

T.C
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**DIYABETİK HASTALARDA NON-ALBÜMİNÜRİK DIYABETİK
BÖBREK HASTALIĞI SIKLIĞI VE ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seren KARAKAYA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY

Manisa, 2025

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın planlanması ve hazırlanmasında bana her türlü bilgi ve tecrübesini aktaran, uzmanlık eğitimimin her döneminde desteği ve ilgisiyle yanımda hissettiğim, iyi bir hekim olma yolunda kendisini ve iş ahlakını örnek aldığı tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy'a,

Tez hazırlama sürecimde bilgi, destek ve güler yüzlerini esirgemeyen Doç. Dr. Nilüfer Özdemir'e, Uzm. Dr. Samet Alkan'a, Uzm. Dr. Can Akçura'ya, Uzm. Dr. Sedat Can Güney'e ve Uzm. Dr. Büşra Sünbül'e,

Tez verilerimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve mesleki anlamda gelişimimi sağlayan ve üzerimde emekleri olan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve bu süreçte birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma,

Çocukluk hayalim olan mesleğime giden yolda bana iyi bir insan olmayı, sevgi, saygı ve mutluluğun değerini öğreten, desteklerini hep hissettiğim ilk öğretmenim, canım annem Serpil Şengül ve canım babam Melih Ender Şengül'e; her zor anımda yanımda olan, neşesi hiç bitmeyen, birlikte büyümekten mutluluk duyduğum kardeşim Ecz. Nilsu Şengül'e,

Asistanlık sürecimin hayatımın dönüm noktası olmasını sağlayan, her günümü güzelleştiren, mutluluk ve motivasyon kaynağım değerli yol arkadaşım Dr. Mustafa Serkan Karakaya'ya

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Seren Karakaya

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO DİZİNİ	VI
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus	3
2.1.1 Tanımı ve Epidemiyoloji	3
2.1.2 DM Tanısı ve DM Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri	3
2.1.3 Etiyopatogenez-Fizyopatoloji	8
2.1.4 Sınıflandırma	10
2.1.5 Klinik Semptomlar	11
2.1.6 Makrovasküler Komplikasyonlar	11
2.1.7 Mikrovasküler Komplikasyonları	12
2.1.7.1 Retinopati	12
2.1.7.2 Nöropati	14
2.1.7.3 Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)	14
2.2 Diyabetik Böbrek Hastalığı	15
2.2.1 Tanımı ve Tanı Kriterleri	15
2.2.2 Patofizyoloji	16
2.2.3 Diyabetik Böbrek Hastalığının Evreleri	18
2.2.4 Diyabetik Böbrek Hastalığında Klinik	20
2.2.5 Korunma ve Tedavi	20
2.3 Non-albüminürik Diyabetik Böbrek Hastalığı (NADBH)	22
2.3.1 Tanımı ve Prevalansı	22
2.3.2 NADBH'nin Mekanizmaları	22
2.3.3 NADBH'nin Klinik Özellikleri	23
2.3.4 NADBH'nin Histopatolojik Özellikleri	24
2.3.5 NADBH'den Korunma ve Tedavi	24
III. GEREÇ VE YÖNTEM	26
IV. BULGULAR	28
V. TARTIŞMA	43
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
VII. ÖZET	52

VIII. ABSTRACT	54
IX. KAYNAKLAR	56



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

ADBH: Albüminürik Diyabetik Böbrek Hastalığı

APG: Açlık plazma glukozu

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

DBH: Diyabetik Böbrek Hastalığı

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLP-1 RA: Glukagon benzeri Peptid-1 Reseptör Agonisti

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c)

HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (HDL-K)

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of İnsulin Resistance

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

İDT: İnsülin dışı Anti-hiperglisemik İlaç Tedavisi

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL-K)

MODY: Maturity-Onset Diabetes of Young

NADBH: Non-albüminürik Diyabetik Böbrek Hastalığı

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

SD: Standart sapma

SGLT-2: Sodyum Glukoz Co-Transporter-2

SVO: Serebrovasküler Olay

TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

VKİ: Vücut kitle indeksi

YRG: Yüksek risk grubu



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. DM ve Glukoz Metabolizma Bozuklukları için Tanı Kriterleri

Tablo 2. DM Tiplerinde Ayırıcı Tanı Kriterleri

Tablo 3. Albüminüri ve eGFR kategorilerine göre Kronik Böbrek Hastalığı Prognozu

Tablo 4. Tüm Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin Analizi

Tablo 5. Tip 2 DM'lilerin eGFR ve Albüminüriye göre Dağılımı

Tablo 6. Albüminüri ve eGFR'ye göre Kategorize Edilen Hastaların Klinik Verileri

Tablo 7. Albüminüri ve eGFR'ye göre Kategorize Edilen Hastaların Yaş, DM ve HT süresi, Fizik Muayene Verileri

Tablo 8. Albüminüri ve eGFR'ye göre Kategorize Edilen Hastaların Laboratuvar Verileri

Tablo 9. NADBH ve ADBH Hastalarının Cinsiyet, Yaş, Sigara, Alkol, Diyabet süresi ve Diyabet Tedavisi açısından Analizi

Tablo 10. NADBH ve ADBH Hastalarında Komorbiditelerin ve DM Komplikasyonlarının Karşılaştırılması

Tablo 11. NADBH ve ADBH Hastalarının Aldığı Tedavilerin Karşılaştırılması

Tablo 12. NADBH ve ADBH Gruplarına ait Fizik Muayene Verileri

Tablo 13. NADBH ve ADBH Hastalarının Laboratuvar Verileri

I. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülin etkisindeki kusurlardan ya da insülin eksikliğinden kaynaklanan, metabolizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden gerektiği kadar faydalanamadığı hiperglisemi ile karakterize kronik ve ilerleyici bir metabolizma bozukluğudur (1). Toplumda çok sıktır ve yaygınlığı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 raporunda DM'nin, yılda 1.5 milyon ölümün doğrudan sebebi olduğu bildirilmiştir. DM ilişkili ölümlerin %48'i 70 yaşından öncedir. Dünyada, 2021 yılında 537 milyon DM hastası olduğu kayıtlara geçmiştir, bu sayı 20-79 yaş arası yetişkin dünya nüfusunun %10.5'ine karşılık gelir (2).

DM, toplumlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Morbidite ve mortalite riskinin azaltılması için yaşam tarzı değişiklikleri, glisemik kontrol, kan basıncının optimize edilmesi, lipid düzeylerinin azaltılması, renal ve kardiyovasküler koruma özellikleri kanıtlanmış medikal ajanların kullanılması temel unsurlardır.

Kardiyovasküler hastalık diyabetin kronik makrovasküler komplikasyonudur. DM'nin koroner arter hastalığı yönünden bağımsız bir risk faktörü olduğu ve DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalıkların mortalitenin en önemli nedeni olduğu bilinir. Ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve daha agresif seyreder (3, 4).

Hastalığın mikrovasküler komplikasyonları retinopati, nöropati ve nefropatidir.

Diyabetik böbrek hastalığı kronik böbrek hasarının diğer birincil nedenlerinin semptom ve bulguları olmaksızın, makroskobik hematürinin eşlik etmediği albüminüri ve/veya kademeli olarak ilerleyici tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) kaybını içeren klinik bir tanıdır. Diyabetin böbrek üzerindeki olumsuz neticelerine dikkat çekmek amacıyla artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' terimi kullanılmaktadır (1). Diyabetik böbrek hastalığı, albüminürik ya da non-albüminürik olabilir. Albüminüri olmadan

eGFR kaybı, tip 1 ve tip 2 diyabette sıklıkla rapor edilmekte ve diyabet prevalansı arttıkça zamanla daha yaygın hale gelmektedir (5). Tip 2 DM'li hastaların %20-40'ında non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığı (NADBH) geliştiğini gösteren çalışmalar vardır (6).

Özellikle son yıllarda araştırılmaya başlanan bu kavramın prevalansının, etiolojisinin, risk faktörlerinin, progresyonunun ve önlenilebilirliğinin saptanması önemlidir (7-10).

Konuyla ilgili ülkemizde tip 1 ve tip 2 DM hastalarının dahil edildiği, prospektif herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada DM'li hastalarda non albuminürik diyabetik böbrek hastalığı sıklığının ve özelliklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1.Tanımı ve Epidemiyoloji

Diabetes mellitus insülin etkisindeki kusurlardan ya da insülin eksikliğinden kaynaklanan, metabolizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden gerektiği kadar faydalanamadığı hiperglisemi ile karakterize kronik ve ilerleyici bir metabolizma bozukluğudur.

Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) yayınladığı Diyabet Atlasına göre, dünyada 20-79 yaş arası yetişkin nüfusun %10.5'i diyabet hastasıdır. Bu oran, 537 milyon diyabetli birey varlığı anlamına gelir. Diyabetli popülasyonun yarısının hastalığa dair farkındalığı eksiktir (2).

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde her dört yetişkinden üçü diyabetlidir (11).

DM sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır. Beslenme koşulları, nüfus artışı ile bilinç düzeyinin korele olmaması, günümüz dünyasında artan sedanter yaşam tarzı bu durum üzerinde etkilidir. TURDEP-1 çalışmasında 1997-1998 yılları arasında, diyabet prevalansı %7.2 bulunmuştur. Bundan 13 sene sonra yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise diyabet prevalansı %13.7 olarak saptanmıştır (12, 13). Türkiye, 2019 verilerine göre dünyada diyabetin en sık görüldüğü ilk 10 ülke arasında değilken, 2045 yılında 10.4 milyon diyabetli hasta sayısı ile listeye 10.sıradan gireceği öngörülmektedir (14).

2.1.2. DM Tanısı ve DM tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri

Plazma glukoz seviyesi ya da HbA1c ölçümü DM tanısında kullandığımız testlerdir. Açlık plazma glukozu (APG), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile 2.saat plazma glukozu (PG) ya da tipik hiperglisemi semptomları olan hastalarda rastgele plazma glukozu ölçülerek plazma glukoz düzeyleri değerlendirilir. Eğer hastada belirgin semptom yoksa tanı farklı bir yöntemle doğrulanmalı ya da test farklı bir günde tekrar edilmelidir.

Ülkemizde henüz hakkında net bir öneri yapılamayan yeni bir tanı kriteri ise 75 gram glukozlu OGTT ile birinci saatteki plazma glukozuna göre “ara hiperglisemi” ya da diyabet tanısı konulmasıdır (1).

HbA1C, hemoglobinin non-enzimatik glikolizasyonu sonucu oluşan bir moleküldür.

Hemoglobin molekülü ağırlıklı olarak 3 tipe ayrılır: HbA ($\alpha_2\beta_2$), HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ve HbF ($\alpha_2\gamma_2$). HbA'nın ise yaklaşık %6'sını HbA1 molekülü oluşturur. Bu molekül de kendi içerisinde elektroforetik ve kromatografik yöntemlerle 4 alt gruba ayrılabilir: HbA1a1, HbA1a2, HbA1b ve HbA1c (15).

HbA1c değeri, dolaşımdaki HbA molekülünün ömrü boyunca glukoz maruziyetini yansıtan değerdir. Eritrosit ömrü yaklaşık 120 gün olduğundan HbA1c değerinin yaklaşık 120 günlük glukoz maruziyetini yansıttığı söylenebilir (16).

İlk olarak 1955'te Kunkel ve Wallenius tarafından minör hemoglobin fraksiyonları keşfedilmiştir (17). Rahbar ve arkadaşları 1969'da HbA1c değerinin diyabetik bireylerde yüksek olduğunu saptamıştır (18). Koenig ve arkadaşları ise 1976'da diyabetli hastaların kan şekerlerinin takibinde HbA1c'yi kullanmaya başlamıştır (19). Daha sonra 1990'ların başında yapılan iki büyük klinik çalışma ile HbA1c değerinin komplikasyonlarla ilişkisi ortaya konulmuştur (20, 21). Amerikan Diyabet Birliği (ADA), 1994'te diyabet takibinde tedavi hedefinin HbA1c'nin %7'nin altında tutulması olduğunu bildirmiştir (22). Son olarak 2009 ve 2011 yıllarında sırasıyla ADA ve Dünya Sağlık Örgütü, HbA1c'nin %6.5 ve üzerinde olmasını, aşikar DM tanı kriterleri arasına almıştır (23).

“Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı” (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Programme) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmiş olması şartıyla HbA1c, diyabet tanısında ilk sıralarda kullanılabilir (24).

HbA1c'nin %50'si son 30 gün içerisinde, %30'u ölçümden önceki 60 gün içerisinde ve geri kalan %20'si ise ölçümden önceki üç ayda oluşan plazma glukozundaki değişimleri yansıtmaktadır. Yüksek HbA1c değerlerinde açlık hiperglisemisinin katkısı ön planda görülürken eğer değer normale yakınsa katkısı ağırlıklı olarak tokluk hiperglisemisi sunar.

Klinik takip, glisemik hedeflere ulaşıncaya kadar 3 ayda bir, sonrasında ise 6 ayda bir HbA1c ölçümüyle yapılmalıdır (25).

Tanı yöntemi olarak HbA1c kullanılmasının çeşitli avantajları ve dezavantajları vardır. Açlıktan etkilenmemesi, analizlerde stabilizasyonunun yüksek olması, hastalık, stres ve hormonal değişiklikler gibi durumlardan daha az etkilenmesi avantajlarıdır. Pahalı olması, yöntemin standardizasyonunun zor olması, medikal etkileşimler, etnik kökene göre değişim gösterebilmesi ise dezavantajlarıdır. Birçok tıbbi durumda da düzeyinin etkilendiği bilinmektedir (23).

OGTT, vücudun karbonhidratlara karşı tolerans durumunu gösterir. Tanı ve tarama amacıyla kullanılabilir. Klinik pratikte ağırlıklı olarak gestasyonel diyabet ve tip 2 DM tanıları için kullanılır.

Test için bireyler en az sekiz saat aç kalmış olmalıdır. Hastanın 75 gram glukoz içeren solüsyonu içmeye başlamasından 2 saat sonra alınan venöz kandan plazma glukoz düzeylerine bakılır.

Açlık plazma glukozu, rastgele bakılan plazma glukozu ya da HbA1c değeri ile aşikar DM tanısı alan hastalarda OGTT gereksizdir.

IDF'nin 2024 yılında yayımladığı yeni raporunda, 75 gram glukozla yapılan testte 1.saat plazma glukoz ölçümünün 2.saat ölçümünün yerini alabileceğinden söz edilmektedir. Buna göre tip 2 diyabet açısından riskli bireylerin 75 gram glukoz ile OGTT yapılarak 1.saat plazma glukoz düzeylerinin ölçülmesi ve ≥ 155 mg/dL saptanması durumunda "Ara Hiperglisemi" li olarak kabul edilmesi önerilmiştir. Bu hastalara yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. OGTT'de 1.saat plazma glukozu ≥ 209 mg/dL ise ikinci

bir test ile tip 2 diyabet tanısı doğrulandıktan sonra hastaların aşikar DM kabul edilmesi ve diyabet tedavisinin düzenlenmesi tavsiye edilmiştir (26).

OGTT aynı kişide bir başka zamanda tekrar edildiğinde farklı sonuçlar verebilir. Testin neticelenmesi için daha fazla zaman gerekir. Maliyetlidir ve emek gerektirir. Bu sebepler testin kullanımını kısıtlandırmaktadır. Test öncesinde ve test sırasında hastaların uyması gereken bazı kurallar vardır. Testten önceki akşam 30-50 gram karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmesi, test esnasında su hariç hiçbir sıvının ve sigaranın tüketilmemesi, test esnasında hastanın fiziksel aktiviteden kaçınması bunlardan bazılarıdır (1).

Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur. HbA1c değeri ile plazma glukoz değeri arasında uyumsuzluk var ise her iki testi de etkileyen durumlar göz önüne alınmalıdır (11).

Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

DM tanısı 5 farklı kriterle dayanılarak konulabilir (1, 26):

- 1- İki farklı zamanda, en az 8 saatlik açlık sonrasında ölçülen açlık plazma glukozu değerinin ≥ 126 mg/dl saptanması
- 2- 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'de 2.saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl bulunması
- 3- 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'de 1.saat plazma glukozunun ≥ 209 mg/dl olması ve ikinci bir testle doğrulanması
- 4- HbA1c'nin ≥ 6.5 olması
- 5- Poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve hiperglisemik kriz gibi diyabet semptomları olan bireylerde herhangi bir anda ölçülen plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması

Bu tetkikler neticesinde aşikar DM tanısı konulamayan ancak değerlerin normal referans aralığından yüksek saptandığı gruplar vardır.

Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dL aralığında saptanması ve 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'de 2.saat plazma glukozunun < 140 mg/dL olması durumuna izole bozulmuş açlık glukozu (BAG) adı verilir. Açlıkta

ölçülen plazma glukozunun <100 mg/dL olması ve 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'de 2. saat plazma glukozunun 140-199 mg/dL arasında saptanması durumuna izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT) adı verilir. Hastalarda BAG ve BGT birlikte görülebilir.

Ara hiperglisemi, 75 gram OGTT'de 1.saat plazma glukozunun 155 mg/dL ve üzerinde saptanmasıdır. Aşikar DM için yüksek risk grubu (YRG) ise HbA1c'nin %5.7-%6.4 arasında bulunduğu hastalardır.

DM tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

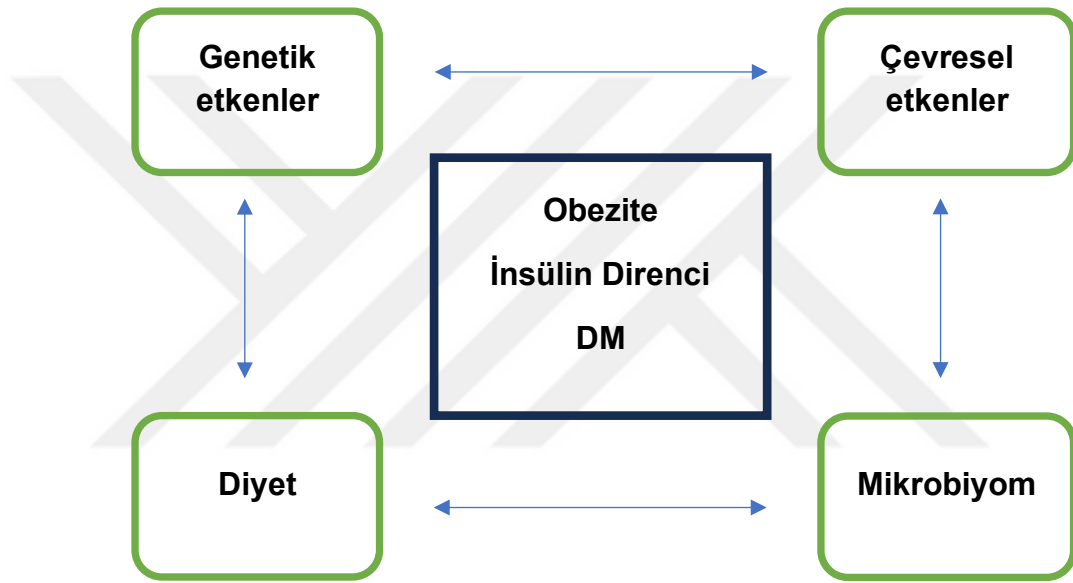
Tablo 1. DM ve glukoz metabolizma bozuklukları için tanı kriterleri (1)

	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG	Ara Hiperglisemi
APG (mg/dL)	≥ 126	100-125	<100	100-125		
OGTT 2.saat PG (mg/dL)	≥200	< 140	140-199	140-199		
OGTT 1.saat PG (mg/dL)	≥209					≥155
Rastgele PG (mg/dL)	≥ 200 + DM semptomları					
HbA1c (%)	≥ 6.5				5.7-6.4	

İzole BAG, izole BGT, BAG ve BGT birlikteliği ve ara hiperglisemi grubundaki tüm hastalar prediyabet olarak adlandırılır. Bu bireyler aşikar DM ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risklidir. Yakın izlemlerinin yapılması önerilir (27).

2.1.3. Etiyopatogenez/Patofizyoloji

Tip 2 DM'nin patogenezi karışıktır. Genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkar. Özellikle obezite ve hareketsiz yaşam tarzıyla birlikte aşırı kalori alımı hastalığın gelişiminde kritik bir rol oynar (Fig.1) (28). Obeziteyi ve diyabet gelişimini etkileyen ilaçlar, inflamasyon, sirkadiyen ritim bozulması ve mikrobiyota gibi çevresel faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.



Figür 1. DM oluşmasında birbiriyle etkileşim içerisinde olan unsurlar (28)

Tip 2 DM'nin patofizyolojisi özellikle 4 başlık altında incelenebilir (28):

1. İnsüline karşı, esas etkinin görüldüğü kas, yağ ve karaciğer dokuları başta olmak üzere periferik dokularda direnç olması
2. Glukoz uyarısına karşılık insülin salgılanmasında defekt
3. İnsüline yanıt olarak kaslarda olması gereken glukoz alımının azalması sonucu postprandiyal hiperglisemi oluşması

4. Uzun süren açlıkta (örneğin gece) karaciğerde glukoz üretiminin artması neticesinde oluşan hiperglisemi (hepatik glukoz yapım artışından kontrinsüliner sistem hormonları olan kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin artışı ve insülin salgı defekti sorumludur)

Bunlara ek olarak tip 2 DM'li hastalarda hiperglukagonemi, inkretin salgılanmasında ya da etkisinde defekt olması, yağ hücrelerinde hızlanmış lipoliz, glukozun böbrek tübüler reabsorbsiyonunda artış ve merkezi sinir sisteminde metabolik düzenlemelerde kusurlar olabilir (29).

Tip 2 DM'nin en olası sebepleri insülin direnci ya da pankreas beta hücrelerinin bu dirence uyum sağlayamaması olabilir. Hastalığa yatkınlığı olan bireylerde ilk ortaya çıkan tablo insülin direncidir. İnsülin direnci DM tanısından 20 sene önce ortaya çıkabilir (30). Birçok faktör (puberte, gebelik, sedanter yaşam, kilo artışı vb.) hem insülin direncini artırır hem de beta hücrelerine artan bir salgı yükü bindirir.

Genetik çalışmalar tip 2 DM ilişkili birçok polimorfizm tanımlasa da henüz hastalığın tanı ve prognoz tayininde kullanılabilecek bir tanı testi bulunamamıştır (28).

Tip 1 DM'de mutlak insülin eksikliği vardır. Esas mekanizma pankreatik beta hücrelerin harabiyetidir. Hastaların %90'ında immün aracılı %10 kadarında ise non-otoimmün beta hücre yıkımı vardır. Genetik yatkınlığı olan bir hastada virüsler, toksinler, emosyonel stres gibi çevresel faktörler hastalığı tetikleyebilir. Otoimmünite tetiklendikten sonra progresif beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman diyabet semptomları görülür. Tip 1 DM'nin üç evresi vardır. Evre 1 ve 2, otoimmünitenin başladığı evreler olarak kabul edilir ve klinik olarak asemptomatiktir. Evre 3'te ise klinik semptomlar ve hiperglisemi belirginleşir. Bu evrenin başında kanda otoantikörler pozitifleşir. Tip 1 DM, klinik olarak akut başladığı için tanıda HbA1c'den ziyade açlık plazma glukozunun yüksek olması daha değerlidir (1).

2.1.4. Sınıflandırma

DM, dört genel sınıfa ayrılmaktadır (31):

1. Tip 1 Diabetes Mellitus
2. Tip 2 Diabetes Mellitus
3. Gestasyonel Diabetes Mellitus
4. Diğer nedenlere bağlı Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, genellikle kesin bir insülin eksikliğiyle neticelenen pankreas beta hücrelerinin harabiyetine bağlıdır. İmmün aracılı veya idiyopatik olabilir. Yetişkinlik çağında başlayan geç otoimmün diabetes mellitus 'latent autoimmune diabetes in adults (LADA)' alt tipi de bu kategoride tanımlanmaktadır.

Tip 2 DM tablosunda genelde otoimmün sebepler görülmez. Beta hücrelerinin insülinin sekresyonunda ilerleyici kayıp vardır. Hastalığın zemininde genelde insülin direnci ve metabolik sendrom vardır.

Gestasyonel DM, daha önceden bilinen DM tanısı olmayan gebelerde, diyabetin gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde saptandığı ve doğumla birlikte düzeldiği tablodur.

DM'nin diğer spesifik tipleri de monogenik diyabet sendromları (maturity onset diabetes of young (MODY)), insülin mekanizmasındaki genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasal ilişkili DM, enfeksiyon ilişkili DM ve genetik sendrom ilişkili DM'yi içerir (31).

Diyabet tiplerinin ayırımında yaş, aile öyküsü, vücut kitle indeksi, C-peptid düzeyi, otoantikörler ve insülin direnci göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin MODY ve Tip 1 DM genç yaşların hastalıkları iken LADA erişkin dönemde tanı alır. Tip 2 DM her yaşta görülebileceği gibi sıklıkla erişkinlere tanı konulmaktadır. Tip 2 DM'de aile öyküsü vardır. MODY'de birden fazla kuşakta aile öyküsü pozitif olarak saptanırken tip 1 DM ve LADA aile öyküsünden bağımsızdır (32, 33).

DM tiplerinin ayırıcı tanısı Tablo 2'de verilmiştir (34).

Tablo 2. DM tiplerinde ayırıcı tanı kriterleri

ÖZELLİKLER	TİP 1 DM	TİP 2 DM	MODY	LADA
Yaş	Her yaşta, sıklıkla genç	Her yaşta, sıklıkla erişkin	Genç (<30 yaş)	Erişkin
Vücut kitle indeksi	Zayıf/normal	Obez	Normal/Hafif kilolu	Zayıf
İnsülin Direnci	Yok	Var	Yok/Nadir	Yok
C-Peptid düzeyi	Azalmış/Yok	Yüksek	Normal/Yüksek	Azalmış
Otoantikör	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif
Ailede DM Öyküsü	Yok	Var	Birden fazla kuşakta	Yok

2.1.5. Klinik Semptomlar

Diabetes mellitusun en sık görülen semptomları poliüri, pollaküri, polidipsi ve noktüridir. Hastalar susama hissinde artış, halsizlik, kilo değişiklikleri, iştahsızlık, çok yemek yeme isteği gibi şikayetlerle başvurabilir. Daha nadir olarak görme bulanıklığı, dirençli enfeksiyonlar, kaşıntı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları görülebilir. Tip 2 diyabetli hastaların şikayetleri nonspesifik olabilir ya da asemptomatik olabilirler. Bu sebeple diyabet tanısının konulması gecikebilir ve hastaların tanı anında kronik komplikasyonlar görülebilir. Tip 1 diyabetli hastaların ise semptomları hızlı başlangıçlıdır ve hastalık hızlı ilerleyebilir.

2.1.6. Makrovasküler Komplikasyonlar

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar diyabetin en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil anjina pectoris, inme, geçici iskemik atak, periferik arter

hastalığı, koroner/diğer arteriyel revaskülarizasyonlar, aterosklerotik kardiyovasküler (ASKVH) hastalık olarak kabul edilir (35).

Diyabetle ilişkili makrovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin önemli sebebidir. Her sene milyonlarca doların kaybına neden olmaktadır. Hipertansiyon (HT) ve dislipidemi gibi tip 2 DM'ye sıklıkla eşlik eden hastalıkların kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk oluşturduğu bilinir. Bununla birlikte diyabet hastalığının kendisi de bağımsız artmış riskle ilişkilidir (4).

Tip 2 DM'de primer ya da sekonder ASKVH riskini azaltmak için sağlıklı kiloya ulaşmak, sigaranın bırakılması, düzenli fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Optimal kan basıncı ve kan şekeri kontrolü sağlanmalıdır. Kardiyovasküler risk değerlendirmesine göre dislipidemi tedavisi düzenlenmelidir. Endikasyon varsa anti-agregan kullanılmalıdır. Kapsamlı ve multidisipliner bir yaklaşımla diyabetli bireylerde kardiyovasküler risk azaltılmaya çalışılmalıdır (1).

2.1.7. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin kronik klasik mikrovasküler komplikasyonları retinopati, nefropati ve nöropatidir. Sıkı glisemik kontrol, bu komplikasyonları ciddi oranda azaltır (35). HbA1c'nin %6-7 aralığında tutulmasının hedeflendiği sıkı glisemik kontrollü diyabet tedavisinde komplikasyonların görülme sıklığı ve şiddeti azalır. Bu durum tip 1 ve tip 2 DM'nin her ikisi için de geçerlidir (36, 37).

DCCT'den alınan analizler, belirgin bir eşik olmaksızın artan HbA1c ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında sürekli bir ilişki olduğunu gösterir. DCCT'de, HbA1c'de %2'lik bir düşüş, retinopati ve nefropatinin gelişme ve ilerleme riskini önemli ölçüde düşürmüştür ancak mutlak düşüş HbA1c'de <7.5% seviyesinin hedeflenmesiyle olmuştur (38).

2.1.7.1. Retinopati

Retinopati, diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonudur. HT, dislipidemi, gebelik, diyabetik böbrek hasarı ve nöropati varlığı ek risk faktörleridir.

Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaş arası insanlarda en önemli körlük nedenidir. Tip 2 DM'li kadınlarda retinopati prevalansının erkeklerden yüksek olduğunu ancak erkeklerde hastalığın daha agresif gittiğini gösteren çalışmalar vardır (39, 40). Diyabetik retinopatinin ciddiyeti yalnızca hayat kalitesiyle değil aynı zamanda tüm sebeplere bağlı ölümleri öngördürmesiyle de önemlidir (41). Bir çalışmada diyabetik retinopati şiddetinin, hayatı tehdit edebilecek aritmileri tetikleyebilecek uzamış QT ile ilişkisi gösterilmiştir (42).

Diyabetik retinopatinin tarama önerileri şu şekildedir (1):

- Tip 1 DM tanılı 10 yaş ve üzeri hastalarda, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak senede bir yapılmalıdır. Çoğu hastada birkaç dekat sonra çeşitli aşamalarda retinopati saptanır.
- Tip 2 DM'li hastalarda tanı anında retinopati taraması yapılmalıdır. Başlangıçta hafif retinopatisi olan ya da retinopatisi olmayan hastaların senelik, ciddi bulguları olan hastaların ise 3-6 aylık sürelerde takip edilmesi önerilir.
- Tip 1 ya da tip 2 DM tanılı kadınlar gebelik planlıyorsa veya gebe kalırsa kapsamlı göz muayenesi yapılmalıdır. Oftalmolojik muayene her trimesterde tekrarlanmalıdır.
- Gestasyonel DM tanısı alan kadınlarda gebeliğin süresi kronik komplikasyonların oluşumu için kısa olduğundan retinopati riski yoktur bu yüzden göz muayenesi önerilmemektedir.

Diyabetik retinopati, non-proliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir. Non-proliferatif retinopati, ilerleyici intraretinal mikrovasküler değişiklikleri içerir. Mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, kanama alanları görülebilir. Proliferatif retinopati, retina veya optik diskte yeni oluşan damarların büyümesiyle karakterizedir. Diyabetik makula ödemi, gözün arka polünde retinal kalınlaşmayı ifade eder ve hem proliferatif hem non-proliferatif diyabetik retinopati tablolarında görülebilir (43).

Sıkı glisemik kontrol, dislipidemi kontrolü, kan basıncının optimize edilmesi ve yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasıyla diyabetik retinopati sıklığı ve şiddeti azaltılabilir.

2.1.7.2. Nöropati

Diyabetin en yaygın görülen kronik komplikasyonlarından biridir. Çeşitli kliniklerle prezante olabilen ya da asemptomatik seyredabilen heterojen patolojilerdir. Tip 1 diyabetli hastalarda tanı anından 5 sene sonra, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anından başlanarak taranmalıdır. Diyabetik nöropati, dışlama tanısıdır. Olası diğer tüm nöropati sebepleri ekarte edildikten sonra ve eğer olası bir başka nöropati sebebi varsa tedavi edildikten sonra diyabetik nöropati tanısı konulabilir. Diyabetik nöropati diffüz nöropatiler, mononöropatiler ve radikülopatiler olarak sınıflandırılabilir. Distal simetrik sensöriyel polinöropatiler ve kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital gibi otonom nöropatiler diffüz nöropati grubuna girmektedir. İzole kraniyal ve periferik mononöropatiler ve mononöritis mütipleks, mononöropatiler yani fokal nöropatiler grubunda değerlendirilir (44).

2.1.7.3. Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)

Diyabetik böbrek hastalığı, böbrek hasarının diğer primer sebepleri, belirti ve semptomları ekarte edildikten sonra albüminüri ve/veya azalmış eGFR'nin varlığına dayanarak yapılan klinik bir tanıdır.

2.2. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI

2.2.1. Tanımı-Tanı Kriterleri

Diyabetik nefropati, uzun yıllar içerisinde gelişen ve kademeli olarak artan idrar albümin atılımı, GFR kaybı ve nihayetinde böbrek yetmezliği ile karakterize kronik durumu ifade eder (28). Bu klinik tablo karakteristik histopatolojik özelliklerle ilişkilidir (45).

Diyabetik nefropati terimi, klasik olarak progresif albüminüri, karakteristik patolojik lezyonlar ve hiperglisemi ilişkili bu fenotip için kullanılır. Kronik böbrek hastalığı ise diyabetle ilişkili olmayan nedenler, normal idrar albümin atılımı ile birlikte düşük eGFR, albüminürinin eşlik ettiği normal böbrek fonksiyonları tabloları olmak üzere 3 aydan uzun süren herhangi bir etiyolojiye sahip böbrek hastalıklarını ifade eder. Diyabetik böbrek hastalığı teriminin ön planda kullanılması önerilir çünkü hem klasik (albüminürik) hem de klasik olmayan (normoalbüminürik) diyabetik nefropatiyi ifade eder (46). Tip 1 DM'li hastaların bir kısmında (47, 48) ve tip 2 DM'li hastaların neredeyse %50'sinde non-albüminürik ya da minimal albüminürik eGFR düşüşü vardır (49).

Tip 1 DM'li hastaların yaklaşık %30'unda, tip 2 DM'li hastaların yaklaşık %40'ında diyabet ilişkili böbrek hasarı görülmektedir (50). Kronik böbrek hastalığının ilerlemesiyle morbidite ve mortalite riski arttığından, hastaların tarama programıyla saptanabilmesi, erken tanı konulabilmesi ve iyi yönetilmesi önemlidir (51).

Nefropati tetkikinde albüminüri ölçümü ve eGFR hesaplanması gerekmektedir. Hastanın topladığı 24 saatlik idrarda albümin atılımı hesaplanarak ya da spot idrarda albümin kreatinin oranı hesaplanarak taraması yapılır. Değerin, 24 saatlik idrarda <30 mg/24 saat olması normal, ≥30 mg/24 saat olması ise yüksek üriner albümin atılımı yani albüminüri olarak tanımlanır. Spot idrarda ise albümin kreatinin oranının ≥30 mg/gram olması artmış atılımın göstergesidir (52).

Biyokimyada kreatinin değerinin ölçülmesiyle eGFR hesaplanmaktadır. Sistatin C, eGFR ölçümü için bir başka yöntemdir. Bazı özel hasta gruplarında

kreatinin ile birlikte değerlendirilmesi tanının güçlenmesini sağlayabilir. Dekompense kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, üriner enfeksiyon, hipovolemi, yüksek ateş ve kontrolsüz kan glukoz düzeyi gibi durumlarda albüminüri ve eGFR sonuçları etkilenebilir. Bu sorunlar düzelene kadar nefropati taraması ertelenmelidir (1).

Aktif üriner sediment bulgularının olması (hemoglobinüri veya lökositüri varlığı vb.), albüminüri ya da total proteinürinin çok hızlı progrese olması, nefrotik sendrom bulgularının olması, eGFR'nin beklenenden hızlı düşüşü veya tip 1 DM'li hastalarda retinopati olmaksızın nefropatinin gelişmesi primer böbrek hastalıklarını düşündürmelidir. Bu hasta grubunda kesin tanı için böbrek biyopsisi yapılabilir. İleri tetkik için nefroloji bölümüne yönlendirilmeleri önerilir (53).

2.2.2. Patofizyoloji

Diyabetik böbrek hastalığının en önemli sonucu son dönem böbrek yetmezliğidir. Buna rağmen hastaların çoğu renal replasman tedavisi aşamasına gelemeden diğer sebeplerden hayatını kaybeder. Diyabetik böbrek hastalığının doğal seyri glomerüler hiperfiltrasyon, ilerleyici albüminüri, azalan eGFR değerleri ve nihayetinde son dönem böbrek hastalığıdır. DM ilişkili metabolik değişiklikler glomerüler hipertrofiye, glomerüloskleroza ve tübülointerstisyel alanda inflamasyon ve fibrozise yol açar (54).

Renal hemodinamiyi değiştiren ve erken diyabette inflamasyon ve fibrozisi teşvik eden kritik metabolik değişiklikler vardır. Hiperglisemi ve hiperaminoasidemi glomerüler hiperfiltrasyonu ve hiperperfüzyonu tetikler (55, 56). Erken dönemde glomerüllerde hiperperfüzyon ve renal hipertrofi olur. Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde gelişen glomerüler hiperfiltrasyona bağlı, GFR'de %20-50 oranında artış olabilir.

Tip 2 DM'de yüksek kan basıncı ve glomerüllerdeki genişleme hiperfiltrasyon ile neticelenir. Obezite ve HT bu sürece katkıda bulunur (56). Mekanizması tam net olmamakla birlikte, sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) aracılığıyla glukozun proksimal tübüler reabsorpsiyonunun

artmasından kaynaklandığını düşünen çalışmalar vardır (57, 58). Bu durumda özellikle sodyum klorür olmak üzere çözülmüş haldeki maddelerin makula densaya distal iletimi azalır. Sonucunda, glomerüler perfüzyon düşer. Tübüloglomerüler feedback azalınca glomerüler perfüzyonun artırılması için afferent arteriyol genişler, efferent arteriyol ise anjiotensin II aracılığıyla vazokonstriksiyona uğrar. Neticede yüksek intraglomerüler basınç ve glomerüler hiperfiltrasyon sağlanmış olur (56, 58). Bu değişiklikler endotel fonksiyonlarında bozulma ve protein atılımında artışa yol açar. Glomerüloskleroz ve fibrozis ile ilişkili sitokinlerin salınımı artar (59).

Aşkar DM tablosu oturduktan sonra böbrek fonksiyonlarının azalmadığı uzun ve sessiz bir dönem görülmektedir. Bu dönemde böbrek, biyopsi ile histopatolojik olarak incelenecek olursa glomerüler bazal membran kalınlaşması ve mezengiumda matriks artışı gibi bulgular olabilir. Yapısal değişiklikler vardır ancak proteinüri henüz beklenmez (60).

Diyabetik böbrek hastalığının klasik prezantasyonunun en erken klinik bulgusu mikroalbuminüridir. Henüz filtrasyon fonksiyonları kaybolmamıştır. Tip 1 DM'li hastalarda genelde tanıdan en az 5 sene sonra başlarken, tip 2 DM'li hastalarda hastalığın sessiz ve asemptomatik seyri olabileceğinden tanı anında görülebilir. Tarama sıklığı buna göre kararlaştırılmıştır (61).

Klasik fenotipe aşkar nefropati döneminde kapiller lümen çapında artış ve glomerüloskleroz başlamaktadır. Genellikle yüksek kan basınçları görülmektedir. GFR normal ya da azalmış olabilir. Bu döneme retinopati, nöropati, kardiyovasküler hastalıklar eşlik edebilir (62).

Mevcut medikal tedavilere rağmen DM, kronik böbrek hastalığının en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu hastalarda tanı ve tedavi anlamında daha iyi sonuçlar alabilmek adına klinik pratiğin iyileşmesine ihtiyaç vardır. Yeni biyobelirteçlerin bulunmasına, klinik deneylerin sayısının artırılmasına, hastalığın mekanizmalarını (glomerüler hiperfiltrasyon, inflamasyon ve fibrozis) hedef alan terapötik ajanların geliştirilmesine ihtiyaç vardır (54).

2.2.3. Diyabetik Böbrek Hastalığının Evreleri

Diyabetik böbrek hastalığının en önemli neticesi son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesidir. Bu hastaların evrelemesinin non-diyabetik kronik böbrek hastalığı tanılı hastalar gibi yapılması önerilir.

Sınıflama eGFR değerlerine göre aşağıdaki gibidir (63):

- Evre 1: eGFR ≥ 90 mL/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarının varlığıdır.
- Evre 2: eGFR 60-89 mL/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarının varlığıdır.
- Evre 3a: eGFR 45-59 mL/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarının varlığıdır.
- Evre 3b: eGFR 30-44 mL/dk/1.73 m² ise neredeyse ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarının varlığıdır.
- Evre 4: eGFR 15-29 mL/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarının varlığıdır.
- Evre 5: eGFR < 15 mL/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem kronik böbrek hasarı söz konusudur.

Hastaların albüminüri düzeylerine göre evrelendirilmesi ise şöyledir:

- A1: < 30 mg/24 saat ise normal ya da hafif artmış albümin atılımıdır.
- A2: 30-299 mg/24 saat ise orta derecede artmış albümin atılımıdır.
- A3: ≥ 300 mg/24 saat ise ileri derece artmış albümin atılımıdır.

Tablo 3. Albüminüri ve eGFR kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu (52)

				Kalıcı Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal veya Hafifçe Artmış	Orta Derecede Artmış	Şiddetli Artmış
				<30 mg/g	30–300 mg/g	>300 mg/g
GFR Kategorileri (ml/dk/1.73 m ²)	G1	Normal veya Yüksek	≥90			
	G2	Hafifçe Azalmış	60–89			
	G3a	Hafif-orta Derecede Azalmış	45–59			
	G3b	Orta-şiddetli Derecede Azalmış	30–44			
	G4	Şiddetli Azalmış	15–29			
	G5	Böbrek Yetmezliği	<15			

Yeşil: düşük risk (böbrek hastalığına dair başka belirteç ya da kronik böbrek hastalığı yoksa); Sarı: orta derecede risk; Turuncu: yüksek risk; Kırmızı: çok yüksek risk.

2.2.4. Klinik

Hastaların çoğu tanı anında asemptomatiktir. Rutin taramalar esnasında saptanılabılır. Böbrek hasarı ilerlediğinde, böbrek fonksiyonlarını yerine getiremez olur ve üremik toksinlerin birikimleri gözlenebilir. Üremik toksinlerin birikimine bağlı vücutta kompleks yanıtlar oluşabilir. Üremik retansiyonun son ürünleri vücutta neredeyse her sistemi ve organı etkileyebilir.

Kronik böbrek hasarı kognitif hasar riskini %65 artırır. Anoreksi, kusma, tat alma duyusunda bozulma görülebilir. Kas krampları görülebilir. İdrar çıkışında değişiklik olur. Hastalar poliüri, oligüri, noktüri şikayetleriyle başvurabilir. Renal sodyum retansiyonuna bağlı periferik ödem görülebilir. Glomerüller kapiller duvar hasarına bağlı hematüri görülebilir. Tübül hasarına bağlı olarak tipik olarak günde 2 gramı geçmeyen proteinüri beklenir. Glomerül hasarının ciddiyetine bağlı olarak nefrotik düzeyde proteinüri de nadir de olsa görülebilir (64).

2.2.5. Korunma ve Tedavi

Diyabetik böbrek hastalığından korunmanın temel taşlarını hiperglisemi kontrolünün sağlanması, kan basıncının ve dislipidemisinin kontrol altına alınması ve diyet oluşturmaktadır.

Yaşam tarzı değişikliği olarak sağlıklı bir diyet programı, fiziksel aktivitenin düzene sokulması, sigaradan kaçınılması ve kilo kontrolü önerilir (65).

HbA1c hedefi %7'nin altında olmalıdır. Bazı antihiperglisemik ilaçların böbrek üzerinde doğrudan etkileri olduğu bilinir. Örneğin, SGLT-2 inhibitörleri renal tübüler glukoz geri emilimini azaltır. Bu yolla sistemik kan basıncını, intraglomerüler basıncı, albüminüriyi ve eGFR kaybını azaltır (66, 67).

Renal koruma için kanıtı olan bir başka antihiperglisemik tedavi glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleridir (GLP-1 RA). Albüminüriyi, kardiyovasküler olayları ve kronik böbrek hastalığı progresyonunu azalttığı bilinir (68).

Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı gelişiminde ve ilerlemesinde kuvvetli bir risk faktörüdür. Kan basıncının <130/80 mmHg tutulmasının böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) diyabetik nefropatide hipertansiyon tedavisinin temelini oluşturur ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyişi azaltır (69).

Kan basıncı normal seyreden ve albüminürisi olmayan diyabetik böbrek hastalarında bu ilaçların kullanımı önerilmemektedir (65).

Diyabetik böbrek hastalığında lipid düşürücü tedavi önemlidir. Diyaliz hastalarında etkinliği kanıtlanmasa da, ilk diyalizinden önce hiperlipidemi için ilaç kullanan hastalarda tedaviye devam edilmesi önerilir (1).

2.3. NON-ALBÜMİNÜRİK DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI

2.3.1. Tanımı ve Prevalansı

NADBH, DM'li hastalarda, kronik böbrek hasarının diğer nedenleri ekarte edildikten sonra, albüminüri olmaksızın eGFR'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olmasıdır.

NADBH kavramı, 1992 senesinde Lane ve arkadaşlarının, 8 tip 1 DM'li kadında azalmış böbrek fonksiyonlarına ve yapısal renal değişikliklere albüminürinin eşlik etmediğini tespit etmesiyle tartışılmaya başlanmıştır (70). Tsalamandris 1994'te özellikle albüminüri olmaksızın renal fonksiyon kaybının varlığını ve bu durumun diyabet tipinden bağımsız olduğunu bildirmiştir (71). Geçtiğimiz yirmi yıllık süreçte albüminüri insidansı azalmasına rağmen eGFR düşüşü ile takip edilen DM'li hasta insidansının arttığı bilinmektedir. Kume ve arkadaşları bu durumu Japonya'dan 1996, 2001, 2004 ve 2006 kohort verileriyle bildirmiştir (72).

Güncel literatürde tüm diyabetik böbrek hastalıklarının yaklaşık %20-40'ını non-albümünirik fenotipin oluşturduğunu bildiren yayınlar vardır (73).

2.3.2. NADBH'nin Mekanizmaları

NADBH'nin gelişme mekanizmaları henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Olası mekanizmalardan birkaçı şunlardır:

1- Albüminürik hastalarda görülen tipik glomerüloskleroza kıyasla, böbrek içi arteriosklerozda daha ciddi artış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Buna göre intrarenal vasküler hasardaki artış NADBH'da eGFR düşüşünü açıklayabilir (74). Bazı çalışmalarda NADBH'li hastaların yaş ortalaması diğer diyabetli hastalardan yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda daha düşük HbA1c ve ortalama kan basıncına sahip oldukları gösterilmiştir. Histopatolojik özelliklerle birlikte değerlendirildiğinde NADBH'deki böbrek bozukluğunun esas olarak hiperglisemi ve mikroanjyopatiden kaynaklanmayabileceği, yaşlanma, arterioskleroz ve makroanjyopatiden de kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmüştür. Yani klasik diyabetik nefropatinin aksine NADBH, diyabetin mikrovasküler değil, makrovasküler bir komplikasyonu olabilir (75).

2- Diyabetli hastaların akut böbrek hasarına daha yatkın olduğu bilinir. NADBH'da kronik böbrek hastalığının başlangıcı bir akut böbrek hasarı olabilir. Protein düzeyinde tübüler ekspresyonlarda artış olmasının akut böbrek hasarının kronik böbrek hastalığına geçişle ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır (76).

3- Nefropatinin klasik prezantasyonundaki albüminüri komponentinin kullanılan ilaçlarla ortadan kaldırılmasından kaynaklanıyor olabilir. Burada söz konusu olan tedaviler renoprotektif ajanlardır. Renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) inhibitörleri, dislipidemik ajanlar, SGLT-2 inhibitörleri üriner albüminüriyi azaltıyor olabilir (77-79).

4- NADBH, diyabetik böbrek hastalığının erken bir evresi olabilir. Çalışmalarda NADBH'li hastalarda diyabet süresinin daha kısa olduğu ve retinopatinin daha az eşlik ettiği gösterilmiştir. Diyabet süresi arttıkça normoalbüminürik böbrek hastalığının görülme sıklığının azaldığını gösteren çalışmalar vardır (80).

5- Genetik çeşitliliğin NADBH gelişiminde etkisi söz konusu olabilir. Non-hispanik beyazların diğer ırklara göre non-proteinürik diyabetik böbrek hastalığı için daha yatkın olduğu öne sürülmüştür (81). Bir çalışmada, diyabetik böbrek hastalığına proteinürinin eşlik etmeyişi, protein kinaz C-beta genindeki polimorfizm ile ilişkilendirilmiştir (82).

Bu olası mekanizmalar haricinde, östrojenin etkisi, kolesterol embolisi, hipertansif nefrosklerozis vb. etiyolojiden sorumlu tutulabilecek diğer patofizyolojik süreçlerdir (73).

2.3.3. NADBH'nin Klinik Özellikleri

NADBH ile klasik tip diyabetik nefropati kıyaslandığında, NADBH için daha ileri yaş, kadın cinsiyet, daha kısa süre DM tanısına sahip olma, daha düşük HbA1c seviyeleri, daha düşük kan basıncı ortalamaları gösterilmiştir. Bu hastalarda diyabetik retinopatiye daha az rastlandığı, RAAS inhibitörü kullanımının daha az olduğu görülmüştür (73).

NADBH özellikle 60-79 yaş arasındaki kişilerde yaygındır. İleri yaş ile sıklığının artmasının eGFR'nin yaşa bağlı fizyolojik düşüşünden dolayı olabileceği tartışıldığı gibi olası diğer nedenler de gözden geçirilmelidir (83).

NADBH'li hastalar daha iyi bir metabolik profile sahiptir. Yapılan çalışmalarda bu hastaların daha düşük HbA1c, trigliserid, total kolesterol seviyesi ve vücut kitle indeksine sahip olduğu gösterilmiştir (84, 85).

2.3.4. NADBH'nin Histopatolojik Özellikleri

Non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığında çeşitli histolojik bulgular vardır. Tip 1 ve tip 2 DM'li hastaların böbrek biyopsisi yapılarak incelendiği çalışmalarda böbrekteki ilk değişikliklerin glomerüler skleroz, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve arteriosklerozis olduğu gösterilmiştir (86, 87). Buna karşılık, tip 1 DM'li normoalbuminürik hastalardan alınan biyopsi örneklerinin incelendiği bir başka çalışmada, eGFR'si düşük hastaların, normal olanlara kıyasla glomerüler bazal membran kalınlığının ve mezengium genişlemesinin arttığı bildirilmiştir (88). Tip 2 DM'li hastalarda da benzer bulgular rapor edilmiştir. İleri derece diffüz ve nodüler lezyonların yanı sıra tübülointerstisyel ve vasküler lezyonlar saptanmıştır (87).

Histopatolojik böbrek değişikliği olan bu hasta grubunda albuminüri görülmeişinin mekanizması net olmasa da bu neticeler non-albüminürik diyabetli hastalarda bile eGFR ile böbreğin patolojik yapısı arasında bir ilişki olduğunu düşündürür (7).

2.3.5. NADBH'den Korunma ve Tedavi

Non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığından korunma ve tedavi ana hatlarıyla klasik tip diyabetik nefropatiyle aynıdır. Bu hasta grubunda RAAS inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili yeterli kanıt yoktur. Bu ilaçlar, kan basıncını kontrol altında tutarak kronik böbrek hastalığına gidişi azaltabilir (28). SGLT-2 inhibitörlerinden empagliflozinin araştırıldığı, diyabetli ve diyabetli olmayan hastaları içeren geniş kapsamlı bir çalışmada, düşük eGFR (20-45 ml/dk/1.73 m²) düzeyine sahip normoalbuminürik hastalar incelenmiştir (89).

SGLT-2 inhibitörleri hastada albüminüri olmasından bağımsız olarak kronik böbrek hastalığına gidiş riskini azaltır. Bu nedenle hem albüminürik hem de non-albüminürik hasta grubunda kullanımı önerilir (90).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 22.11.2023 tarihli ve E-20478486-050.04.04-673515 sayılı izni ile yapılmıştır.

3.2 Hasta Seçimi ve Materyalleri

Çalışmamıza 23.11.2023 ve 01.11.2024 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğine peş peşe başvuran diyabetli hastalar dahil edildi. Tip 2 DM'li ve hastalık süresi 5 yılı geçmiş Tip 1 DM'li hastalar çalışmaya davet edildi. Hastalara çalışma hakkında sözel bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü olur formu verildi, okumaları için yeterli zaman tanındı ve çalışmaya katılmayı kabul edip formu imzalayan hastalar çalışmaya alındı.

Renal replasman tedavisi alan son dönem böbrek hastalığı olan hastalar, nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar, proteinüriye neden olabilecek nefritik sendromlar, bazal membran sendromu, glomerüler vasküler sendromlar, infeksiyöz ilişkili durumlar ve hastalık süresi 5 seneyi geçmemiş tip 1 DM'li hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamıza katılan hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Sigara ve alkol kullanımı sorgulandı. Diyabetin tipi, diyabet hastalığının süresi, aldığı tedaviler, bilinen ek hastalıklar ve aldığı tedaviler, diyabetin komplikasyonları sorgulandı. Boy, kilo, bel çevresi, kan basıncı ve nabız değeri ölçülerek kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Metabolik sendrom varlığı değerlendirildi. Poliklinik ve/veya servis dosyalarından hemogram, üre, kreatinin, eGFR, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserit, HbA1C ve 24 saatlik idrarda volüm, kreatinin, albümin, protein, sodyum, kalsiyum,

potasyum, magnezyum parametreleri alındı. Elde edilen tüm veriler oluşturulmuş olgu rapor formlarına her hasta için ayrı ayrı işlendi.

Çalışmamıza 59 tip 1 DM, 962 tip 2 DM olmak üzere toplam 1021 hasta dahil edildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Değerler ortanca ve yüzdeler dilim olarak belirtildi. Sosyodemografik ve tanısal değişkenler sayısal ve yüzde değerleri ile gösterildi. Sayısal parametrelerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile sınılandı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), normal dağılım göstermeyenler ortanca ve %95 confidence interval ile ifade edildi. Grupların karşılaştırmalarında kategorik veriler için Ki kare veya Fisher exact testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında ikili gruplarda Mann Whitney U testi, ikiden fazla olan gruplarda Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmalar için Dunn analizi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında t-testi ve one way ANOVA kullanıldı. Post hoc analizler Tukey testi ile yapıldı.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc® Statistical Software version 20.216 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

4.1 Verilerin Analizi

Çalışmamıza yukarıda belirtilen dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak yaşı 18'den büyük peş peşe gelen 1021 hasta dahil edildi. Hastaların 59'u (%5.8) tip 1 DM, 962'si (%94.2) tip 2 DM tanılıydı. Hastaların 585'i (%57.3) kadın, 436'sı (%42.7) erkekti.

Yaş ortalaması 57.7 ± 12.39 yıl (yaş aralığı 18-89 yıl) olup kadınların yaş ortalaması 58.24 ± 11.79 yıl (yaş aralığı 18-87 yıl), erkeklerin yaş ortalaması 57.08 ± 12.84 yıl (yaş aralığı 19-89 yıl) olarak saptandı.

Hastaların demografik ve klinik verilerinin dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Tüm hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerleri

		Tüm hastalar n=1021	Tip 2 DM n=962	Tip 1 DM n=59
Yaş (yıl)		57.7±12.39	59.13±10.94	34.31±11.16
Cinsiyet n (%)	Kadın	585 (57.3)	556 (57.8)	29 (49.2)
	Erkek	436 (42.7)	406 (42.2)	30 (50.8)
Sigara n (%)	Var	305 (29.9)	284 (29.5)	21 (35.6)
	Yok	716 (70.1)	678 (70.5)	38 (64.4)
VKİ (kg/metrekare)		29.82±6.26	30.13±6.23	24.69±4.17
Bel (santimetre)		102.32±14.44	103.2±14.02	87.6±13.48
Sistolik kan basıncı (mmHg)		130±18.32	130.81±18.26	116.76±13.76
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		78.07±10.5	78.37±10.55	73.27±8.26
DM süresi (yıl)		11.53±8.82	11.27±8.76	15.71±8.83
HT		569 (55.7)	563 (58.5)	6 (10.2)
HT süresi (yıl)		7.95±8.81	8.2±8.83	1.4±4.86
Metabolik sendrom		685 (67.1)	677 (70.4)	8 (13.6)

Hiperlipidemi		498 (48.8)	481 (50)	17 (28.8)
KVH		210 (20.6)	208 (21.6)	2 (3.4)
SVO öyküsü		26 (2.5)	26 (2.7)	0 (0)
PAH		17 (1.7)	16 (1.7)	1 (1.7)
Diyabetik nöropati	Var	172 (16.8)	157 (16.3)	15 (25.4)
	Yok	737 (72.2)	697 (72.5)	40 (67.8)
	Bilinmiyor	112 (11)	108 (11.2)	4 (6.8)
Diyabetik retinopati	Var	119 (11.7)	107 (11.1)	12 (20.3)
	Yok	776 (76)	733 (76.2)	43 (72.9)
	Bilinmiyor	126 (12.3)	122 (12.7)	4 (6.8)
Hepatosteatoz	Var	298 (29.2)	291 (30.2)	7 (11.9)
	Yok	484 (47.4)	436 (45.3)	48 (81.4)
	Bilinmiyor	239 (23.4)	235 (24.4)	4 (6.8)
DBH		177 (17.3)	177 (18.4)	0 (0)
NADBH		82 (8.03)	82 (8.5)	0 (0)
Açlık plazma glukoza (74-106 mg/dL)		174.84±84.89	171.2±79.7	232.97±132.83
HbA1c (%4-6)		8.59±2.19	8.54±2.18	9.36±2.19
Kreatinin (0.51-0.95 mg/dL)		0.87±0.43	0.88±0.44	0.69±0.16
eGFR		88.05±26.97	86.23±26.38	117.6±17.86
KVH: Kardiyovasküler hastalık DBH: Diyabetik böbrek hastalığı NADBH: Non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığı PAH: Periferik arter hastalığı SVO: Serebrovasküler olay VKİ: Vücut kitle indeksi				

Diyabetik böbrek hastalarının albüminürik ve non-albüminürik olarak kategorize edilip sıklığının ve özelliklerinin saptanmasını amaçlayan çalışmamızda hastalar eGFR ve albüminüri değerlerine göre gruplara ayrıldı. Tip 1 DM'li tüm hastaların eGFR değeri 60 mL/dk/1.73 m²'in üzerinde saptandı. Tip 1 DM'li ve non-albüminürik kronik böbrek hastalığı olan hasta saptanmadığından bundan sonraki analizlere tip 1 DM'liler dahil edilmedi.

Çalışmada, üriner albümin atılımı non-albüminüri (<30 mg/gün), mikroalbüminüri (30-299 mg/gün) ve makroalbüminüri (≥ 300 mg/gün) olarak kategorize edildi. Azalmış eGFR değeri <60 ml/dk/1.73 m² olarak tanımlandı. Üriner albümin atılımı ve eGFR kullanılarak tüm hastalar dört gruba ayrıldı: non-albüminürik ve eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m², albüminürik ve eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m², non-albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m², albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m². Hastaların 622'si (%64.7) eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² ve non-albüminürik, 163'ü (%16.9) eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² ve albüminürik, 82'si (%8.5) eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² ve non-albüminürik, 95'i (%9.9) eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² ve albüminürik saptandı.

Tablo 5. Tip 2 DM'lilerin eGFR ve albüminüriye göre sayısal analizi

	Non- albüminürik ve eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m ²	Albüminürik ve eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m ²	Non- albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m ²	Albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m ²	Toplam
Sayı n (%)	622 (64.7)	163 (16.9)	82 (8.5)	95 (9.9)	962

Non-albüminürik ve eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olan ve non-albüminürik eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan iki grupta hastaların ağırlıklı olarak kadın olduğu görüldü (sırasıyla %61.4 ve %61). Cinsiyet bakımından dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Hastalar aldığı tedavi açısından incelendiğinde insülin ve insülin dışı antihiperglisemik tedavileri kombine olarak en sık kullananların albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan grup olduğu saptandı (**Tablo 6**). Gruplar arasında alınan tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p = 0.019$). eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan albüminürik ve non-albüminürik iki grupta metabolik sendrom görülme yüzdesi eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olan diğer iki gruptan yüksek saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan iki grupta metabolik sendrom, diğer iki gruptan daha yüksekti. Eşlik eden hipertansiyon, diyabetik retinopati ve periferik arter hastalığı en sık albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan gruptaydı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p = 0.017$). HT ve diyabetik retinopati, eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan albüminürik ve non-albüminürik gruplarda daha yüksek saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). PAH için ise dört grup birbiriyle anlamlı olarak farklıydı. Eşlik eden kardiyovasküler hastalık ise en sık non-albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan grupta saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (**Tablo 6**).

Kronik böbrek hastalığı ile izlenen iki gruptaki hastaların diğerlerine kıyasla daha yaşlı olduğu, daha uzun süredir DM ve HT tanıları olduğu görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) (**Tablo 7**).

eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olan iki gruptaki hastalar daha düşük bel çevresi ölçümleri ve daha düşük sistolik kan basıncı değerleriyle ilişkili saptandı. eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olan albüminürik ve non-albüminürik iki grup, eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan albüminürik ve non-albüminürik iki grupta kıyaslandığında arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p = 0.020$ ve $p = 0.004$) (**Tablo 7**).

Hastalar laboratuvar değerlerine göre analiz edildiğinde açlık plazma glukozu, HbA1c ve lipid profilleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kronik böbrek hastalığı olan iki grupta hemoglobin ortalaması beklendiği üzere anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$) (**Tablo 8**).



Tablo 6. eGFR ve albüminüriye göre kategorize edilen hastaların klinik verileri

		Non-albüminürik ve eGFR \geq 60 ml/dk/1.73 m2 n=622	Albüminürik ve eGFR \geq 60 ml/dk/1.73 m2 n=163	Non-albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m2 n=82	Albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m2 n=95	p değeri
Cinsiyet	Kadın	382 (61.4)	70 (42.9)	50 (61)	54 (56.8)	<0.001
	Erkek	240 (38.6)	93 (57.1)	32 (39)	41 (43.2)	
Sigara kullanımı	Var	179 (28.8)	103 (63.2)	16 (19.5)	29 (30.5)	0.039
	Yok	443 (71.2)	60 (36.8)	66 (80.5)	66 (69.5)	
Aldığı tedavi	Tedavi almıyor	44 (7.1)	5 (3.1)	2 (2.4)	8 (8.4)	0.019
	Sadece İDT	307 (49.4)	80 (49.1)	42 (51.2)	31 (32.6)	
	Sadece insülin	45 (7.2)	14 (8.6)	6 (7.3)	15 (15.8)	
	İnsülin + İDT	226 (36.3)	64 (39.3)	32 (39)	41 (43.2)	
Metabolik sendrom	Var	415 (66.7)	110 (67.5)	71 (86.6)	81 (85.3)	<0.001
	Yok	207 (33.3)	53 (32.5)	11 (13.4)	14 (14.7)	
Hipertansiyon	Var	302 (48.6)	106 (65)	70 (85.4)	85 (89.5)	<0.001
	Yok	320 (51.4)	57 (35)	12 (14.6)	10 (10.5)	
Kardiyovasküler hastalık	Var	108 (17.4)	39 (23.9)	34 (41.5)	27 (28.4)	<0.001
	Yok	514 (82.6)	124 (76.1)	48 (58.5)	68 (71.6)	

SVO öyküsü	Var	14 (2.3)	5 (3.1)	5 (6.1)	2 (2.1)	0.232
	Yok	608 (97.7)	158 (96.9)	77 (93.9)	93 (97.9)	
Diyabetik nöropati	Var	90 (14.5)	33 (20.2)	15 (18.3)	19 (20)	0.445
	Yok	460 (74)	116 (71.2)	57 (69.5)	64 (67.4)	
	Bilinmiyor	72 (11.6)	14 (8.6)	10 (12.2)	12 (12.6)	
Diyabetik retinopati	Var	46 (7.4)	23 (14.1)	14 (17.1)	24 (25.3)	<0.001
	Yok	498 (80.1)	124 (76.1)	56 (68.3)	55 (57.9)	
	Bilinmiyor	78 (12.5)	16 (9.8)	12 (14.6)	16 (16.8)	
Periferik arter hastalığı	Var	6 (1)	4 (2.5)	1 (1.2)	5 (5.3)	0.017
	Yok	616 (99)	159 (97.5)	81 (98.8)	90 (94.7)	
Hiperlipidemi	Var	309 (49.7)	88 (54)	42 (51.2)	42 (44.2)	0.496
	Yok	313 (50.3)	75 (46)	40 (48.8)	53 (55.8)	
Hepatosteatoz	Var	178 (28.6)	51 (31.3)	33 (40.2)	29 (30.5)	0.280
	Yok	287 (46.1)	79 (48.5)	28 (34.1)	42 (44.2)	
	Bilinmiyor	157 (25.2)	33 (20.2)	21 (25.6)	24 (25.3)	
eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı İDT: İnsülin dışı antihiperglisemik ilaç tedavisi SVO: Serebrovasküler olay						

Tablo 7. Albüminüri ve eGFR'ye göre kategorize edilen hastaların yaş, DM ve HT süresi, fizik muayene verileri

	Non- albüminürik ve GFR \geq 60 ml/dk/1.73 m2 n=622	Albüminürik ve GFR \geq 60 ml/dk/1.73 m2 n=163	Non- albüminürik ve GFR < 60 ml/dk/1.73 m2 n=82	Albüminürik ve GFR < 60 ml/dk/1.73 m2 n=95	p değeri
Yaş (yıl)	57.49 \pm 10.37	56.88 \pm 11.41	69.34 \pm 8.32	64.95 \pm 8.86	<0.001
DM süresi (yıl)	10.31 \pm 8.27	10.36 \pm 7.92	15.5 \pm 10.62	15.45 \pm 9.28	<0.001
HT süresi (yıl)	6.74 \pm 8.1	7.91 \pm 7.9	12.7 \pm 9.9	12.6 \pm 10.3	<0.001
VKI (kg/m2)	29.95 \pm 6.12	30.1 \pm 6.44	30.79 \pm 5.63	30.85 \pm 7.06	0.438
Bel çevresi (cm)	102.28 \pm 13.74	103.74 \pm 14.62	105.61 \pm 12.46	106.24 \pm 15.48	0.02
Sistolik kan basıncı (mmHg)	129.37 \pm 16.73	131.8 \pm 20.5	134.8 \pm 20.09	135.07 \pm 20.93	0.004
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	78.33 \pm 10.16	79.64 \pm 11.28	77.82 \pm 10.71	76.89 \pm 11.53	0.216
Nabız (atım/dk)	76.6 \pm 10.81	78.39 \pm 10.37	76.43 \pm 9.63	78.98 \pm 10.2	0.072

Tablo 8. Albüminüri ve GFR'ye göre kategorize edilen hastaların laboratuvar verileri

	Non- albüminürik ve GFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m2 n=622	Albüminürik ve GFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m2 n=163	Non- albüminürik ve GFR < 60 ml/dk/1.73 m2 n=82	Albüminürik ve GFR < 60 ml/dk/1.73 m2 n=95	p değeri
APG (74-100 mg/dL)	170.5±78.05	177.28±79.6	167.51±95.3	168.92±77.23	0.744
HbA1c	8.53±2.19	8.62±2.23	8.58±2.15	8.48±2.03	0.953
Kreatinin (0.51-0.95 mg/dL)	0.71±0.17	0.81±0.2	1.34±0.31	1.77±0.71	<0.001
Üre (17-43 mg/dL)	31.16±12.5	34.63±12.45	53.22±19.09	67.7±31.27	<0.001
GFR	97.49±15.66	92.08±17.37	45.19±10.24	37.91±12.58	<0.001
Hemoglobin (11.7-15.5 g/dL)	13.7±1.68	13.66±2.13	12.35±1.56	12.24±2.08	<0.001
Total kolesterol (0-200mg/dL)	205.7±49.9	202.78±54.06	195.32±43.99	205.46±53.31	0.360
LDL-K (0-130 mg/dL)	121.01±47.58	118.35±39.49	113.36±34.75	116.3±41.2	0.424
HDL-K (40-60 mg/dL)	52.47±12.52	48.52±11.31	50.84±14.06	53.01±16.23	0.004
Trigliserid (0-150 mg/dL)	186.11±146.26	201.02±141.07	169.53±83.78	195.39±111.182	0.354
24 saatlik idrarda albümin (mg/gün)	15.44±98.04	268.01±474.78	10.59±8.59	593.39±722.6	<0.001

One way Anova testi kullanılmıştır.

Çalışmada diyabetik böbrek hastalığı olan toplam 177 hasta, albüminüri değerine göre 2 gruba ayrıldı. Buna göre 24 saatlik idrarda albümin atılımı 30 mg/gün'den az olan hastalar non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığı (NADBH) ve 30 mg/gün'den yüksek olan hastalar albüminürik diyabetik böbrek hastalığı (ADBH) olarak isimlendirildi. Kronik böbrek hastalığı olan hastaların 82'si (%46.3) NADBH iken, 95'i (%53.7) ADBH idi. Bu neticeye göre kliniğimizdeki değerlendirmelerde diyabete bağlı böbrek hastalığı olanların neredeyse yarısı albüminürik değildi.

Hasta gruplarına ait verilerin analizi Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. NADBH ve ADBH hastalarının cinsiyet, yaş, sigara, alkol, diyabet süresi ve diyabet tedavisi çeşitleri açısından analizi

		NADBH	ADBH	p değeri
Cinsiyet n (%)	Kadın	50 (61)	54 (56.8)	0.577
	Erkek	32 (39)	41 (43.2)	
Yaş		69.34 ± 8.32	64.95 ± 8.86	0.001
Sigara kullanımı		16 (19.5)	29 (30.5)	0.093
Alkol tüketimi		2 (2.4)	4 (4.2)	0.516
Diyabet süresi (yıl)		15.5 ±10.62	15.45±9.28	0.971
Aldığı tedavi	Tedavi almıyor	2 (2.4)	8 (8.4)	0.025
	Yalnızca İDT	42 (51.2)	31 (32.6)	
	Yalnızca insülin	6 (7.3)	15 (15.8)	
	İnsülin + İDT	32 (39)	41 (43.2)	
İDT: İnsülin dışı antihiperglisemik ilaç tedavisi				

Albüminürik diyabetik böbrek hastalığı olan kişilerle non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığı olan kişiler arasında cinsiyetlere göre dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.577$). NADBH grubunun yaş ortalaması 69.34 ± 8.32 iken, ADBH grubunun 64.95 ± 8.86 saptandı. Non-albüminürik olan diyabetliler albüminürik olanlardan daha yaşlıydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$). Hasta grupları arasında sigara ve alkol tüketimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. NADBH grubunun diyabet süresi 15.5 ± 10.62 yıl ile daha uzun saptandı ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.971$).

Hasta grupları arasında diyabet tedavileri karşılaştırıldı. NADBH grubunda en sık karşılaşılan tedavi çeşidi insülin dışı anti hiperglisemik ilaç tedavileri olurken ADBH grubunda en sık tedavi yönteminin insülin ve oral antidiyabetik ilaç kombinasyonu olduğu görüldü. Tedavi çeşitleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.025$).

Hastalar komorbiditeler ve diyabetin komplikasyonları açısından karşılaştırıldı. Buna göre, tüm hastalarda en sık eşlik eden hastalığın hipertansiyon olduğu görüldü. HT, albüminürik diyabetik böbrek hastalığına %89.5 non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığına %85.4 oranında eşlik etmekteydi. Hasta grupları arasında HT sıklığı ve süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.409$ ve $p=0.919$).

Diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları incelendiğinde ise hastalarda en sık kardiyovasküler hastalık saptandı. KVH açısından risk iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Mikrovasküler komplikasyonlar açısından da iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Non-albüminürik hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde nöropati retinopatiden daha sık görülürken, albüminürik hastalarda ise retinopatinin nöropatiden daha sık görüldüğü saptandı.

Hepatosteatoz açısından değerlendirildiğinde ise hastalık NADBH grubunda daha yaygın saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.314$).

NADBH ve ADBH gruplarına ait komorbiditelerin ve diyabet komplikasyonlarının analizi Tablo 10'dadır.

Tablo 10. NADBH ve ADBH hastalarında komorbiditelerin ve DM komplikasyonlarının karşılaştırılması

		NADBH n=82	ADBH n=95	p değeri
Metabolik sendrom		71 (86.6)	81 (85.3)	0.801
Hipertansiyon		70 (85.4)	85 (89.5)	0.409
Hipertansiyon süresi (yıl)		12.79±9.94	12.62±10.32	0.919
KVH		34 (41.5)	27 (28.4)	0.069
SVO öyküsü		5 (6.1)	2 (2.1)	0.252
Periferik arter hastalığı		1 (1.2)	5 (5.3)	0.218
Diyabetik nöropati	Var	15 (18.3)	19 (20)	0.950
	Yok	57 (69.5)	64 (67.4)	
	Bilinmiyor	10 (12.2)	12 (12.6)	
Diyabetik retinopati	Var	14 (17.1)	24 (25.3)	0.322
	Yok	56 (68.3)	55 (57.9)	
	Bilinmiyor	12 (14.6)	16 (16.8)	
Hepatosteatoz	Var	33 (40.2)	29 (30.5)	0.314
	Yok	28 (34.1)	42 (44.2)	
	Bilinmiyor	21 (25.6)	24 (25.3)	

Hastalar aldığı tedaviler açısından karşılaştırıldığında NADBH grubunda metformin, ARB, diüretik ve antiagregan/antikoagülan kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, ADBH grubunda ise ACE inhibitörü ve Ca kanal blokörü kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (**Tablo 11**).

Tablo 11. NADBH ve ADBH hastalarının kullandığı tedavilerin karşılaştırılması

		NADBH n=82	ADBH n=95	p değeri
Metformin		34 (41.5)	24 (25.3)	0.022
DPP-4 inhibitörleri		54 (65.9)	52 (54.7)	0.132
Pioglitazon		1 (1.2)	3(3.2)	0.387
Empagliflozin		21 (25.6)	16 (16.8)	0.153
Dapagliflozin		5 (6.1)	6 (6.3)	0.952
GLP-1 agonistleri		0 (0)	1 (1.1)	1.000
Sulfonilüre		11 (13.4)	8 (8.4)	0.285
İnsülin tedavisi	Almıyor	43 (52.4)	39 (41.1)	0.078
	Sadece bazal	12 (14.6)	9 (9.5)	
	Bazal + bolus	27 (32.9)	47 (49.5)	
ACE inhibitörü		17 (20.7)	33 (34.7)	0.039
ARB		32 (39)	9 (9.5)	<0.001
Ca kanal blokörü		28 (34.1)	61 (64.2)	<0.001
Beta blokör		34 (42)	39 (41.1)	0.901
Diüretik		45 (54.9)	35 (36.8)	0.016
Alfa blokör		8 (9.8)	9 (9.5)	0.949
Antiagregan-antikoagülan		37 (45.1)	28 (29.5)	0.031
DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri GLP-1 agonisti: Glukogon benzeri peptid-1 agonisti Ca kanal blokörü: Kalsiyum kanal blokörü				

Hastaların fizik muayene bulguları kıyaslandığında VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fizik muayene verilerinin analizi Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. NADBH ve ADBH gruplarına ait fizik muayene verileri

	NADBH	ADBH	p değeri
VKİ (kg/metrekare)	30.79±5.63	30.85±7.06	0.949
Bel çevresi (santimetre)	105.6±12.46	106.24±15.48	0.767
Sistolik kan basıncı (mmHg)	134.8±20.09	135.07±20.93	0.931
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	77.82±10.71	76.89±11.53	0.583
Nabız (atım/dk)	76.43±9.63	78.98±10.23	0.091

Non-albüminürik ve albüminürik diyabetik böbrek hastalarının laboratuvar testleri analiz edildiğinde, ADBH grubunun, üre ve kreatinin değerinin NADBH grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Buna göre albüminüri saptanan hastaların ortalama olarak daha ileri seviye kronik böbrek hastalığına sahip olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

NADBH grubunun HbA1c ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.757$).

Gruplar arasında açlık plazma glukozu, ürik asit, hemoglobin değerinde ve lipid profilinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Laboratuvar verileri Tablo 13’te verilmiştir.

Tablo 13. NADBH ve ADBH hastalarının laboratuvar verileri

	NADBH	ADBH	p değeri
Açlık plazma glukozu (74-100 mg/dL)	167.5±95.3	168.9±77.2	0.914
HbA1c	8.58±2.15	8.48±2.03	0.757
Kreatinin (0.51-0.95 mg/dL)	1.34±0.3	1.77±0.71	<0.001
Üre (17-43 mg/dL)	53.2±19.09	67.7±31.27	<0.001
Ürik asit (3.5-7.2 mg/dL)	6.64±1.73	6.52±1.43	0.635
GFR	45.19±10.24	37.9±12.58	<0.001
Hemoglobin (11.7-15.5 g/dL)	12.35±1.56	12.24±2.08	0.694
Total kolesterol (0-200 mg/dL)	195.32±43.99	205.46±53.31	0.178
LDL kolesterol (0-130 mg/dL)	113.36±34.75	116.3±41.2	0.615
HDL kolesterol (40-60 mg/dL)	50.84±14.06	53.01±16.23	0.351
Trigliserid (0-150 mg/dL)	169.53±83.78	195.39±111.18	0.089
24 saatlik idrarda albümin (mg)	10.59±8.59	593.39±722.6	<0.001

V. TARTIŞMA

Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri diyabetik böbrek hastalığıdır. Dünya genelinde renal replasman tedavisi ya da renal transplantasyon gerektiren son dönem böbrek hastalığının en sık sebebi diyabettir. Diyabetik böbrek hastalığı albüminürik ya da non-albüminürik olabilir. NADBH, albüminüri olmaksızın (<30 mg/gün) eGFR'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olmasıdır (65). Literatürde birbiriyle çelişen veriler olması nedeniyle hastalığın klinik özellikleri ve risk faktörleri net olarak belirlenememiştir. Çalışmamızda non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığının sıklığını ve özelliklerini tespit etmek amaçlandı. Bu doğrultuda diyabetli hastaların klinik ve laboratuvar bulguları not edildi.

NHANES-III (National Health and Nutrition Examination Survey) araştırmasında 1988-1994 yılları arasında 33994 hasta incelenmiş ve NADBH sıklığı eGFR aralığı 30-60 ml/dk/1.73 m² olanlarda %47, eGFR<30 ml/dk/1.73 m² olanlarda %34 saptanmıştır (91). Laranjinha ve arkadaşları NADBH sıklığını %46.6 bulmuştur (9). Çin'de 2020 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada NADBH prevalansı %63.3 saptanmıştır (92). Shi ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde 31 çalışmaya ait veriler derlenmiş ve böbrek yetmezliği olan tip 2 DM'li hastalar arasında NADBH sıklığı %45.6 saptanmıştır. Tüm tip 2 DM'liler değerlendirildiğinde NADBH prevalansı %8.4 bulunmuştur. Yani diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerin yaklaşık yarısında albüminüri saptanmamaktadır (73). Çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığı olan 177 hastanın 82'si (%46.3) non-albüminüriktir. Tüm tip 2 DM'li hastalar değerlendirildiğinde NADBH oranı %8.5'tur. Bu oranlar literatürle benzerdir.

Literatürde, NADBH'nin ileri yaşla ilişkisi bulunmuştur (7, 73, 80, 92-94). Genelde 60-79 yaş arası hastalığı olarak karşımıza çıkar. Bu durum non-albüminürik böbrek hastalığının gelişmesinde yaşa bağlı vasküler değişikliklerin etkisini düşündürmekle beraber patofizyoloji henüz tartışmalıdır (83). Çalışmamızda da NADBH grubu 69.34 ± 8.32 yıl olarak saptandı. Bu grup albüminürik gruptan daha yaşlıydı ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**Tablo 9**).

NADBH'nin cinsiyetle ilişkisiyle ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. Kadın cinsiyetin risk faktörü olduğunu iddia eden çalışmalar vardır (9, 93, 95, 96). Penno ve arkadaşları, İtalya'da yaptıkları çok merkezli çalışmada NADBH'de kadın hastaların insidansını yaklaşık %65 olarak bildirir (78). Bunların aksine bazı çalışmalarda non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığında erkek cinsiyet daha yüksek oranda saptanmıştır (92, 97). Çalışmamızda NADBH grubunda kadın yüzdesi daha fazla olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Sigara ile NADBH arasındaki ilişkiye dair farklı veriler vardır. Sigara içenlerde sıklığının arttığını iddia eden çalışmalar olmakla beraber (98-100) içmeyenlerde daha sık bulunan çalışmalar da vardır (78). Çalışmamızda albüminürik diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde sigara kullanımı daha sık bulundu ancak gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Yokoyama ve arkadaşları evre 3-4 diyabetik böbrek hastalığı olan non-albüminürik hastaların daha yaşlı, kadın cinsiyet ağırlıklı ve diyabet sürelerinin daha uzun olduğunu saptamışlardır (79). An ve arkadaşları bundan farklı olarak non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığı olan popülasyonun diyabet süresini daha kısa bulmuştur (80). MacIsaac ve arkadaşları ise albüminürik ve non-albüminürik grupta diyabet süresi açısından farklılık saptamamıştır (99). Çalışma popülasyonunun heterojen olması ve çalışmaların farklı tasarımlarda yapılması aradaki farkların sebebi olabilir. Çalışmamızda da NADBH ve ABDH grupları arasında diyabet süresi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Komorbiditeler ve diyabetin komplikasyonları açısından incelendiğinde, araştırmamızda hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati açısından NADBH ve ADBH grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Jia ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında da çalışmamıza benzer olarak kardiyovasküler olay, stroke, periferik arter hastalığı ve diyabetik retinopati oranları arasında fark saptanmamıştır (92). MacIsaac ve arkadaşlarının çalışmasında da kardiyovasküler hastalık, SVO ve PAH açısından fark saptanmamıştır (99). Jayakumari ve arkadaşları iki grup

arasında kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık ve PAH'de fark bulmamasına rağmen non-albüminürik grupta retinopatinin daha az olduğunu göstermiştir (97).

Literatürdeki birçok çalışmada non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığında retinopatiye daha az rastlanılır (7, 73, 94, 97). Penno ve arkadaşlarının çalışmasında NADBH'li hastaların %76.5'unda diyabetik retinopati saptanmamıştır (78). Çalışmamızda ADBH'li hastalarda retinopati oranı %25.3 saptanırken, NADBH hastalarda bu oran %17.1 saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ancak her iki grupta da yaklaşık %15 hastanın oftalmolojik muayene neticeleri bilinmiyordu. Tüm hastaların tarama programlarına uygun göz muayenelerinin yapılabilirdiği bir projeksiyonda veriler değişebilir. Diyabetik nöropati ADBH grubunda %20 saptanırken NADBH grubunda %18.3 saptandı. Her iki grupta yaklaşık %12 hastanın nöropati tetkiki yapılmamıştı.

Çalışmamızdaki diyabetik böbrek hastalığı olan 177 hastanın yaş ortalaması ve diyabet süresi diğer çalışmalara göre yüksek saptandı. Bu durumun mikrovasküler komplikasyonların non-albüminürik grupta da albüminürik grup kadar yüksek çıkmasında katkısı olmuş olabilir.

Hastalar aldıkları tedavi açısından yalnızca insülin dışı anti-hiperglisemik tedavi alanlar, yalnızca insülin alanlar ve insülin dışı tedavi+insülin kombinasyonu olarak kategorize edildi. Çalışmamızda NADBH'li grubun en sık insülin dışı anti-hiperglisemik tedavi aldığı bulunurken (%51.2) ADBH'li grupta en sık insülin dışı tedavi+insülin kombinasyonu (%43.2) saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İnsülinin içinde bulunduğu bir tedavi planı olan hastaların oranı NADBH grubunda %46.3 iken, ADBH grubunda %79'du. Literatürde de ADBH grubunda ağırlıklı olarak insülin kullanan hastalar mevcuttur. Laranjinha ve arkadaşları insülin tedavisini ADBH grupta %51.3 saptarken, NADBH grubunda %30.9 saptamıştır. Diyabetik nefropatinin klasik prezentasyonunda albüminüri ile kötü glisemik kontrol ve yüksek HbA1c değerinin ilişkisi bilinir (101). Albüminüri gelişen hastalardaki

kötü glisemik tablonun neticesi olarak insülin kullanma yüzdeleri daha yüksek saptanmış olabilir.

Çalışmamızda hastaların kullandığı ilaçlar analiz edildiğinde NADBH grubunda metformin, ARB, diüretik, anti-agregan kullanımı anlamlı olarak yüksek bulunurken, ADBH grubunda ACE inhibitörü ve kalsiyum kanal blokerinin kullanımı anlamlı yüksek saptandı.

RAAS inhibitörlerinin NADBH ile ilişkisi tartışmalıdır. Literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalar RAAS inhibitörü kullanımının NADBH için risk faktörü olduğunu iddia eder (78, 93). Bazı çalışmalarda ise RAAS inhibitörleri tedavisine NADBH'de albüminürik gruptan daha az rastlanmaktadır (84, 85).

Afghahi ve arkadaşları, 94.446 hasta ile yaptıkları çalışmanın çok değişkenli analizinde RAAS inhibitörü kullanmanın NADBH için bağımsız risk faktörü olmadığını bildirir (96). RAAS inhibitörü alan hastalar dışarıda bırakıldığında ise NADBH olan hastaların karakteristik özelliklerinin tüm diyabetli popülasyona benzerliğinin arttığı bilinir (78, 79). Bununla paralel olarak non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığı gelişiminin aslında klasik albüminürik fenotipe benzer olduğu ancak RAAS inhibitörleri, lipid düşürücüler, SGLT-2 inhibitörleri gibi renoprotektif ajanlar sayesinde albümin atılımının önlendiği teorisi ortaya atılır (73). Çalışmamızda ARB kullanımı NADBH grubunda %39, ADBH grubunda %9.5 saptanırken ACE inhibitörü kullanımı NADBH grubunda %20.7, ADBH grubunda %34.7 saptandı. Bu durum albüminüri saptanan hastalara ACE inhibitörü başlanmasıyla açıklanabilir.

Korbut ve arkadaşlarının 360 diyabetik böbrek hastalığı olan bireyi incelediği kesitsel çalışmasında (94) çalışmamıza benzer olarak NADBH grubunda diüretik kullanım oranı yüksek saptanmıştır. Diüretik kullanımını NADBH için bir risk faktörü olarak tanımlamak için yeterli veri yoktur. Özellikle yüksek dozlarda diüretikler metabolik asidozu (102), RAAS'nin aktivasyonunu (103) ve hipokalemiyi (104) tetikleyerek renal tübülointerstisyum üzerinde bozulmaya neden olabilir. Son veriler diüretik kullanımının eGFR'deki düşüşü ve KBH'lerde renal replasman tedavisine gidişi hızlandırdığını destekler. Bu nedenle NADBH grubunda eGFR kaybının, özellikle diğer hipertansif ajanlarla

birlikte kullanılan diüretiklerin neden olduğu kan basıncında düşme, hipovolemi ve akut böbrek hasarının bir sonucu olabileceği teorisi gündeme gelir (105). Yine aynı çalışmada ADBH grubunda kalsiyum kanal blokeri kullanımı, çalışmamıza benzer olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum albüminürik diyabetik böbrek hastalığında olası bir mekanizma olabilir. Afferent vazodilatasyon ile, L tipi kalsiyum kanal blokerleri olan nifedipin ve amlodipinin indüklediği intraglomerüler hipertansiyon, albüminüriyi tetikleyebilir (106). Çalışmamıza dahil edilen hastaların kullandığı kalsiyum kanal blokerleri de nifedipin ve amlodipindi.

Araştırmamızda NADBH grubunda kardiyovasküler hastalık varlığı %41.5 olduğundan anti-agregan ve anti-koagülan kullanımı bu hasta grubunda yüksektir.

Çalışmamızda hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildi. eGFR \geq 60 ml/dk/1.73 m² olan hastalar daha düşük bel çevresi, VKİ, sistolik kan basıncı değerine sahipti. Diyabetik böbrek hastalığı olanlar kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise NADBH grubunun VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı daha düşük ve metabolik sendrom prevalansı daha az olsa da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürdeki veriler ağırlıklı olarak NADBH'li hastaların daha düşük HbA1c, total kolesterol, trigliserid düzeyi, VKİ ve sistolik kan basıncı olduğunu gösterir (84, 85, 93, 96). Çalışmamıza benzer olarak Liyanage ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ, diyastolik kan basıncı, bel-kalça oranı normoalbüminürik grup ile diğer gruplar arasında bakıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (107). Kramer ve arkadaşlarının yaptığı 660 tip 2 DM'liyi içeren çalışmada ise NADBH sıklığı LDL kolesterolü yüksek olanlarda, metabolik sendromu olanlarda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (108). Hasta grupları ile metabolik profilin ilişkisi ülkelerin sedanter yaşam, obezite, kötü beslenme alışkanlığı, egzersiz alışkanlığı ve sosyoekonomik durumuyla ilişkili olabilir. Ülkemizde sedanter yaşam ve obezite sıklığı giderek arttığından NADBH grubunun verileri ADBH grubuna yakın saptanmış olabilir.

Hastalarımızın laboratuvar değerleri analiz edildiğinde HbA1c, açlık plazma glukozu, ürik asit, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, hemoglobin düzeyi NADBH ve ADBH gruplarında benzer saptandı. Kreatinin, re ve eGFR yani böbrek fonksiyon testleri anlamlı olarak ADBH grubunda daha kötüydü. Literatür verileri, bu noktada çalışmamızı destekler niteliktedir. Birçok araştırma, NADBH'nin, albüminürik tipe kıyasla daha yavaş eGFR kaybı, daha az son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski olduğunu göstermiştir (49, 100, 109). Bununla birlikte Steno Diyabet Merkezi diyabetli hastaların yaklaşık %20'sinde makroalbüminüri görülmeden böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmiştir (49).

Sonuç olarak çalışmamızda 1021 hastanın 177'sinin (%17.3) diyabetik böbrek hastalığı olduğu saptandı. Bu hastaların 82'si (%46.3) non-albüminürik, 95'i (%53.7) albminrikti. NADBH grubunun yaş ortalaması 69.34 ± 8.32 yıl iken, ADBH grubunun 64.95 ± 8.86 yıl saptandı. Non-albüminürik grup literatüre benzer olarak anlamlı olarak daha yaşlı saptandı. NADBH grubu en sık insülin dışı anti-hiperglisemik ilaç tedavisi alırken ADBH grubu en sık İDT ve insülin kombinasyon tedavisi alıyordu. Metformin, ARB, diüretik ve anti-agregan tedavi NADBH grubunda yüksek saptanırken ACE inhibitörü ve Ca kanal blokörü tedavisi ADBH grubunda yüksek saptandı. NADBH grubunun metabolik profili daha iyiydi. VKİ, sistolik kan basıncı, bel çevresi ortalaması daha düşük saptandı ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. NADBH grubunda böbrek fonksiyon testlerinin daha iyi olduğu görüldü.

Olduğa yüksek sayıda hasta grubuyla çalışılmış olması, hastaların retrospektif dosya taramalarıyla değil poliklinik başvurusu esnasında toplanmış olması çalışmamızın güçlü yanlarıdır. Yapılan literatür incelemesinde ülkemizde daha önce prospektif olarak yapılan, tüm hastaları önce eGFR ve albüminüriye göre değerlendirip ardından diyabetik böbrek hastalarını ADBH-NADBH olarak mukayese eden başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları diyabetik böbrek hastalığı grubunda örneklem büyüklüğünün az olması, diyabetik böbrek hastalığının histopatolojik tanı ile

doğrulanamamış olmasıdır. Verilerimizin analizinde tip 1 DM'li bireylerde NADBH'e rastlanmadığından bu hasta grubu istatistiklerin dışında bırakılmıştır.



VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet sıklığı ülkemizde ve dünyada giderek artmaktadır. Bu durum beraberinde morbidite ve mortalite artışını getirmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi ihtiyacının en sık sebebidir. DBH albüminürik ya da non-albüminürik olabilir ve hastaların yaklaşık %50'sini non-albüminürik tip oluşturur. Non-albüminürik fenotipe dair dünyada çalışmalar giderek artmaktadır. Bu kavramın prevalansının, etiolojisinin, risk faktörlerinin, progresyonunun ve önlenilebilirliğinin saptanması önemlidir. Konuyla ilgili ülkemizde tip 1 ve tip 2 DM hastalarının dahil edildiği, prospektif herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada DM'li hastalarda non albuminürik diyabetik böbrek hastalığı sıklığının ve özelliklerinin belirlenmesi hedeflendi.

- Çalışmamıza 962 tip 2 DM, 59 tip 1 DM tanılı toplam 1021 hasta dahil edildi.
- Tip 1 DM'li hastalar arasında NADBH'e rastlanmadığından bu hasta grubu yalnızca demografik istatistiklere dahil edildi.
- Tip 2 DM'li hastalar eGFR ve albüminüri düzeylerine göre dört gruba ayrıldı. Non-albüminürik ve eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olan 622 (%64.7), albüminürik ve eGFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olan 163 (%16.9), non-albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan 82 (%8.5), albüminürik ve eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan 95 (%9.9) hasta tespit edildi. Bu gruplar arasında analizler yapıldı.
- NADBH olan 82 hasta ve ADBH olan 95 hasta ayrıntılı analiz edildi. Non-albüminürik grup literatüre benzer olarak daha yüksek yaş ortalamasına sahip bulundu.
- NADBH olan hastalar en çok insülin dışı anti-hiperglisemik tedavi ile izlenirken, albüminürik grup İDT+insülin kombinasyon tedavisi kullanmaktaydı. Metformin, ARB, diüretik ve anti-agregan kullanımı NADBH grubunda yüksek saptanırken, ACE inhibitörü ve Ca kanal blokeri kullanımı albüminürik grupta daha yüksekti.
- NADBH grubunun metabolik profili daha iyiydi. VKİ, sistolik kan basıncı, bel çevresi ortalaması daha düşük saptandı ancak iki grup arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum ülkemizdeki yüksek obezite ve bozuk metabolik profil oranlarının etkisine bağlı düşünöldü.

- Böbrek fonksiyon testleri non-albüminürik diyabetik böbrek hastalarında daha iyiydi. Bu netice, literatürdeki NADBH gelişenlerde son dönem böbrek yetmezliğine gidişin daha yavaş olduğu görüşünü destekledi.

Sonuç olarak hem literatür hem de çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar neticesinde NADBH, diyabetik böbrek hastalığının neredeyse yarısını oluşturan bir alt tiptir. Hastalarda yalnızca albüminüriye göre tarama yapılması, bu hastaların atlanmasına neden olabilir. DM'li hastalarda taramada ve izlemde eGFR ve albüminüri mutlaka birlikte değerlendirilmeli, albüminürik olmayan hastalarda eGFR kaybı olması halinde diyabetik böbrek hastalığı akla getirilmelidir.

NADBH'nin klinik özellikleri henüz net olarak tanımlanamamıştır, konu hakkında ileri çalışmalar yapılarak bu özelliklerin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Prospektif gözlemsel çalışmalar ile bu hastaların klinik seyri hakkında bilgi edinilebilir. İlerleyen dönemlerde daha geniş çaplı araştırmalar ve analizler neticesinde hastalığın özellikleri ve mekanizmaları kesin olarak tanımlanabilir, tanıda kullanılacak yeni biyomarkerlar geliştirilebilir ve tedavisi için net algoritmalar belirlenebilir.

VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Diyabetik böbrek hastalığı albüminürik ve non-albüminürik olabilir. NADBH, DM'li hastalarda kronik böbrek hastalığının diğer nedenleri ekarte edildikten sonra, eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² ve albümin atılımının < 30 mg/gün olmasıdır. Çalışmamızda diyabetli hastalarda non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığının sıklığının ve özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya 2023-2024 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniklerine peşpeşe başvuran diyabetli hastalar dahil edildi. Dışlama kriterlerine göre eleme yapıldıktan sonra tip 1 ve tip 2 DM'li toplam 1021 hastanın verileri poliklinik ve servis dosyalarından kaydedildi. Tip 1 DM'li hastalar az sayıda olduğundan yalnızca genel istatistiklere dahil edildi. Tip 2 DM'li hastalar önce eGFR ve albüminüriye göre 4 gruba ayrılıp analiz edildi. GFR'si < 60 ml/dk/1.73 m² olan 177 hasta kendi içerisinde albüminürik ve non-albüminürik olarak iki gruba ayrıldı ve bu grupların istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 1021 hastanın 177'sinin (%17.3) diyabetik böbrek hastalığı olduğu saptandı. Bu hastaların 82'si (%46.3) non-albüminürik, 95'i (%53.7) albüminürikti. NADBH grubunun yaş ortalaması daha yüksek bulundu. NADBH grubu en sık insülin dışı anti-hiperglisemik ilaç tedavisi alırken ABDH grubu en sık İDT ve insülin kombinasyon tedavisi alıyordu. Metformin, ARB, diüretik ve anti-agregan tedavi NADBH grubunda yüksek saptanırken ACE inhibitörü ve Ca kanal blokörü tedavisi ABDH grubunda yüksek saptandı. NADBH grubunun metabolik profili daha iyiydi. VKİ, sistolik kan basıncı, bel çevresi ortalaması daha düşük saptandı ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. NADBH grubunda böbrek fonksiyon testlerinin daha iyi olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda literatüre benzer olarak diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların yaklaşık yarısı non-albüminürik saptandı. Bu nedenle diyabetik nefropati taramasında albüminüri ile birlikte mutlaka eGFR'ye yer verilmelidir. Yaş, tedavi çeşidi, komorbiditeler, komplikasyonlar, laboratuvar analizleri

olarak albüminürik hastalardan farklı özelliklere sahip olduğu bilinen NADBH için daha kapsamlı geniş katılımlı prospektif izlem çalışmaları ihtiyacı vardır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Diyabetik Böbrek Hastalığı, Non-albüminürik Diyabetik Böbrek Hastalığı



VIII. ABSTRACT

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF NON-ALBUMINURIC DIABETIC KIDNEY DISEASE IN DIABETIC PATIENTS

Introduction and Objective: Diabetic kidney disease may present as albuminuric or non-albuminuric. NADBH is defined as an eGFR of less than 60 ml/min/1.73 m² and albumin excretion of less than 30 mg/day in diabetic individuals, following the exclusion of other chronic kidney disease etiologies. This study sought to ascertain the prevalence and attributes of non-albuminuric diabetic kidney damage in individuals with diabetes.

Materials and Methods: This prospective study covered diabetic patients who consecutively presented at the Internal Medicine and Endocrinology and Metabolic Diseases clinics of Manisa Celal Bayar University from 2023 to 2024. Following the application of exclusion criteria, data from a total of 1021 individuals with type 1 and type 2 diabetes mellitus were documented from outpatient clinic and service files. Due to the limited number of patients with type 1 diabetes mellitus, they were incorporated solely into the general statistics. Patients with Type 2 Diabetes Mellitus were initially categorized into four groups based on estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) and albuminuria for analysis. One hundred seventy-seven patients with a GFR of less than 60 ml/min/1.73 m² were categorized into two groups: albuminuric and non-albuminuric, followed by statistical analysis of these groups.

Findings: In our analysis, 177 of 1,021 patients (17.3%) were identified as having diabetic renal disease. Of these patients, 82 (46.3%) were non-albuminuric, whereas 95 (53.7%) were albuminuric. The average age of the NADBH group was determined to be greater. The NADBH group predominantly got non-insulin anti-hyperglycemic pharmacotherapy, whereas the ABDH group primarily received insulin and IDT combination therapy. Metformin, ARB, diuretic, and anti-aggregant therapies were prevalent in the NADBH group, whereas ACE inhibitor and calcium channel blocker therapies were predominant in the ADBH group. The metabolic profile of the NADBH group was superior. The BMI, systolic blood pressure, and waist circumference

were reduced; however, the disparity between the two groups was not statistically significant. The NADBH group exhibited superior kidney function test results.

Conclusion: In the research we conducted, consistent with existing literature, almost fifty percent of individuals with diabetic kidney disease were identified as non-albuminuric. Consequently, eGFR must be incorporated into the screening for diabetic nephropathy with albuminuria. Extensive prospective follow-up studies with substantial participation are required for NADBH, which exhibits distinct characteristics from albuminuric patients for age, treatment modalities, comorbidities, complications, and laboratory evaluations.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Kidney Disease, Non-albuminuric Diabetic Kidney Disease

IX. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: TEMD, 2024.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119.
3. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
4. American Diabetes Association Professional Practice C. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45:S144-S174.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46:S191-S202.
6. Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study. *Diabetologia* 2018;61:2277-2289.
7. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, Wada T. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:740-750.

8. D'Marco L, Guerra-Torres X, Viejo I, Lopez-Romero L, Yugueros A, Bermidez V. Non-albuminuric Diabetic Kidney Disease Phenotype: Beyond Albuminuria. *touchREV Endocrinol* 2022;18:102-105.
9. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, Aguiar F, Pereira P, Pernetta Santos M, Costa R, et al. Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrologia* 2016;36:503-509.
10. Ahmadi N, Amouzegar A. Diabetic Kidney Disease Without Albuminuria: A New Entity in Diabetic Nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2024;1:1-8.
11. Türkiye Diyabet Vakfı, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. İstanbul: TURKDIAB, 2024.
12. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-180.
14. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843.
15. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights* 2016;11:95-104.

16. Tahara Y, Shima K. The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:1313-1314.
17. Ding L, Xu Y, Liu S, Bi Y, Xu Y. Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. *J Diabetes* 2018;10:365-372.
18. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968;22:296-298.
19. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-420.
20. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
22. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1994;17:616-623.
23. In: Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, 2011.

24. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev* 2009;30:197-200.
25. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S4-S41.
26. Bergman M, Manco M, Satman I, Chan J, Schmidt MI, Sesti G, Vanessa Fiorentino T, et al. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2024;209:111589.
27. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA* 2023;329:1206-1216.
28. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Rosen CJ, Kopp PA. Williams Textbook of Endocrinology. 15th Edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2024;S1326-S1329.
29. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-795.
30. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337-343.
31. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47:S20-S42.

32. Pan N, Yang S, Niu X. Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Metabolic Syndrome-A Mini Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:913373.

33. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:237-250.

34. Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011;18:181-223.

35. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.

36. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.

37. Consensus C. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007;30:2399-2400.

38. Barnie A, Bott M, Farrell K, Gatcomb P, Hitt S, Larkin M, Lorenzi G, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study DCCT/EDIC. *Compendia* 2024;2024:1-56.

39. Song SJ, Han K, Choi KS, Ko SH, Rhee EJ, Park CY, Park JY, et al. Trends in diabetic retinopathy and related medical practices among type 2 diabetes patients: Results from the National Insurance Service Survey 2006-2013. *J Diabetes Investig* 2018;9:173-178.
40. Lin KD, Hsu CC, Ou HY, Wang CY, Chin MC, Shin SJ. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: An analysis of nationwide data from 2005 to 2014. *J Formos Med Assoc* 2019;118 Suppl 2:S103-S110.
41. Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Kasuga M. Combined effect of diabetic retinopathy and diabetic kidney disease on all-cause, cancer, vascular and non-cancer non-vascular mortality in patients with type 2 diabetes: A real-world longitudinal study. *J Diabetes Investig* 2020;11:1170-1180.
42. Kobayashi S, Nagao M, Asai A, Fukuda I, Oikawa S, Sugihara H. Severity and multiplicity of microvascular complications are associated with QT interval prolongation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2018;9:946-951.
43. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)* 2022;22:112-116.
44. Bondar A, Popa AR, Papanas N, Popoviciu M, Vesa CM, Sabau M, Daina C, et al. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Exp Ther Med* 2021;22:690.
45. Mauer M, Caramori ML, Fioretto P, Najafian B. Glomerular structural-functional relationship models of diabetic nephropathy are robust in type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:918-923.

46. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, Stevens P, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int* 2013;3:5-14.

47. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, de Boer IH, Zinman B, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2010;33:1536-1543.

48. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, Doria A, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care* 2014;37:226-234.

49. Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, Persson F, Rossing P, Jorgensen ME. Progressive Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Diabetes After Moderate Loss in Kidney Function-Even Without Albuminuria. *Diabetes Care* 2019;42:1886-1894.

50. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Bhave N, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019;73:A7-A8.

51. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302-308.

52. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105:S117-S314.

53. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147.
54. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032-2045.
55. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, Lancaster JL, Kopp DT, DeFronzo RA. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;324:1626-1632.
56. Grabias BM, Konstantopoulos K. The physical basis of renal fibrosis: effects of altered hydrodynamic forces on kidney homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F473-485.
57. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016;134:752-772.
58. Tuttle KR. Back to the Future: Glomerular Hyperfiltration and the Diabetic Kidney. *Diabetes* 2017;66:14-16.
59. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:120-126.
60. Forbes JM, Fukami K, Cooper ME. Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:69-84.

61. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S79-83.
62. Selby JV, FitzSimmons SC, Newman JM, Katz PP, Sepe S, Showstack J. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implications for prevention and control. *JAMA* 1990;263:1954-1960.
63. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45:3075-3090.
64. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017;389:1238-1252.
65. American Diabetes Association Professional Practice C. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47:S219-S230.
66. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1801-1802.
67. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1845-1855.
68. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, Mann JFE, et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2

Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022;145:575-585.

69. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, Inker LA, Coresh J, Alexander GC, Jackson JW, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med* 2020;180:718-726.

70. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes* 1992;41:581-586.

71. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, Jerums G. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 1994;43:649-655.

72. Kume S, Araki SI, Ugi S, Morino K, Koya D, Nishio Y, Haneda M, et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J Diabetes Investig* 2019;10:1032-1040.

73. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:871272.

74. Maclsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, Smith TJ, Tsalamandris C, Hao H, Matthews PG, et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabetes Care* 2006;29:1560-1566.

75. Yokoyama H, Araki SI, Kawai K, Yamazaki K, Shirabe SI, Sugimoto H, Minami M, et al. The Prognosis of Patients With Type 2 Diabetes and

Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54). *Diabetes Care* 2020;43:1102-1110.

76. Lee K, He JC. AKI-to-CKD transition is a potential mechanism for non-albuminuric diabetic kidney disease. *Fac Rev* 2022;11:21.

77. Hirano T, Satoh N, Kodera R, Hirashima T, Suzuki N, Aoki E, Oshima T, et al. Dyslipidemia in diabetic kidney disease classified by proteinuria and renal dysfunction: A cross-sectional study from a regional diabetes cohort. *J Diabetes Investig* 2022;13:657-667.

78. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011;29:1802-1809.

79. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M, Japan Diabetes Clinical Data Management Study G. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1212-1219.

80. An JH, Cho YM, Yu HG, Jang HC, Park KS, Kim SY, Lee HK. The clinical characteristics of normoalbuminuric renal insufficiency in Korean type 2 diabetic patients: a possible early stage renal complication. *J Korean Med Sci* 2009;24 Suppl:S75-81.

81. Bhalla V, Zhao B, Azar KM, Wang EJ, Choi S, Wong EC, Fortmann SP, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of proteinuric and nonproteinuric diabetic kidney disease. *Diabetes Care* 2013;36:1215-1221.

82. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Polymorphisms of the protein kinase C-beta gene (PRKCB1) accelerate kidney disease in type 2 diabetes without overt proteinuria. *Diabetes Care* 2006;29:864-868.
83. Dai Q, Chen N, Zeng L, Lin XJ, Jiang FX, Zhuang XJ, Lu ZY. Clinical features of and risk factors for normoalbuminuric diabetic kidney disease in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2021;21:104.
84. Chawla V, Roshan B. Non-proteinuric diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2014;14:529.
85. Kline J, Rachoian JS. Acute kidney injury and chronic kidney disease: it's a two-way street. *Ren Fail* 2013;35:452-455.
86. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2020;24:573-581.
87. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:305-312.
88. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003;52:1036-1040.
89. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;11:749-761.

90. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;65:1925-1966.
91. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002;61:2165-2175.
92. Jia X, Zang L, Pang P, Jiang L, Du J, Gu W, Ba J, et al. A study on the status of normoalbuminuric renal insufficiency among type 2 diabetes mellitus patients: A multicenter study based on a Chinese population. *J Diabetes* 2022;14:15-25.
93. Wei L, Xiao Y, Li L, Xiong X, Han Y, Zhu X, Sun L. The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy. *Kidney Dis (Basel)* 2018;4:226-237.
94. Korbut AI, Klimontov VV, Vinogradov IV, Romanov VV. Risk factors and urinary biomarkers of non-albuminuric and albuminuric chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2019;10:517-533.
95. McDonough CW, Palmer ND, Hicks PJ, Roh BH, An SS, Cooke JN, Hester JM, et al. A genome-wide association study for diabetic nephropathy genes in African Americans. *Kidney Int* 2011;79:563-572.
96. Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjornsdottir S, Hadimeri H, Svensson MK. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes--the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1236-1243.

97. Jayakumari S, Gomez R, Dipin S, Jayakumar RV, Vijayakumar K, Sreenath R, Ajeesh T, et al. Prevalence of normoalbuminuric chronic kidney disease among individuals with type 2 diabetes mellitus from India. *Indian J Med Res* 2022;156:632-639.
98. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289:3273-3277.
99. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:195-200.
100. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, Kinowaki K, et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2019;42:891-902.
101. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 2014;51:905-915.
102. Maruta Y, Hasegawa T, Yamakoshi E, Nishiwaki H, Koiwa F, Imai E, Hishida A. Association between serum Na-Cl level and renal function decline in chronic kidney disease: results from the chronic kidney disease Japan cohort (CKD-JAC) study. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:215-222.
103. Oppermann M, Hansen PB, Castrop H, Schnermann J. Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of renal vascular resistance by furosemide in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F279-287.
104. Kieneker LM, Eisenga MF, Joosten MM, de Boer RA, Gansevoort RT, Kootstra-Ros JE, Navis G, et al. Plasma potassium, diuretic use and risk of

developing chronic kidney disease in a predominantly White population. PLoS One 2017;12:e0174686.

105. Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, Khan AH, Mallhi TH. Chronic Kidney Disease, Fluid Overload and Diuretics: A Complicated Triangle. PLoS One 2016;11:e0159335.

106. Kojima M, Ohashi M, Dohi Y, Kimura G. Titration of telmisartan, but not addition of amlodipine, reduces urine albumin in diabetic patients treated with telmisartan-diuretic. J Hypertens 2013;31:186-191.

107. Liyanage P, Lekamwasam S, Weeraratna TP, Srikantha D. Prevalence of normoalbuminuric renal insufficiency and associated clinical factors in adult onset diabetes. BMC Nephrol 2018;19:200.

108. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. Diabetes Care 2007;30:1998-2000.

109. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2020;43:122-129.