can J Diyabet* 2018;42:446.

63. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, ve diğeri. Bozulmuş glukoz toleransı olan katılımcılarda inflamasyon ve pıhtılaşma üzerine yoğun yaşam tarzı müdahalesi veya metformin. *Diyabet* 2005;54:1566.

64. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Popülasyona dayalı bir çalışmada ebeveynlerin diyabet öyküsü. *Diyabet Bakımı* 1996;19:827.

65. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Tek yumurta ikizlerinde diyabet. 200 çift üzerinde yapılan bir çalışma. *Diabetologia* 1981;20:87.

66. Bennett, PH. Diyabetin epidemiyolojisi. İçinde: Ellenberg ve Rifkin's Diabetes Mellitus, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990. s.363.

67. Saeedi P, Petersohn I et al; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from 53 the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10.

68.2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 2021. 44(Suppl 1): p. S15-s33.

69. 33. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes2021. *Diabetes Care*, 2021. 44(Suppl 1): p. S125-s150

70. De Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA.* Jun 22 2011;305(24):2532-2539

71. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(18):e2100275

72. Aiello, L.M., Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2003. 136(1): p. 122- 35.

73. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Nov 16];40(1):136–54. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/40/1/136/37160/Diabetic-Neuropathy-A-PositionStatement-by-the>

74. Divisova S, Vlckova E, Hnojckikova M, Skorna M, Nemec M, Dubovy P, et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *Journal of the Peripheral Nervous System* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2022 Nov 16];17(3):341–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x>

75. Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Aug 14];46(2):181. Available from: /pmc/articles/PMC8987689/
- 76.17. Adler, A.I., et al., Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003. 63(1): p. 225-32
- 77.KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease *kidney I N T E R N A T I O N A L*. [cited 2023 Aug 14]; Available from: www.kidney-international.org
- 78)Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2023 Aug 13]; Available from: www.bayt.com.tr
- 79]51. Nur Samsu, Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment, *BioMed Research International* Volume 2021, Article ID 1497449, 17 pages <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>
80. Schelling JR. Lipotoksisitenin Diyabetik Böbrek Hastalığına Katkısı. *Hücreler* 2022; 11.
81. Hostetter TH. Hiperfiltrasyon ve glomerüskleroz. *Semin Nephrol* 2003; 23:194.
82. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, ve diğerleri. Diyabette Glomerüler Hiperfiltrasyon: Mekanizmalar, Klinik Önem ve Tedavi. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1023.
83. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerüler hiperfiltrasyon: tanımlar, mekanizmalar ve klinik uygulamalar. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:293.
84. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, ve diğerleri. İleri glikasyon son ürünlerin

yönelik reseptör olan RAGE'yi anlamak. J Mol Med (Berl) 2005; 83:876.

85. Tang SCW, Yiu WH. Diyabetik böbrek hastalığında doğuştan bağışıklık. Nat Rev Nephrol 2020; 16:206.

86. Tesch GH. Makrofajlar ve diyabetik nefropati. Semin Nephrol 2010; 30:290.

87. Awad AS, You H, Gao T, ve diğerleri. Makrofaj kaynaklı tümör nekroz faktörü- α , diyabetik böbrek hasarına aracılık eder. Böbrek Uluslararası 2015; 88:722.

88. Cooper ME, Vranes D, Youssef S, ve diğerleri. Deneysel diyabette vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) ve reseptörü VEGFR-2'nin böbreklerde artan ekspresyonu. Diyabet 1999; 48:2229.

89. Bonventre JV. Diyabette böbrek fonksiyonlarının azalmasını önlemek için tübüler hasarı hedefleyebilir miyiz? Semin Nephrol 2012; 32:452.

90. Ilicic, Radica Z et al. "Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 12,12 (2017): 2032-2045. Doi:10.2215/CJN.114911167

91. KDOQI, Clinical Practice Guidelines , Am J Kidney Dis.2007;49,Suppl 2: ppS13-S19

92. ADA, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care 2013 36:S11-S66

93. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Araştırmasında yoğun tedavinin diyabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisi. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) Araştırma Grubu. Böbrek Uluslararası 1995; 47:1703.

94. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Postgrad Med J 2006;82(964):95-100

95. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Dapagliflozin. N Engl J Med 2020; 383:1436.

96. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 biyoloji ve tıpta. *Adv Immunol* 1993; 54:1.
97. Avcı AB, Feist E, Burmester GR. Romatoid Artritte IL-6 veya IL-6 Reseptörünü Hedeflemek: Fark Nedir? *Biyolaçlar* 2018; 32:531.
98. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, ve diğerleri. IL-6 biyolojisinin etkili tedavilere dönüştürülmesi. *Nat Rev Romatol* 2020; 16:335.
99. Okuda Y. Romatoid artrit tedavisinde tosilizumabın gözden geçirilmesi. *Biyoloji* 2008; 2:75.
100. Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem*. 2009;48:111-36. doi: 10.1016/s0065-2423(09)48005-3. PMID: 19803417.
101. Black S, Kushner I, Samols D. C-reaktif Protein. *J Biol Chem* 2004; 279:48487.
102. Marnell L, Kalıp C, Du Clos TW. C-reaktif protein: ligandlar, reseptörler ve inflamasyondaki rolü. *Clin Immunol* 2005; 117:104.
103. Volanakis JE. İnsan C-reaktif proteini: ekspresyon, yapı ve fonksiyon. *Mol Immunol* 2001; 38:189.
104. Hermans, M.P., S.A. Ahn, and M.F. Rousseau, Increased CRP: An extended biomarker of microvascular risk in men with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2019. 33(11): p. 107413.
105. Fincher RM, Sayfa MI. Eritrosit sedimentasyon hızının aşırı yükselmesinin klinik önemi. *Arch Stajyer Med* 1986; 146:1581.
106. Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. 2023 Apr 23. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32491417.

107. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95-104. doi: 10.1016/j.blre.2008.08.001. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18835072; PMCID: PMC2717717.
108. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Aug;1800(8):760-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20304033; PMCID: PMC2893236.
109. Brunskill NJ. C-peptide and diabetic kidney disease. *J Intern Med.* 2017 Jan;281(1):41-51. doi: 10.1111/joim.12548. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27640884.
110. Vejrazkova D, Vankova M, Lukasova P, Vcelak J, Bendlova B. Insights into the physiology of C-peptide. *Physiol Res.* 2020 Sep 30;69(Suppl 2):S237-S243. doi: 10.33549/physiolres.934519. PMID: 33094622; PMCID: PMC8603725.
111. Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(1):73-7. doi: 10.2337/dc09-0343. PMID: 20040673; PMCID: PMC2797989.
112. Tuttle KR, Jones CR et al. Incidence of Chronic Kidney Disease among Adults with Diabetes, 2015-2020. *N Engl J Med.* 2022 Oct 13;387(15):1430-1431. doi: 10.1056/NEJMc2207018. PMID: 36239650; PMCID: PMC10701747.
113. Tsai WC, Wu HY et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(11):e3013. doi: 10.1097/MD.0000000000003013. PMID: 26986114; PMCID: PMC4839895.
114. Sabuncu, T., et al., Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMH Hypertension Study). *Prim Care Diabetes*, 2021. 15(2): p. 332-339

115. Ku E, McCulloch CE, Mauer M, Gitelman SE, Grimes BA, Hsu CY. Association Between Blood Pressure and Adverse Renal Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Dec;39(12):2218-2224. doi: 10.2337/dc16-0857. PMID: 27872156; PMCID: PMC5127223.
116. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1596-605. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00925.x. PMID: 15458456.
117. Chowdhury TA, Mukuba D, Casabar M, Byrne C, Yaqoob MM. Management of diabetes in people with advanced chronic kidney disease. *Diabet Med*. 2024 Jul 11:e15402. doi: 10.1111/dme.15402. Epub ahead of print. PMID: 38992927.
118. Pavkov ME, Collins AJ, et al. editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 22. PMID: 33651560.
119. Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. 2023 Apr 27. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 33085443.
120. Pathak JV, Dass EE. A retrospective study of the effects of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetic nephropathy. *Indian J Pharmacol*. 2015 Mar-Apr;47(2):148-52. doi: 10.4103/0253-7613.153420. PMID: 25878372; PMCID: PMC4386121.
121. Brenner BM, Cooper ME et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161. PMID: 11565518.
122. Lewis EJ, Hunsicker LG et al; Collaborative Study Group. Renoprotective

effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):851-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303. PMID: 11565517.

123. Shaikh A, Ray J, Campbell KN. Role of Finerenone in the Treatment of Diabetic Kidney Disease: Patient Selection and Clinical Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2022 Jul 29;18:753-760. doi: 10.2147/TCRM.S325916. PMID: 35937973; PMCID: PMC9346301.)

124. Bakris GL. Role for beta-blockers in the management of diabetic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2003 Sep;16(9 Pt 2):7S-12S. doi: 10.1016/s0895-7061(03)00968-3. PMID: 14511896.

125. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension.* 2001 Feb;37(2):250-4. doi: 10.1161/01.hyp.37.2.250. PMID: 11230280.

126. Boddepalli CS, Gutlapalli SD, et al. The Effectiveness and Safety of Metformin Compared to Sulfonylureas in Diabetic Nephropathy: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Dec 7;14(12):e32286. doi: 10.7759/cureus.32286. PMID: 36628027; PMCID: PMC9822529.

127. Cornel JH, Bakris GL, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):2304-2310. doi: 10.2337/dc16-1415. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27742728.

128. Mann JFE, Ørsted DD et al; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011. PMID: 28854085.

129. Wexler DJ, de Boer IH, et al; GRADE Research Group. Comparative Effects of Glucose-Lowering Medications on Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: The GRADE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2023 Jul 1;183(7):705-714. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.1487. PMID: 37213109; PMCID: PMC10203973.

130. Shi Q, Nong K, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2023 Apr 6;381:e074068. doi: 10.1136/bmj-2022-074068. PMID: 37024129; PMCID: PMC10077111.
131. Heerspink HJL, Stefánsson BV, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
132. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055.
133. Zelniker TA, Wiviott SD, SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):30. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33206-9. PMID: 30424892
134. Chowdhury TA, Mukuba D, Casabar M, Byrne C, Yaqoob MM. Management of diabetes in people with advanced chronic kidney disease. *Diabet Med*. 2024 Jul 11:e15402. doi: 10.1111/dme.15402. Epub ahead of print. PMID: 38992927.
135. Lin CC, Chen CC, et al. Risks of diabetic nephropathy with variation in hemoglobin A1c and fasting plasma glucose. *Am J Med*. 2013 Nov;126(11):1017.e1-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.04.015. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23993260.
136. Tseng PL, Chung TL, Lee CH. Association of Metabolic Syndrome and Other Factors with the Presence of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 30;20(3):2453. doi: 10.3390/ijerph20032453. PMID: 36767819; PMCID: PMC9915023.

137. Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, Sahebkar A. The effect of C-peptide on diabetic nephropathy: A review of molecular mechanisms. *Life Sci.* 2019 Nov 15;237:116950. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116950. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31605709.
138. Katipoğlu, B., Çomoğlu, M., Ateş, İ., Yılmaz, N., & Berker, D. (2020). The Relationship Between CPeptide Index and Proteinuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, 24(1).
139. D'Elia, J. A., Mulla, C., Liu, J., & Weinrauch, L. A. (2019). Variations in glucose/C-peptide ratio in patients with type 2 diabetes associated with renal function. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 150, 1-7.
140. Huang Y, Wang Y, et al. C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: A real-world study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022 May;38(4):e3514. doi: 10.1002/dmrr.3514. Epub 2022 Jan 12. PMID: 34841643
141. Hills CE, Brunskill NJ, Squires PE. C-peptide as a therapeutic tool in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 2010;31(5):389-97. doi: 10.1159/000289864. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20357430.
142. Geng T, Zhu K, et al. Healthy lifestyle behaviors, mediating biomarkers, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: A cohort study. *PLoS Med.* 2023 Jan 10;20(1):e1004135. doi: 10.1371/journal.pmed.1004135. PMID: 36626356; PMCID: PMC9831321.
143. Lin CC, Li CI, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023 Feb;11(1):e003197. doi: 10.1136/bmjdr-2022-003197. PMID: 36828641; PMCID: PMC9971832.
144. Tang M, Cao H, et al. Association Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Diabetic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 16;13:885516. doi: 10.3389/fendo.2022.885516. PMID: 35784528; PMCID: PMC9245013.

145. Hayashino Y, Mashitani T, Tsujii S, Ishii H; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Serum high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with high risk of development, not progression, of diabetic nephropathy among Japanese type 2 diabetic patients: a prospective cohort study (Diabetes Distress and Care Registry at Tenri [DDCRT7]). *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):2947-52. doi: 10.2337/dc14-1357. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25168126.

146. Fu CC, Wu DA, Wang JH, Yang WC, Tseng CH. Association of C-reactive protein and hyperuricemia with diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2009 Jun;46(2):127-34. doi: 10.1007/s00592-008-0069-0. Epub 2008 Oct 14. PMID: 18853099.

147. Sinha SK, Nicholas SB, Sung JH, et al. hs-CRP Is Associated With Incident Diabetic Nephropathy: Findings From the Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 2019;42(11):2083-9

148. Maqsood M, Sharif S, et al. Expression of pro-inflammatory cytokines (IL-6 & IL-18) exacerbate the risk of diabetic nephropathy in the Pakistani population. *Mol Biol Rep*. 2023 Apr;50(4):3249-3257. doi: 10.1007/s11033-023-08249-z. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36708448.

149. Devi S, Sahu S, Behera KK, Sahoo D, Priyadarshini N. Assessment of the Diagnostic Utility of Serum Omentin 1 and IL-6 in Early Stages of Diabetic Nephropathy. *J Assoc Physicians India*. 2022 Apr;70(4):11-12. PMID: 35443364.

150. Araújo LS, Torquato BGS, et al. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol*. 2020 Jul 28;21(1):308. doi: 10.1186/s12882-020-01960-0. PMID: 32723296; PMCID: PMC7389446.

151. Chen B, Wu M, Zang C, Li Y, Xu Z. Association Between IL-6 Polymorphisms and Diabetic Nephropathy Risk: A Meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2019 Nov;358(5):363-373. doi: 10.1016/j.amjms.2019.07.011. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31451183.

152. Dubey K, Usman K, Chaudhary SC, Sawlani KK, Verma SK, Ali W. Association of Serum Ferritin Levels with Microalbuminuria, Glycemic Control and Dyslipidemia. *J Assoc Physicians India*. 2022 Apr;70(4):11-12. PMID: 35443372.
153. Elimam H, Abdulla AM, Taha IM. Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jan-Feb;13(1):800-804. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.061. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30641811.
154. Malenica M, Šilar M, et al. Importance of inflammatory markers and IL-6 for diagnosis and follow up of patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica)*. 2017 Aug 1;14(2):169-175. doi: 10.17392/920-17. PMID: 28786970.
155. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012 Jun;33(3):209-90. doi: 10.1016/j.mam.2011.12.002. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22230555.
156. Cai YW, Zhang HF, et al. Serum albumin and risk of incident diabetes and diabetic microvascular complications in the UK Biobank cohort. *Diabetes Metab*. 2023 Sep;49(5):101472. doi: 10.1016/j.diabet.2023.101472. Epub 2023 Sep 6. PMID: 37678759.