



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA DİYABETİK**  
**NEFROPATİNİN ERKEN BULGUSU OLAN MİKROALBÜMÜRİ İLE,**  
**RENAL REZİSTİF İNDEKS VE TOTAL RENAL VOLÜM ARASINDAKİ**  
**İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ece TOPRAKÇI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İstanbul, 2023**



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA DİYABETİK**  
**NEFROPATİNİN ERKEN BULGUSU OLAN MİKROALBÜMÜRİ İLE,**  
**RENAL REZİSTİF İNDEKS VE TOTAL RENAL VOLÜM ARASINDAKİ**  
**İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ece TOPRAKÇI**

**Tez Danışmanı: Doktor Öğretim Üyesi Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM**

**Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**



## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,*

*Tez danışmanım olarak beni bu yolda yalnız bırakmayan ve koşulsuz destek olan canım ablam sayın Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan ÇALIM'a,*

*Bütüncül hasta yaklaşımını bizlere öğreten değerli hocam sayın Uzm. Dr. Fatih BORLU'ya,*

*Kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Abdulkadir Ünsal'a, her zaman sabırla bizleri destekleyen kliniğimiz idari sorumlusu sayın Uzm. Dr. Çiğdem Yazıcı Ersoy'a*

*Uzmanlık yolculuğunda üzerimde sayısız emeği geçen çok değerli yan dal hocalarım sayın Prof. Dr. Hüseyin ALKIM'a, sayın Prof. Dr. Canan ALKIM'a, sayın Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK'e, sayın Prof. Dr. Elbis AHBAP'a, sayın Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK'e, sayın Doç. Dr. Tamer SAKACI'ya, sayın Doç. Dr. Rümeyza Selvinaz EROL'a, sayın Doç. Dr. İlker ŞEN'e, sayın Doç. Dr. Mustafa SEVİNÇ'e, sayın Başasistan Uzm. Dr. M. Masum CANAT'a ve sayın Başasistan Uzm. Dr. Esra ÇİL ŞEN'e*

*Bize bu ailenin bir parçası olduğumuzu kalpten hissettiren sayın Başasistan Uzm. Dr. Ayda BATUAN DAMAR'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER'e ve kliniğimizde çalışmış veya çalışan tüm uzmanlarıma,*

*Asistanlık boyunca birçok güzel anı biriktirdiğimiz sevgili eş kıdemlerim ve ömürlük dostlarım Dr. Ceren YARKUTAY TÜRKKAN'a, Dr. Hazan ERHAN'a ve Dr. Onur AKKAYA'ya*

*Asistanlığım boyunca bana her konuda yol gösteren, bir telefon kadar uzağımda olan sevgili dostlarım Dr. Samet ADA'ya ve Dr. Bekir UCUN'a*

*Çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen ve hep destek olan arkadaşım Dr. Evin SAYA'ya*

*Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,  
Beni bugünlere gelirken her an destekleyen ve emeklerini asla ödeyemeyeceğimi  
bildiğim sevgili anneme ve babama teşekkürü borç bilirim.*

*Dr. Ece TOPRAKÇI*

*İstanbul, 2023*



# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>İ</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>İİİ</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>V</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>Vİİ</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>Vİİİ</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>İX</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>Xİ</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. DİABETES MELLİTUS .....	<b>3</b>
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı.....	<b>3</b>
2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi .....	<b>3</b>
2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri .....	<b>4</b>
2.1.4. Diabetes Mellitus Semptom ve Sınıflaması .....	<b>5</b>
2.1.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları .....	<b>7</b>
2.2. DİYABETİK NEFROPATİ.....	<b>9</b>
2.2.1. Tanımı .....	<b>9</b>
2.2.2. Tanı Kriterleri.....	<b>10</b>
2.2.3. Evreleme.....	<b>12</b>
2.2.4. Korunma ve Tedavi .....	<b>14</b>
2.2.5. Patofizyoloji .....	<b>16</b>
2.2.5.1. Glomerüler Hemodinamik Bozukluklar.....	<b>16</b>
2.2.5.2. Metabolik Faktörler.....	<b>17</b>
2.2.5.3. İnflamasyon.....	<b>18</b>
2.3. RENAL DOPPLER ULTRASON .....	<b>20</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>21</b>
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	<b>23</b>

3.2. ETİK KURUL ONAYI.....	23
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>43</b>



## KISALTMALAR

<b>ACCORD</b>	: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
<b>ACEi</b>	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
<b>ADVANCE</b>	: Action in Diabetes and Vascular Disease
<b>AGE</b>	: İleri glikasyon son ürünleri
<b>AKS</b>	: Akut koroner sendrom
<b>APG</b>	: Açlık plazma glukozu
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin reseptör blokörü
<b>ASKVH</b>	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
<b>CKD-EPI</b>	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>DAG</b>	: Diacil gliserol
<b>DKA</b>	: Diyabetik ketoasidoz
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DN</b>	: Diyabetik nefropati
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GLP-1 RA</b>	: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti
<b>HbA1c</b>	: Hemogloblin A1c
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HHD</b>	: Hiperozmolar hiperglisemik durum
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: International Diabetes Federation
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İKH</b>	: İskemik kalp hastalığı
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KBH</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>KDIGO</b>	: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>MDRD</b>	: Modification of Diet in Renal Disease
<b>MI</b>	: Miyokard infarktüsü

<b>MODY</b>	: Maturity-onset diabetes of the young
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
<b>NF- kappa B</b>	: Nükleer faktör kappa B
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>PAH</b>	: Periferik arter hastalığı
<b>PG</b>	: Plazma glukozu
<b>RAAS</b>	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
<b>RRI</b>	: Renal rezistif indeks
<b>SDBY</b>	: Son dönem böbrek yetmezliği
<b>SGLT2i</b>	: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler olay
<b>TGF- <math>\beta</math>1</b>	: Transforme edici büyüme faktörü- beta 1
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör- alfa
<b>TURDEP</b>	: Türkiye diyabet epidemiyolojisi projesi
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1:</b> Diabetes mellitus için tanı kriterleri .....	4
<b>Tablo 2:</b> Diyabet semptomları .....	5
<b>Tablo 3:</b> Diabetes mellitus etiyolojik sınıflaması .....	6
<b>Tablo 4:</b> Kronik böbrek hastalığında albüminüri ve proteinüri kategorileri .....	10
<b>Tablo 5:</b> GFR ve albüminüriye göre KBH evrelemesi .....	13
<b>Tablo 6:</b> DM hastaları ve kontrol grubunun demografik, laboratuvar ve renal ultrason ölçümlerinin karşılaştırılması .....	24
<b>Tablo 7:</b> Hastaların demografik ve eşlik eden hastalıklarının albüminüri düzeyine göre karşılaştırılması .....	25
<b>Tablo 8:</b> Çalışma grubunun yaş ve hastalık süresi özelliklerinin albüminüri düzeyine göre karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 9:</b> Çalışma grubunda ölçülen laboratuvar değerlerinin ve renal ultrason ölçümlerinin albüminüri düzeyine göre karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 10:</b> Gruplar arası ikili karşılaştırmalar ile yapılan analizlere ilişkin sonuçlar .....	28
<b>Tablo 11:</b> Çalışma grubunun ortalama RRI değerlerinin albüminüri düzeyine göre karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 12:</b> Ortalama RRI değeri ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi .....	32
<b>Tablo 13:</b> Çalışmada elde edilen ölçümlerin yaş ve albüminüri değerleri ile korelasyonunun incelenmesi .....	33

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Şekil 1:</b>	Diyabetik böbrek hastalığı tanı algoritması .....	11
<b>Şekil 2:</b>	Diyabetik böbrek hastalığının patofizyolojisi.....	16
<b>Şekil 3:</b>	Diyabetik böbrek hastalığının gelişiminde rol oynayan faktörler .....	19
<b>Şekil 4:</b>	24 saatlik idrar albümin atılım düzeyine göre ortalama RRI değerlerinin karşılaştırılması .....	30
<b>Şekil 5:</b>	24 saatlik idrar mikroalbümin düzeyine göre total böbrek volüm değerlerinin karşılaştırılması.....	34

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda Tip 2 diyabeti olan hastalarda, diyabetik nefropatinin erken bulgusu olan mikroalbüminüri ile renal rezistif indeks ve total renal volüm arasındaki ilişkiyi incelemek, renal Doppler ultrasonun diyabetik nefropatinin erken evresini tespit etmede bir alternatif yöntem olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 01.01.2023 ile 31.07.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran veya herhangi bir sebeple İç Hastalıkları Kliniğinde yatışı olan 18 yaş üzerindeki Tip 2 DM tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu alındı. Dışlama kriterleri; gebelik, yapısal böbrek hastalığı varlığı, renal transplant öyküsü, hemodiyaliz tedavisi alan hastalar, GFR <15 ml/dk olan hastalar, postrenal patoloji varlığı, eş zamanlı üriner sistem enfeksiyonu geçiren hastalar olarak belirlendi. Her hasta için demografik bilgiler, antropometrik ölçümler, komorbid hastalıklar, biyokimyasal parametreler, 24 saatlik idrar örnekleri (mikroalbümin ve kreatinin) ve renal Doppler ultrason verileri kaydedildi. Tip 2 diyabetik hastalar normoalbüminürik ve mikroalbüminürik olarak iki gruba ayrıldı. Renal rezistif indeks değeri 0.7 ve üzerinde olan hastalar yüksek kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 117 hasta dahil edildi. Diyabetik hasta grubunda 40 hasta normoalbüminürik, 40 hasta mikroalbüminürik idi. 37 sağlıklı katılımcı da kontrol grubu olarak alındı. Hastaların yaş ortalaması; normoalbüminürik grupta 60,98±9,07 yıl, mikroalbüminürik grupta 61,05±9,93 yıl ve kontrol grubunda 39,19±10,73 yıl saptandı. Diyabetik grubun yaş ortalaması istatistiksel analizde anlamlı yüksek tespit edildi (**p<0,001**). Normoalbüminürik ve mikroalbüminürik grup arasında komorbid hastalık durumu, ACEi veya ARB kullanımı ve laboratuvar parametreleri (albüminüri ve kreatinin hariç) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

RRI değeri normoalbüminürik grupta 0,70±0,06, mikroalbüminürik grupta 0,71±0,08 ve kontrol grubunda 0,58±0,05 olarak saptandı. Kontrol grubunun RRI

değerinin her iki hasta grubunun RRI değerinden anlamlı olarak düşük olduğu ( $p<0,001$ ), bununla birlikte normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grup arasında anlamlı fark bulunmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde yüksek RRI değeri ile ileri yaş arasında güçlü ilişki (**Odds ratio=16,125**) ve albuminüri ile ilişki saptandı. Normoalbuminürik hastalarda yaklaşık 12 kat, mikroalbuminürik hastalarda ise yaklaşık 16 kat daha yüksek RRI saptanma olasılığı olduğu görüldü.

Hastaların total renal volüm değeri normoalbuminürik grupta  $140,21\pm34,23$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$ , mikroalbuminürik grupta  $154,88\pm38,25$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$  ve kontrol grubunda  $153,51\pm24,19$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$  olarak saptandı. İstatistiksel analizde, gruplar arasında total renal volüm değeri açısından anlamlı fark görülmedi ( $p=0,096$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda Tip 2 diyabetik normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hasta grubunda, RRI değeri yüksek saptanırken; kontrol grubuna kıyasla total renal volümde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu bulgular, GFR düşüşü ve mikroalbuminüri olmadan bile diyabetik hastalarda vasküler düzeyde hasarın başladığını ve renal Doppler ultrason ile hemodinamik değişikliklerin saptanabileceğini desteklemektedir. Fakat RRI değerini etkileyen birçok faktör olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktörler ve gruplar arasındaki yaş uyumsuzluğunun total renal volüm ile ilgili sonuçları etkilediğini ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Diabetes Mellitus, mikroalbuminüri, rezistif indeks, total renal volüm

## ABSTRACT

**Objective:** In our study, we aimed to evaluate the relation between renal resistive index and total renal volume in the early stage of diabetic nephropathy in Type 2 diabetic patients and to demonstrate that potential utility of renal Doppler ultrasound as an alternative method for detecting the early stage of diabetic nephropathy.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, we included patients age 18 and above who were diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus and either visited the Internal Medicine outpatient clinic or were inpatient setting at Seyrantepe Hamidiye Etfal Health Application and Research Center Hospital between 01.01.2023 and 31.07.2023. A healthy control group was also included. Exclusion criteria were determined as follows: presence of pregnancy, structural kidney disease, history of renal transplant, patients receiving hemodialysis treatment, patients with GFR <15 ml/min, presence of postrenal pathology, and patients with concurrent urinary system infection. Demographic information, anthropometric measurements, comorbidities, biochemical parameters, 24-hour urine samples (microalbumin and creatinine), and renal Doppler ultrasonography data were recorded for each patient. The patients with Type 2 diabetes were divided into two groups: normoalbuminuric and microalbuminuric. The patients with a renal resistive index value  $\geq 0.7$  were considered high.

**Results:** A total of 117 patients were included in the study. In the diabetic patient group there were 40 normoalbuminuric patients, 40 microalbuminuric patients, and 37 healthy participants were also included as the control group. The mean ages of the patients were determined as follows: normoalbuminuric group  $60,98 \pm 9,07$  years, microalbuminuric group  $61,05 \pm 9,93$  years and control group  $39,19 \pm 10,73$  years. The mean age in the diabetic group was found to be significantly higher in the statistical analysis ( $p < 0.001$ ). When comparing the comorbidity status, ACEi or ARB usage, and laboratory parameters (except albuminuria and creatinine) between the normoalbuminuric and microalbuminuric groups, no significant differences were observed ( $p > 0.05$ ).

The RRI value was determined to be  $0,70\pm 0,06$  in the normoalbuminuric group,  $0,71\pm 0,08$  in the microalbuminuric group, and  $0,58\pm 0,05$  in the control group. The RRI value of the control group was significantly lower than the RRI values of both diabetic groups ( $p<0.001$ ). However, no significant difference was found between the normoalbuminuric and microalbuminuric groups regarding RRI ( $p>0.05$ ). In both univariate and multivariate analyses, a strong association was found between high RRI values and advanced age (**Odds ratio=16.125**) as well as with albuminuria. It was observed that in normoalbuminuric patients, there was an approximately 12 fold-higher probability of having a higher RRI, while in microalbuminuric patients, this probability was approximately 16-fold higher.

The total renal volume value for patients was determined to be  $140,21\pm 34,23$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$  in the normoalbuminuric group,  $154,88\pm 38,25$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$  in the microalbuminuric group, and  $153,51\pm 24,19$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$  in the control group. In the statistical analysis, no significant difference was observed in terms of total renal volume value among the groups ( $p=0.096$ ).

**Conclusion:** In our study, RRI values was found to be high in the Type 2 diabetic normoalbuminuric and microalbuminuric patient groups; but there was no statistically significant relation in total renal volume compared to the control group. These findings support that even in the absence of GFR decline and microalbuminuria, vascular damage begins in diabetic patients and hemodynamic changes can be detected with renal Doppler ultrasound. However, it should be noted that there are many factors influencing the RRI value. We believe that the limiting factors in our study and the age discrepancy between the groups may have affected the results related to total renal volume, and there is a need for more comprehensive studies to address this issue.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, microalbuminuria, resistive index, total renal volume

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), küresel bir sağlık sorunu olup insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır. KBH'nın ana nedenleri arasında diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), glomerülonefritler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, otoimmün hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı, Alport hastalığı, konjenital malformasyonlar ve uzamış akut böbrek hasarı yer alır(1). Diyabetik nefropati (DN), yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir ve son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar genellikle erken evrelerde belirti vermezler. Bu nedenle, bu komplikasyonların erken tespiti son derece önemlidir.

Renal biyopsi, renal parankim hasarını değerlendirmek için en güvenilir ve doğru yöntemdir ancak invaziv bir prosedürdür, dolayısıyla klinik pratikte kullanımı her hasta için uygun değildir. Bu sebeple, invaziv olmayan güvenli bir testin ihtiyaç duyulduğu durumlar vardır. Renal Doppler ultrason, böbrekte gelişen vasküler hasarın değerlendirilmesi için invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılabilir.

Renal Doppler ultrason, rezistif indeks ve pulsatil indeks gibi parametreleri kullanarak renal parankimal hasarın değerlendirilmesinde faydalı olabilir(2). Renal rezistif indeks (RRI), böbreklerdeki küçük arter, arteriyoller ve kapillerlerdeki vasküler akış direncini ve arteriyel sertliği ölçer. Bu nedenle intrarenal arterlerin dinamik veya yapısal değişikliklerini göstermek için mükemmel bir belirteçdir. Diyabetik hastalarda artan RRI, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın bir göstergesi olabilir. Ayrıca renal volümdeki değişiklikler, geri dönüşümsüz hasarın bir göstergesi olduğu için KBH'da ölçümü önemli ve yol göstericidir. Eğer diyabetik hastalarda böbrek hasarını erken evrede belirlemeye yönelik güvenilir bir non-invaziv değerlendirme yöntemi geliştirilebilirse birincil koruma sağlanabilir ve klinik uygulamada önemli bir adım olabilir.

Mikroalbuminüri, DN'nin erken bir belirteçidir ve tarama için rutin olarak kullanılır fakat mikroalbuminüri olmadan da böbrek hasarı meydana gelebilir. Yamaguchi ve arkadaşları tarafından da albuminüri ve glomerüler filtrasyon hızından (GFR) bağımsız olarak, diyabeti olmayan hastalara kıyasla DM tanısı olan hastalarda RRI

değerleri yüksek saptanmıştır(3). Literatürde diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz etkilerini değerlendirmede renal Doppler ultrason ve RRI'nın önemli rol oynayabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur ancak klinik uygulamaya geçirilmesi için destekleyici ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda Tip 2 DM'li hastalarda albüminüri düzeylerine göre RRI ve total renal volümü karşılaştırarak, DN ile aralarındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik. Bu çalışma ile DM'nin, mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan DN'nin erken tespit edilmesi ve SDBY'ye ilerlemesinin önlenmesi amacıyla tasarlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı

DM, insülin eksikliği veya periferik dokuda insülin direncine bağlı gelişen veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. Bu metabolik defekt nedeniyle karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması etkilenmekte, hiperglisemiye bağlı kronik süreçte göz, böbrek, kalp ve sinir hasarı olmak üzere birçok organda komplikasyon oluşturmaktadır.

Diyabetin gelişiminde genetik, çevresel ve birçok faktör rol oynar. Bunlar pankreasın  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişen insülin eksikliğine veya insülin etkisine dirençle sonuçlanan anormallikleri içerir. İnsülin sekresyonundaki bozulma ve insülin etkisindeki kusurlar sıklıkla aynı hastada beraber bulunur ve hipergliseminin birincil nedeninin tek başına da olsa hangi anormallik olduğu genellikle belirsizdir(4).

Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi kişinin yaşam kalitesini düşürür, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olmakla beraber tıbbi bakım maliyetlerine de neden olur. Kan şekerinin erken evrede kontrol altına alınabilmesi ile DN ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi engellenebilir.

#### 2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Birçok ülke ve bölgede diyabet prevalansı hızla artmakta ve günümüzde küresel bir sağlık sorunu haline gelmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 1980'de 108 milyon olan diyabetik insan sayısı 2014'te 422 milyona yükselmiştir(5).

International Diabetes Federation (IDF) Diyabet Atlas'ına göre 2021 yılında 20-79 yaş aralığında 537 milyon diyabetik hasta bulunmaktadır. Yaşlanma, kentleşme, azalmış fiziksel aktivite, aşırı kilo ve obezite prevalansının artması ile birlikte diyabetik

hasta sayısı artmakta ve bunların %90'ından fazlası Tip 2 diyabetli hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu sayının 2030 yılında 643 milyon, 2045 yılında 783 milyon olacağı tahmin edilmektedir(6).

Türkiye'de diyabet prevalansını ortaya koymak amacı ile yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP) verilerine göre 2010 senesinde tamamlanan TURDEP-II çalışmasında, 1998'de yapılan TURDEP-I'e kıyasla erişkin toplumda diyabet sıklığı %7.2'den %13.7'ye yükselmiş ve 12 yılda diyabet sıklığı %90 oranında artmıştır. Türkiye'de yaklaşık 6.5 milyon kişinin diyabet hastası olduğu, 14.5 milyon kişinin ise prediyabetik olduğu tahmin edilmektedir(7). Sonuç olarak bu veriler tüm dünyada artan diyabet hastalığının küresel bir sağlık sorunu olduğunu ve önlem alınması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

### 2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

**Tablo 1:** Diabetes Mellitus için Tanı Kriterleri

1. Diyabet semptomları ya da hiperglisemik kriz ile birlikte rastgele plazma glukoz konsantrasyonu $\geq 200$ mg/dl
Veya
2. Açlık plazma glukozu $\geq 126$ mg/dl. Açlık en az 8 saat süren gıda alımının olmadığı süreyi belirtmektedir
Veya
3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu $\geq 200$ mg/dl. Test Dünya Sağlık Örgütü'nün belirttiği gibi 3 günlük yeterli karbonhidrat alımından sonra açlık durumunda, su içinde çözdürülmüş 75 gr glukoz eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.
Veya
4. A1C $\geq 6.5$ . Bu tanısal test NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılan bir metod ile uygulanmalıdır ve DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)'nin referans değerlerine göre standardize edilmelidir.

Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG) ve/veya hemoglobin A1c (HbA1c) tetkiki ile DM tanısı konulabilir. Bu yöntemler kullanıldığı halde aşikar DM tanısı konulmamış, ancak glukoz

metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır(8). APG, HbA1c ve 75 gr OGTT sırasında 2. saat PG, tarama için eşit düzeyde tanısal değere sahiptir. Ancak HbA1c tanı testi, hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi), gebelik (II. ve III. trimester), hemodiyaliz, kan transfüzyonu, yakın zamanda kanama öyküsü, eritropoetin tedavisi gibi durumlarda PG ile uyumsuzluk gösterebilir(9). Bu durumların varlığında yalnızca PG sonuçlarına göre DM tanısı konulmalıdır(8).

#### 2.1.4. Diabetes Mellitus Semptom ve Sınıflaması

**Tablo 2:** Diyabet Semptomları

<b>Klasik semptomlar</b>	<b>Daha az görülen semptomlar</b>
Poliüri	Bulanık görme
Polidipsi	Açıklanamayan kilo kaybı
Polifaji veya iştahsızlık	İnatçı enfeksiyonlar
Halsizlik, çabuk yorulma	Tekrarlayan mantar
Ağız kuruluğu	enfeksiyonları
Noktüri	

DM hastalığında görülen semptomlar çoğunlukla hiperglisemiye ve glukozüriye bağlı izlenmekle birlikte tanısı gecikmiş olgularda kronik komplikasyonlara bağlı semptomlar ilk başvuru sebebi olabilir. Kan şekerinin yükselmesi sonucunda idrar ile glukoz atılımı başlar. İdrarla atılan glukoz beraberinde sıvı atılımına dolayısı ile poliüriye ve noktüriye sebep olur. Sıvı kaybının bir diğer sonucu olarak polidipsi gelişir. Glukozüriye bağlı kilo kaybı, özellikle idrar yolu olmak üzere çeşitli bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarının daha sık görülmesine ve dirençli enfeksiyonlara yol açar. Tedavi edilmeyen şiddetli yüksek hiperglisemi durumunda diyabetik ketoasidoz (DKA) veya hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) gözlenebilir(10).

**Tablo 3: Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması**

<b>I. Tip 1 diyabet</b> (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan $\beta$ -hücre yıkımı vardır)	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
<b>III. Gestasyonel diabetes mellitus</b> (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 20. Kromozom, HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li><li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>• 12. Kromozom, HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</li><li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>• 17. Kromozom, HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li><li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li><li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li><li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li><li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li><li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li><li>• Mitokondriyal DNA</li><li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li><li>• 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)</li><li>• 3. Kromozom, APL1 (MODY14)</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik anti-psikotikler</li><li>• Anti-viral ilaçlar</li><li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li><li>• Diazoksid</li><li>• Fenitoin</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• <math>\alpha</math>-İnterferon</li><li>• Nikotinic asit</li><li>• Pentamidin</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Tiyazid grubu diüretikler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Vacor</li><li>• Statinler</li><li>• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</li></ul>
<b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leprechaunizm</li><li>• Lipoatrofik diyabet</li><li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li><li>• Tip A insülin direnci</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anti insülin-reseptör antikolları</li><li>• Stiff-man sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>• Hemokromatoz</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Neoplazi</li><li>• Pankreatit</li><li>• Travma/pankreatektomi</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alström sendromu</li><li>• Down sendromu</li><li>• Friedreich tipi ataksi</li><li>• Huntington korea</li><li>• Klinefelter sendromu</li><li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li><li>• Miyotonik distrofi</li><li>• Porfiria</li><li>• Prader-Willi sendromu</li><li>• Turner sendromu</li><li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b>D. Endokrinopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akromegali</li><li>• Aldosteronoma</li><li>• Cushing sendromu</li><li>• Feokromositoma</li><li>• Glukagonoma</li><li>• Hipertiroidi</li><li>• Somatostatinoma</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>H. Enfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital rubella</li><li>• Sitomegalovirus</li><li>• Koksaki B</li><li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li></ul>

Diyabet sınıflaması patogenezinine göre 4 klinik tipte sınıflandırılmaktadır:

1. Tip 1 DM (Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün  $\beta$ -hücre harabiyeti nedeni ile gelişir.)

2. Tip 2 DM (Otoimmün olmayan, metabolik sendrom zemininde gelişen insülin direnci ve ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
3. Gestasyonel DM (Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelikten önce diyabet olmayan formudur.)
4. Diğer spesifik diyabet türleri, monogenik diyabet sendromları (gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) ve neonatal diyabet formları), ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit ve kistik fibroz gibi), ilaç ilişkili diyabet (glukokortikoid, HIV/AIDS antiretroviral tedaviler, organ nakli sonrasında kullanılan immünsüpresif ajanlar gibi)(9).

### **2.1.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları**

DM kronik bir hastalık süreci olmakla birlikte, glisemik kontrol sağlanamadığında akut ve kronik birçok komplikasyona sebep olur. Hipoglisemi, DKA, HHD ve laktik asidoz akut komplikasyon sebepleri olup diyabetik acilleri oluşturur, ciddi mortalite ve morbidite sebebidir.

Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki alt tipe ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler hastalık (KVH) ve periferik arter hastalığıdır (PAH). Diyabetli bireylerde ateroskleroz daha erken yaşlarda başlar ve KVH en önemli morbidite ve mortalite sebebini oluşturur. Akut koroner sendrom (AKS), miyokard infarktüsü (MI), stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. Diyabetin kendisi ASKVH için bağımsız bir risk oluşturur. Tip 2 DM ile birlikte bulunan yaygın durumlar (HT ve dislipidemi gibi), ASKVH için diğer risk faktörleridir. Yine Tip 2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar, kalp yetmezliği nedeni hastane yatış oranlarının diyabeti olan kişilerde olmayanlara kıyasla 2 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir(11,12). Hem ASKVH için hem de kalp yetmezliğinin önlenmesi için, diyabetli tüm bireyler yılda bir kez sistematik olarak

diyabet süresi, obezite, HT, dislipidemi, sigara kullanımı, ailede erken KAH öyküsü, KBH ve albüminüri varlığı açısından değerlendirilmelidir(8,13).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları da retinopati, nöropati ve diyabetik böbrek hastalığıdır. Diyabetik retinopati hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetin oldukça sık görülen bir vasküler komplikasyonudur ve prevelansı diyabetin süresi ve glisemik kontrol düzeyi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Diyabet süresine ek olarak, kronik hiperglisemi, nefropati, HT ve dislipidemi diyabetik retinopati ile ilişkili olan diğer faktörlerdir. Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaş arası yetişkinler arasında körlüğün en yaygın sebebidir(14). Diyabetik retinopati proliferatif ve non-proliferatif retinopati olarak 2 evrede incelenir. Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom diyabetik retinopatide en önemli görme kaybı nedenleridir. Tip 1 diyabetli hastalarda tarama, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır. Çocuklukta başlayan vakalarda ise puberteden ya da 15 yaşından itibaren yılda bir tarama önerilmektedir. Tip 2 diyabetlilerde tarama tanı anında yapılmaya başlanmalı, retinopati bulgusu olmayan veya minimal retinopatisi olan hastalarda yılda bir devam edilmeli, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda retinopati taraması her trimesterde tekrarlanmalı retinopati derecesine göre postpartum en az bir yıl takip edilmelidir(8). Gestasyonel diyabet gelişen bireylerde, gebelik sırasında diyabetik retinopati gelişme riski yüksek görülmediğinden gebelik sırasında tarama ihtiyacı gerektirmezler. Diyabetik retinopati riskini azaltmak ve ilerlemesini yavaşlatmak için sıkı glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncı ve serum lipid düzeylerinin optimize edilmesi son derece önem arz etmektedir(14).

Diyabetik nöropati çeşitli klinik belirtileri olan, sinir sisteminin birçok farklı bölümlerini etkileyebilen heterojen bir hastalık grubudur. Önemli olan nokta bir dışlama tanısı olmasıdır, diyabetik olmayan nöropati sebepleri de diyabetli kişilerde mevcut olabilir. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması simetrik diyabetik nöropati; distal simetrik sensorial nöropati, diyabetik küçük lif nöropatisi, diyabetik otonom nöropati, diyabetin tedavi ile uyarılmış nöropatisi olarak sınıflandırılırken; asimetrik veya fokal diyabetik nöropatiler: kranial nöropati, trunkal radikülopati, radikülopleksus nöropati şeklindedir(10). Çoğunlukla alt ekstremiteleri distal simetrik polinöropati şeklinde tutar. %50 kadar hasta asemptomatik olabilir. Farkında olunmadığı ve koruyucu ayak bakımı

uygulanmadığı takdirde yaralanma, diyabetik ayak ülseri ve amputasyon riski yüksektir. Tip 2 diyabetli hastalarda tanı anında, Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 sene sonra başlamak üzere, her sene nöropati açısından tarama yapılması önerilmektedir. Otonom nöropati belirti ve bulguları (ortostatik hipotansiyon, senkop, istirahat taşikardisi vb.) mutlaka sorgulanmalıdır. Korunma için sıkı glisemik kontrol sağlanmalı ve ayak bakımı ihmal edilmemelidir. Tedavide HT ve dislipidemi gibi parametrelerin kontrolü, diyabetin regülasyonu, ayak bakımı ve farmakolojik tedaviler temel rol oynar(8,14).

Diyabetik böbrek hastalığı, KBH'nın önde gelen nedenlerinden biridir ve kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde artırır. Tip 1 diyabetik hastaların %30'unda, Tip 2 diyabetik hastaların %40'ında diyabetik böbrek hastalığı izlenmektedir. Dünya genelinde 840 milyondan fazla KBH hastası olduğu tahmin edilmektedir. Küresel diyabet prevalansındaki artışa paralel olarak diyabetik böbrek hastalarının sayısında da ciddi bir artış beklenmektedir. Bu nedenle hem kardiyovasküler olay riskini azaltmak hem de SDBY'ye ilerletmeyi yavaşlatmak için diyabetik böbrek hastalığının teşhisini ve yönetimini iyileştirme ihtiyacı vardır(15).

## **2.2. DİYABETİK NEFROPATİ**

### **2.2.1. Tanımı**

Diyabetik böbrek hastalığı, DM hastalarının %25 ile %40'ında görülür ve böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir(16). Tip 1 diyabette 10 yıllık bir süreden sonra gelişirken Tip 2 diyabette tanı anında mevcut olabilir(17). Klinik olarak, persistan albüminüri, düşük GFR ve böbrek hasarının diğer belirtileri ile teşhis edilir. Hemodiyaliz tedavisi gerektirebilen, SDBY ile sonuçlanan böbrek fonksiyonlarındaki bu progresif düşüş göz önüne alındığında, yüksek riskli hastaların erken teşhisi önemlidir(16).

## 2.2.2. Tanı Kriterleri

**Tablo 4:** Kronik Böbrek Hastalığında Albüminüri ve Proteinüri Kategorileri

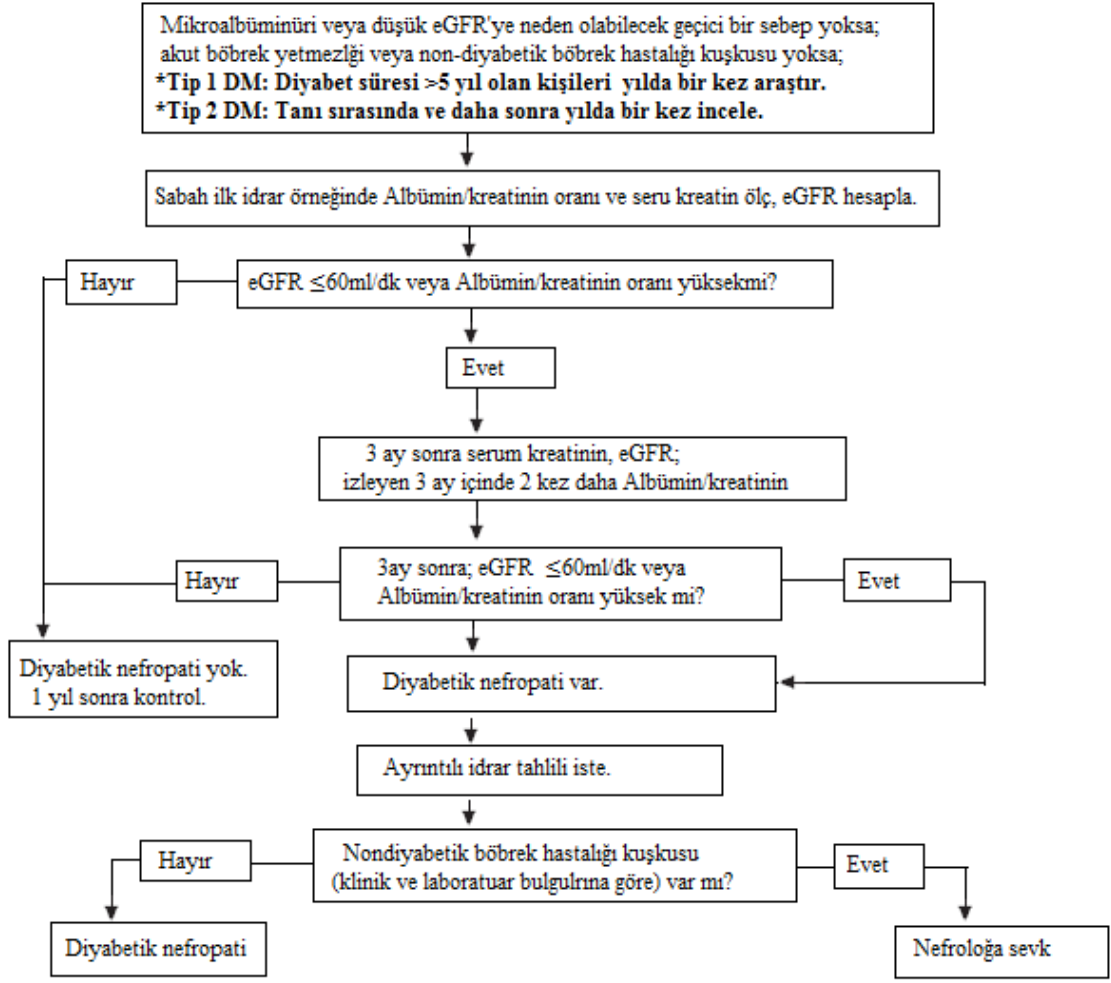
Ölçüt	Normal – hafif artmış (A1)	Orta derecede artmış (A2)	İleri derecede artmış (A3)
AIH (mg/24 saat)	<30	30 – 300	>300
PIH (mg/24 saat)	<150	150 – 500	>500
AKO (mg/mmol)	<3	3 – 30	>30
(mg/g)	<30	30 – 300	>300
PKO (mg/mmol)	<15	15 – 50	>50
(mg/g)	<150	150 – 500	>500
İdrar şeridi	Negatif – çok düşük	Çok düşük – 1 pozitif	1 pozitif – daha yüksek

**AIH:** Albümin ıtrah hızı; **PIH:** Protein ıtrah hızı; **AKO:** Albümin/kreatinin oranı **PKO:** Protein/kreatinin oranı; **A1, A2 ve A3:** Albüminüri kategorileri.

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

DN'nin kesin tanısı için altın standart yöntem renal biyopsi olsa da invaziv bir yöntem olması nedeni ile tanı klinik pratikte konur. Mevcut Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzuna göre 3 aydan daha uzun süre boyunca idrarda 30 mg/g üzerinde albümin atılımının sebat etmesi veya GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> altında olması DN tanısını koydurur(18).

Tip 1 diyabetik hastalarda tanı anından 5 sene sonra; Tip 2 diyabetik hastalarda tanı anında tarama başlanmalıdır. Tarama spot idrarla veya 24 saatlik idrarda protein düzeyi ölçülerek bakılabilir. 3-6 ay içerisinde bakılan 3 idrar örneğinde albümin/kreatinin oranının en az 2'sinde pozitif saptanması albüminüri tanısı koydurur. Altın standart yöntem 24 saatlik idrarda taramadır, albüminüri saptanması halinde daha sık izlem, saptanmaması durumunda yılda bir taramaya devam edilmelidir(8,19).



**Şekil 1:** Diyabetik Böbrek Hastalığı Tanı Algoritması

Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne neden olabilecek sekonder sebepler varsa (kontROLSÜZ HT, üriner sistem enfeksiyonu, hipovolemi, dekompanse kalp yetmezliği vb. gibi), nefropati tarama testleri bu durumlar düzeltilene kadar ertelenmelidir(10).

Eğer muayenede diyabetik retinopati bulgusu yoksa, diyabet süresi 5 seneden kısaysa (Tip 1 DM için), açıklanamayan hematüri, nefritik idrar sedimenti, sistemik hastalığı düşündüren semptom ve bulgular varsa, proteinüride hızlı artış, albümin dışı proteinüri saptanırsa diğer etiolojiler açısından ileri inceleme için nefrolojiye sevk edilmelidir.

### 2.2.3. Evreleme

DN idrardaki albümin atılım düzeyine göre Mogensen ve arkadaşları tarafından 5 klinik evrede tanımlanmıştır(20).

**Evre 1 (Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi):** Bu evrede hiperglisemiye bağlı hiperfiltrasyon vardır. Hiperfiltrasyona sekonder GFR'de %20-40 oranında artış olabilir ve böbrek hipertrofiye uğrar. Glomerüler kapiller basınç artışıyla ilişkili olarak glomerüler hacim ve kapiller yüzey alanı artar. Bu değişiklikler hastaya diyabet tanısı konduğu anda gelişmiştir ve glisemik kontrol ile geri döndürülebilir(20,21).

**Evre 2 (Normoalbuminürik sessiz evre):** Klinik ve laboratuvar belirtiler hala yoktur. Hiperfiltrasyona bağlı artmış olan GFR yüksekliği devam etmektedir. Kan basıncı ve albümin atılımı normal seviyededir. Glomerüler bazal membran kalınlaşır. Bu evre 5-15 sene kadar sürebilir(19-21).

**Evre 3 (Yeni başlayan nefropati-mikroalbuminürik evre):** Genellikle diyabet tanısından 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albümin atılımı 30-300 mg aralığındadır ve persistan albuminüri vardır. GFR bu evrede hala yüksek kalabildiği gibi azalmaya da başlayabilir. Glomerüler bazal membran kalınlaşmasına ek olarak matris proteinlerinin hacminin artması sonucu mezenşimal genişleme olur(19-21). Kan basıncı hastaların %60 kadarında yükselmeye başlar(22). Klinik olarak nefropatinin tespit edilebildiği bu dönem de sıkı glisemik kontrol, proteinden fakir diyet ve antihipertansif tedavilerle nefropatinin ilerlemesinin durdurabilmesi ve geri döndürülebilir olması açısından öneme sahiptir.

**Evre 4 (Klinik nefropati):** Mikroalbuminüri evresinden 5-15 yıl sonra görülür. İdrarda albümin atılımı 300mg/gün ve üzerindedir. GFR ayda ortalama 1ml/dk azalır. Neredeyse hastaların tamamına HT eşlik eder. Yaygın glomeruleskleroz ve hiyalin arterioller skleroz izlenir(19,20). Bu evre geri dönüşümlü olmamakla birlikte ilerleme hızı kısıtlanabilir.

**Evre 5 (Son dönem böbrek yetmezliği evresi):** SDBY'nin geliştiği evredir. Üre, kreatinin yüksekliği, üremi, sıvı retansiyonu ve ona sekonder ödem ve HT izlenir. Tedavisinde çoğunlukla renal replasman tedavisi gerekir.

Tarama için kullanılan bir diğer parametre olan GFR, her hastada rutin olarak hesaplanmalıdır. GFR, Cockcroft-Gault formülü, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü ile hesaplanabilir. Son dönemde yapılan bir meta-analiz çalışmada daha yüksek GFR değerlerine sahip diyabetik popülasyonda, özellikle GFR>90 ml/dk/m<sup>2</sup> olanlarda CKD-EPI denkleminin doğruluğunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir(23).

- 1. Evre: GFR  $\geq 90$  ise normal/artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
- 2. Evre: GFR 60-89 ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
- 3. Evre: GFR 30-59 ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
- 4. Evre: GFR 15-29 ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
- 5. Evre: GFR <15 ise veya hemodiyaliz uygulanıyorsa SDBY vardır.

**Tablo 5:** GFR ve Albüminüriye göre KBH Evremelesi

				Persistan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorileri (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> ) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	$\geq 90$			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44			
	G4	Ciddi derecede azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetersizliği	<15			

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

#### 2.2.4. Korunma ve Tedavi

Tip 2 diyabetli kişilerde, DN için kanıtlanmış tek primer koruma yöntemi kan basıncı kontrolü ve sıkı glisemik kontroldür. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) inhibitörlerinin veya diğer medikal tedavilerin birincil korumada diyabetik böbrek hastalığının gelişimini engellediğine dair kanıt yoktur(17). Michael Mauer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada albüminürisi olmayan ve hipertansif seyretmeyen Tip 1 diyabetik hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) veya anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) renal biyopsi bulgularında diyabetik glomerulopati gelişimini engellemediğini göstermişlerdir(24). E Jennifer Weil ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada normotansif ve normoalbuminürik seyreden Tip 2 diyabetik hastalarda ACEi ve ARB tedavilerinin DN'nin primer önlenmesi amacı ile kullanılmaması gerektiğini ortaya koymaktadır(25). Primer korumada bir diğer dikkat edilecek husus ise nefrotoksik ilaçların potansiyel kullanımından kaçınmaktır(22).

Henrik Mulec ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, böbrek fonksiyonundaki bozulmanın hiperglisemi düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve sıkı glisemik kontrolün erken evre DN gelişimini azaltabileceği ve klinik DN'ye ilerlemeyi geciktirebileceği sonucuna varmışlardır(26). Hastalar önce yaşam tarzı değişikliği (beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, ideal kiloya ulaşılması) konusunda bilgilendirilmeli ve kardiyovasküler riski önemli ölçüde azaltacağı için sigaranın bırakılması konusunda teşvik edilmelidir. Özellikle yüksek riskli hastalar için en uygun HbA1c hedefi %7 ve altı olarak belirlenmiştir(22). The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) ve Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron MR Controlled Evaluation (ADVANCE) çalışmalarına göre sıkı glisemik kontrol sağlama döneminde hastalarda hipoglisemiye bağlı mortalitede ciddi bir artış gözlenmiş hatta kardiyovasküler olay oranlarında belirgin bir düşüş olmadığı gibi ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı makrovasküler olay ve mortalitede artış saptanmıştır(27). Bu sebeple tedavi rejimleri bireyselleştirilmelidir. Özellikle ileri yaş, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda sıkı glisemik kontrol hedeflenmemeli ve yakın takip edilmelidir.

HT, KBH'nın gelişimi ve ilerlemesi için güçlü bir risk faktörüdür. Diyabetli tüm bireylerde KVH mortalitesini azaltmak, KBH gelişimi ve ilerlemesi azaltmak için kan basıncı seviyelerinin <130/80 mmHg olması önerilir(17). Antihipertansif tedaviler

albüminüri gelişimini önemli ölçüde azaltır. Diyet ile alınan sodyum miktarının kısıtlanması kan basıncını kontrol etmek ve kardiyovasküler riski azaltmak için yararlı olabilir. Renal replasman tedavisi alan hastalar haricinde diyetle alınan protein miktarı günde 0.8 g/kg olarak sınırlandırılmalıdır. DN gelişen Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda ACEi veya ARB tedavilerinin albüminüriyi ve SDBY'ye ilerleme riskini azalttığı açıkça bilinmektedir. Beklenen yarar ve risklere dayalı olarak hastalar için daha düşük kan basıncı hedefleri düşünülmelidir. Özellikle albüminüri düzeyi 300 mg/gün ve üzerinde olan hastalar için daha düşük kan basıncı hedefleri daha uygun olacaktır. ACEi ve ARB'ler, kanıtlanmış anti-proteinürik faydaları nedeni ile diyabet, HT, GFR<60 ml/dk ve idrar albümin> 300 mg/g olan kişilerde tercih edilen birinci basamak antihipertansif tedaviler olmalıdır. Hastaların tolere edebileceği maksimum dozlarda verilmesi önerilmektedir(17).

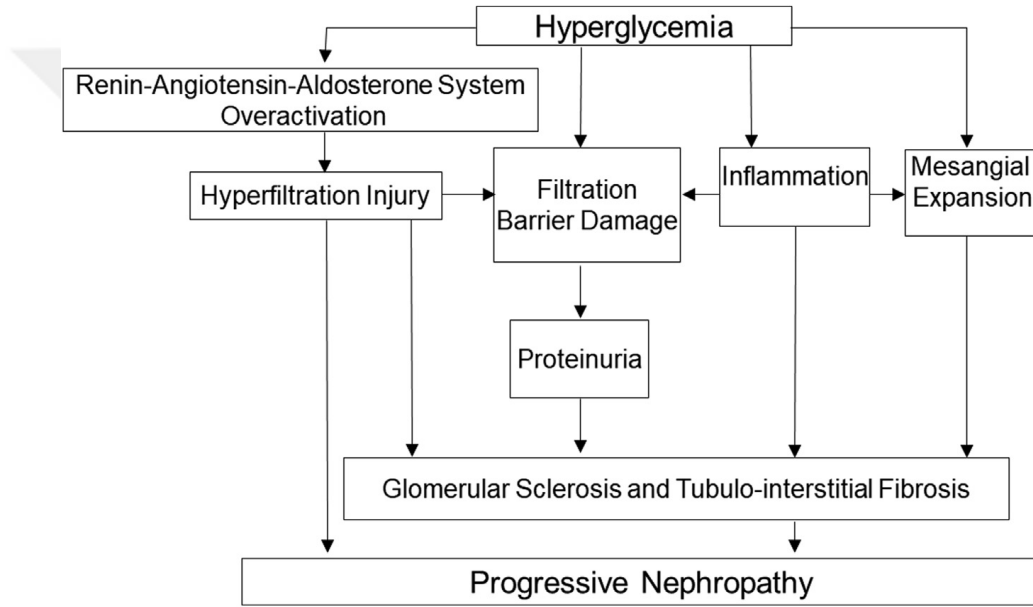
DN tanısı alan ve persistan proteinürisi olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tedavi edilebilir risk faktörlerine yönelik uygun tedavi rejimlerinin belirlenmesi gerekir. Metforminin kilo ve kardiyovasküler mortalite üzerindeki olumlu etkileri de göz önüne alındığında hasta tolere edebiliyorsa ve kullanımı açısından bir kontraendikasyon yoksa antidiyabetik tedavide başlangıç tedavisi olarak metformin önerilmektedir(28). Bir diğer tedavi seçeneği olarak, sodyum glukoz ko-transporter inhibitörleri (SGLT2i) proksimal tübülden glukoz geri emilimini inhibe eder, kilo üzerinde olumlu etkiye sahiptir, kan basıncını ve intraglomerüler basıncı azaltır, albüminüriyi azaltır ve GFR düşüş hızını yavaşlatır. Yapılan birçok çalışma SGLT2i ve insülin tedavisi seçeneklerinden glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistlerinin (GLP-1 RA), HbA1c'den bağımsız olarak kişiye özgü faktörler de göz önüne alındığında, kardiyovasküler ve renal koruma sağlamada potent tedaviler olduğunu desteklemektedir(28). Hastaların hiperglisemi düzeyine göre kombine tedaviler tercih edilebilir.

Diyabetik nefropatili hastaların çoğuna dislipidemi eşlik eder; düşük düzeyde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol) seviyeleri, yüksek trigliserid ve yüksek düzeyde düşük dansiteli lipoprotein (LDL kolesterol) seviyeleri ile karakterizedir. Dislipideminin kendisi de glomeruloskleroz gelişimine katkıda bulunur ve DN'nin ilerlemesinde rol oynayıcıdır. Statinler ile tedavi önemli kardiyovasküler faydalar sağlar.

Güncel kılavuzlar LDL kolesterol seviyesini diyabetik hastalarda 100 mg/dl'nin altında; eşlik eden ASKVH varlığında 70 mg/dl'nin altında tutulmasını önermektedir(22).

### 2.2.5. Patofizyoloji

Diyabetik nefropatinin patofizyolojisi temelde 3 sürece dayanır: Hiperfiltrasyona bağlı glomerüler filtrasyon bariyerinde gelişen hasar, glomerüler mezengiumda genişleme ve oksidatif stres. Bu süreçlerin gelişimi multifaktöriyeldir ve hemodinamik, metabolik ve immün patoloji ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(29).



Şekil 2: Diyabetik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

#### 2.2.5.1. Glomerüler Hemodinamik Bozukluklar

Hipergliseminin tetiklediği glomerüler hiperfiltrasyon, intraglomerüler basınç artışı ve sistemik HT böbrekteki hasarı başlatan temel hemodinamik mekanizmalardır(30). Glomerüler hiperfiltrasyon dolaşımında artan atrial natriüretik peptid, nitrik oksit ve prostanoidler gibi vasoaktif faktörlerin dengesizliğinden kaynaklanır ve afferent arteriyolde dilatasyonla sonuçlanır(31). Diğer tarafta da anjiyotensin II, endotelin-1 ve tromboksan gibi vazokonstriktör maddelerin artışı söz konusudur. RAAS kan basıncı ve sıvı hacminin düzenlenmesinde doğrudan yer alır,

vasküler hasar ve inflamasyona katkı sağlar. Esasen RAAS, glomerüler hiperfiltrasyonun anahtar tetikleyicisidir(15). RAAS'ın hedef dokular üzerindeki etkilerinin çoğuna anjiyotensin II aracılık eder(30). RAAS'ın anormal aktivasyonu, efferent arteriyolün vazokonstriksiyonuna neden olarak intraglomerüler basınçta bir artışa yol açar. Yüksek intraglomerüler basınç ve bunun sonucu olarak glomerüler filtrasyon bariyerinde gelişen hasar, zamanla albüminüri ve GFR'de düşüş ile kendini gösterir. Bunlara ek olarak, aşırı artmış endotelin-1 aktivitesi de efferent arteriyolün vazokonstriksiyonuna ve doğrudan mesangial proliferasyona neden olabilir ve glomerüler filtrasyon bariyerinin geçirgenliğini artırabilir(29).

#### **2.2.5.2. Metabolik Faktörler**

Hiperglisemi glikoliz artışına sebep olarak, 4 farklı hücre içi yolağı aktive eder. Bunlar polioli yolu, heksosamin yolu, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve protein kinaz C olarak sayılabilir. Glikoliz, glukozun enerji üretimi için hücreler tarafından parçalandığı biyokimyasal yoldur(32).

Polioli yolunun aktivasyonu ile glukoz önce NADPH'ya bağımlı enzim olan aldoz redüktaz yoluyla sorbitole dönüştürülür, bunun sonucu hücre içinde NADPH azalır. Antioksidan olarak bilinen glutatyonun yapımında kofaktör olarak görev alan NADPH azalması sonucu glutatyon ve glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma gelişir ve tüm bunlara sekonder azalan nitrik oksit seviyeleri, hücre içi oksidatif stresin artması ve apoptoz ile sonuçlanır. Neticede polioli yolunun son ürünü olan fruktoz da potansiyel bir nefrotoksik maddedir(32,33).

Hekzosamin yolağında fruktoz-6-fosfattan oluşan glukozamin-6-fosfat, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-  $\alpha$ ) ve transforme edici büyüme faktör beta-1 (TGF-  $\beta$ 1) transkripsiyonu için substrat olarak kullanılır. Artan TGF-  $\beta$ 1 düzeylerinin diyabetik nefropatinin iki patolojik özelliği olan renal hücre hipertrofisi ve mezangial matriks bileşenlerinde genişlemeden ve dolayısıyla glomerulosklerozdan sorumlu olduğu bilinmektedir(32,34).

AGE, hiperglisemi varlığında meydana gelen hücre içi ve hücre dışı proteinlerin glukozla irreversible nonenzimatik glikasyonunun bir sonucu olarak oluşur(35). AGE

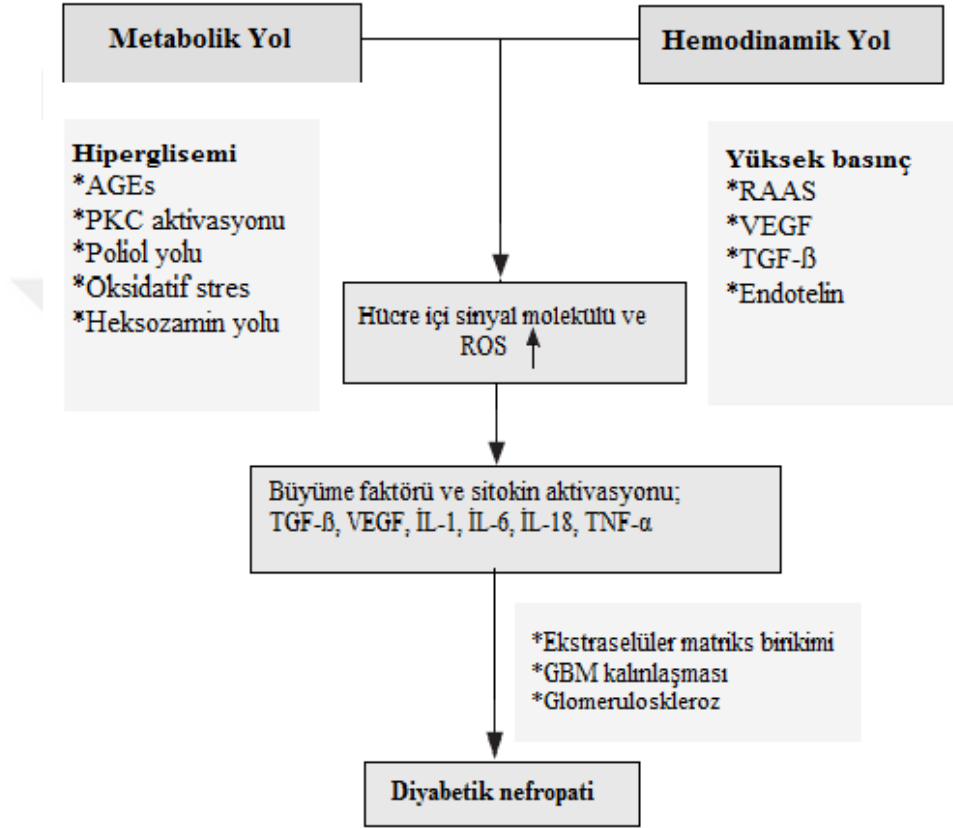
oluştuktan sonra hem hücre içi hem de hücre dışı proteinlerin işlevini değiştirerek veya bozarak hücrelere zarar verir. Örnek olarak, AGE'nin hem laminin hem de tip 4 kollajeni modifiye ederek glomerüler bazal membranın protein geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir(36). Bunlara ek olarak artan AGE konsantrasyonları, fibronektin, kollajen tip 1 ve 4'ün ekspresyonunu arttırarak renal ekstraselüler matriks artışına sebep olur(32). AGE'lerin bir diğer özelliği de IL-1, IL-6, ve TNF-  $\alpha$  gibi sitokinleri; TGF-  $\beta$ 1, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aktive ederek diyabetik nefropatinin gelişimine katkı sağlamalarıdır(36).

Protein kinaz C, protein kinaz ailesine ait hücre içi sinyal iletim sisteminde görevli bir enzimdir. Hiperglisemi ile artan diacyl gliserol (DAG), protein kinaz C aktivasyonu için bir kofaktör görevi görür(37). Hiperglisemi varlığında, DAG yüksekliği kronik olarak devam edeceği için sürekli olarak protein kinaz C yolağını aktive etmeye devam eder. Protein kinaz C yolağı ile prostaglandin E2 ve nitrik oksidin aktivite düzeyleri artar, bu da afferent arteriyolde vasodilatasyona ve anjiyotensin 2'nin efferent arteriyoldeki vazokonstriksiyon etkilerinin artmasına yol açar. Daha önce de bahsedildiği gibi tüm bunlar glomerüler hiperfiltrasyona katkı sağlar(32). Bir diğer etkisi de VEGF aracılığı ile olur. VEGF, podositler tarafından salgılanan ve endotel hücrelerinin, podositlerin ve mezangiyal hücrelerin hayatta kalması için gerekli olan bir proteindir(38). VEGF'nin etkisiyle vasküler permeabilite artar ve bu durumun albüminüri gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Protein kinaz C aktivasyonu ayrıca TGF- $\beta$  düzeylerinin yanı sıra fibronektin ve tip 4 kollajen üretimini arttırır, glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve ekstraselüler matriks birikimine katkıda bulunur(32).

### **2.2.5.3. İnflamasyon**

Hiperglisemi, glomerüler filtrasyon bariyeri hasarı ile sonuçlanan proinflamatuvar ve profibrotik yolların aktivasyonu ile ilişkilidir(29). NF-kappa B inflamasyon, bağışıklık, apoptoz gibi birçok gen ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Böbrekte glomerül, interstisyum ve tübül epitel hücrelerinde bulunur. Hiperglisemi ile NF-kappa B ekspresyonu artar(39). TNF- $\alpha$ , IL-1 beta, IL-6, IL-8 gibi sitokinler proinflamatuvar aktiviteye sahip sitokinlerdir. Diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda büyük oranlarda eksprese edildiği, idrarda albümin atılımı ile ilişkili olduğu ve nefropati gelişmesinde ve ilerlemesinde rol

oynadıklarına dair önemli kanıtlar vardır(40). Bu sitokinlerin vasküler endotel hücre geçirgenliğini arttırdığı, glomerüler hiperselülariteye ve glomerüler bazal membran kalınlaşmasına katkıda bulunduğu, endotel hücrelerin apoptozunu indüklediği ve doğrudan renal hücrelere toksik olabileceği düşünülmektedir(41).



**Şekil 3:** Diyabetik Böbrek Hastalığının Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler

Sonuç olarak tüm bu mekanizmalar birlikte glomerüler hipertrofi, mezangiyal genişleme, tubulointerstisyel fibroz, glomerüloskleroz ile böbrek hasarının gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar. Ancak bu mekanizmalar diyabetik nefropatinin doğal seyri boyunca muhtemelen bireyler arasında değişkenlik göstermektedir.

### 2.3. RENAL DOPPLER ULTRASON

Klinik pratikte, renal ultrasonografi genellikle başlangıç görüntüleme yöntemi olarak kullanılmasına rağmen, ultrasonografik bulgular hala diyabet hastalarının rutin değerlendirmesinde veya DN'nin progresyonunu incelemede gerçek rolünü bulamamıştır. Başlangıçtaki hastalık aşamalarında artmış GFR böbrek boyutlarında belirgin bir artışa yol açsa da, hastalığın ilerlemesi ve nefroskleroz daha sonra parankim kalınlığını ve böbrek boyutlarını azaltır. Doppler teknolojisinin gelişimi, Doppler indeksleri ile hastalıkların komplikasyonları arasında bir ilişki bulma olasılığını arttırmıştır. Doppler dalga formu analizi, kan akımının değerlendirilmesi için güvenilir bir invaziv olmayan yöntem olarak günümüzde kabul görmektedir(42). Eski çalışmalarda, Doppler ultrasonun allogreft böbreklerde arteriyel kan akışını değerlendirmek için etkili bir teknik olduğu ve aynı zamanda bu yöntemin akut rejeksiyon için oldukça spesifik olduğu düşünülüyordu. Fakat Doppler ultrasonun allogreft disfonksiyonu için yüksek duyarlılığa sahip olduğu keşfedilmiş olsa da, aynı indeks değişikliklerinin diğer renal patolojilerde de mevcut olabileceği görülmüştür(43).

Renal Doppler ultrason ölçümü ile elde edilen, intrarenal vasküler direnci tanımlamak için kullanılan iki ana parametre RRI ve pulsatil indekstir. Her ikisi de bir organın perfüzyona direncinin göstergesidir. RRI, renal parankimdeki küçük arterler, arteriyoller ve kapillerlerdeki vasküler akış direncini yansıtır. RRI'nın oldukça hassas ve basit bir gösterge olarak renovasküler birçok faktör ile değiştiği gösterilmiştir. Örneğin diyabetik glomerulopati, tubulointerstisyel lezyonlar, interstisyel fibroz ve arteriyoskleroz gibi nedenler RRI'nın artışı ile ilişkilendirilebilir(44). RRI: (Pik sistolik hız - End diastolik hız) / Pik sistolik hız formülü kullanılarak hesaplanabilir. RRI: 0.47-0.70 aralığında normal kabul edilir ve iki böbrek arasında %5-8'inden daha az bir fark gösterir(45). DN'nin erken teşhisi için oldukça önemli olan bir diğer parametre böbrek volümüdür. Yukarıda da bahsedildiği gibi diyabetik hastalarda hiperfiltrasyona sekonder hipertrofi ve nefromegali beklenir. Bu sebeple, renal Doppler ultrason intrarenal hemodinamik anormallikleri değerlendirmede ve intrarenal hasarı saptamada biyopsiye bir alternatif olabilir. Ayrıca bu çalışma KBH hastalarının erken evrede tespit edilmesinde ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemenin önlenmesinde yardımcı olabilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif tek merkezli çalışmada 01.01.2023 ile 31.07.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran veya herhangi bir sebeple İç Hastalıkları Kliniğinde yatışı olan 18 yaş üzerindeki Tip 2 DM tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışmaya toplam 117 hasta dahil edildi. Hasta grubunun demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), antropometrik ölçümleri (boy, kilo), komorbid hastalıkları (diyabet süresi, HT süresi, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı (İKH), serebrovasküler olay (SVO), PAH, ACEi veya ARB kullanımı), biyokimyasal parametreleri (üre, kreatinin, APG, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL), idrar analizleri (24 saatlik idrarda kreatinin ve mikroalbumin değerleri) ve renal Doppler ultrason verileri geriye yönelik taranarak kaydedildi. Diyabetik hastalar albuminüri düzeylerine göre normoalbuminürik (1. grup) ve mikroalbuminürik (2. grup) olarak iki gruba ayrıldı. Sağlıklı kontrol grubu katılımcılarının da e-nabız sistemi ve hastane bilgi yönetim sistemindeki verileri incelenerek kronik bir hastalıklarının olmadığı, tam idrar tahlili veya spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda mikroalbumin sonuçları ile albuminürisinin olmadığı izlendikten sonra demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), antropometrik ölçümleri (boy, kilo), biyokimyasal parametreleri (üre, kreatinin, APG, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL) ve herhangi bir sebeple yapılmış olan renal Doppler ultrason verileri geriye yönelik taranarak kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların renal Doppler ultrason görüntüleri, yorum farklılıklarını önlemek amacıyla aynı radyoloji hekimi tarafından değerlendirilmiş şekilde seçildi.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 18 yaş üzerindeki hastalar
- Tip 2 DM tanısı olan hastalar

#### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

- Gebelik
- Yapısal böbrek hastalığı varlığı (tek böbrek, at nalı böbrek, polikistik böbrek hastalığı, atrofik böbrek)
- Renal transplant öyküsü

- Hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastalar
- GFR <15 ml/dk olan hastalar
- Postrenal patoloji varlığı (hidronefroz, ektazi)
- Eş zamanlı üriner sistem enfeksiyonu geçiren hastalar

Çalışmaya alınan diyabetik hastalar, Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem 2022 Kılavuzu'nda belirtilen diyabet tanı kriterlerini karşılayanlardan seçildi. Tam kan örneği K2 EDTA'lı tüpe alındıktan sonra HbA1c düzeyleri HPLC yöntemi ile ADAMS A1c HA-8180V (Arkray, Kyoto, Japonya) cihazında ölçüldü.

Sarı kapaklı seperatör jel içeren tüplere alınan numuneler oda sıcaklığında 30 dakika pıhtılaştırıldıktan sonra 1000 g'de 20 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumdan heksokinaz yöntemi ile glukoz; üreaz yöntemi ile üre; jaffe alkalın pikrat yöntemi ile kreatinin; enzimatik kolorimetrik yöntem ile total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL Cobas 8000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazında ölçüldü.

Diyabetik hastalarda yeterli düzeyde toplanmış olan 24 saatlik idrar örneklerinde mikroalbümin ve kreatinin sonuçlarına bakıldı. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease klavuzuna göre <30 mg/24 saat albüminüri düzeyi normoalbüminürik, 30-300 mg/24 saat albüminüri düzeyi mikroalbüminürik kabul edildi. Mikroalbüminüri izlenen hastaların 3 aydan uzun süredir albüminürisinin devam ettiği eski spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrar analizleri ile teyit edildi. Mikroalbümin immunotürbidimetrik yöntem ile, kreatinin jaffe yöntemi ile Cobas 8000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazında ölçüldü. GFR, CKD-EPI denkleminde göre hesaplanarak kaydedildi.

Renal Doppler ultrason muayeneleri radyoloji hekimi tarafından gerçekleştirildi. İnceleme Samsung R85 sistemi (Samsung Medison Co, Ltd, Seul, Kore) ve curvilinear C1-7 broadband prop ile gerçekleştirildi. B-mod ultrasonda; her iki böbrek boyutu longitudinal, ortogonal ve transvers düzlemlerde elde edildi ve standart ellipsoid formül ( $\text{cm}^3$  cinsinden uzunluk x genişlik x kalınlık x 0,52) kullanılarak böbrek hacimleri hesaplandı. Total renal volüm: Sağ böbrek volümü + Sol böbrek volümü toplamı ile elde edildi. Vücut yüzey alanı ( $\text{m}^2$ ):  $\sqrt{(\text{Boy [cm]} * \text{kilo[kg]} / 3600)}$  denkleminde göre Mosteller

formülü ile hesaplandı. Total böbrek volüm / vücut yüzey alanı formülü ile de düzeltilmiş total böbrek volümü elde edildi. İntrarenal arterleri tanımlamak için renkli Doppler ultrason kullanıldı ve Doppler sinyalleri üst, orta ve alt renal bölgelerin her birinde medüller piramid etrafındaki interlober arterler boyunca her iki böbrek için kayıt edildi. RRI: (Pik sistolik hız - End diastolik hız) / Pik sistolik hız ile hesaplandı. Ölçülmüş olan her böbrek için 3, toplam 6 RRI değerinin ortalaması alınarak ortalama RRI değeri bulundu. Renal rezistif indeks değeri 0.7 ve üzerinde olan hastalar yüksek kabul edildi.

### **3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Veri seti elde edildikten sonra, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Parametrik veriler, ortalama  $\pm$  standart sapma, parametrik olmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler ise yüzde olarak sunuldu. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis ve one-way ANOVA testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler ise Pearson Ki Kare testi kullanılarak analiz edildi. Post Hoc testler ile alt grup analizleri için Bonferroni testi kullanıldı. Parametrik değişkenler arasında korelasyon varlığı durumu Pearson Korelasyon analizi; nonparametrik veya ordinal değişkenler arası korelasyon ise Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Literatür verileri göz önünde bulundurularak ortalama RRI değerleri “<0,7 olanlar düşük” ve “ $\geq 0,7$  olanlar yüksek” olarak gruplandırıldı ve bu grupların bağımsız değişkenler ile ilişkisi tek değişkenli ve çok değişkenli İkili lojistik Regresyon analizi ile incelendi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### **3.2. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu’na uygun olarak Seyrantepe Hamidiye Etfal SUAM Klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 4063 onay numarası ile onaylanmıştır.

## 4. BULGULAR

Diyabetik hasta grubun yaş ortalaması 61,01±9,45 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 39,19±10,73 yıl olarak saptandı. İstatistiksel analizde hastaların yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (**p<0.001**). Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında glukoz, üre, kreatinin, GFR, total kolesterol, trigliserid, HDL, HbA1c ve ortalama RRI değerleri açısından anlamlı fark saptanırken (**p<0.05**), LDL ve total renal volüm değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 6:** DM hastaları ve kontrol grubunun demografik, laboratuvar ve renal ultrason ölçümlerinin karşılaştırılması

	DM (n=80)		Kontrol Grubu (n=37)		p değeri
Kadın/Erkek	47 (58,8)/33 (41,3)		20 (54,1)/17 (45,9)		0,633 <sup>a</sup>
Yaş (yıl)	61,01±	9,45	39,19±	10,73	<b>0,000*</b>
Diyabet süresi (yıl)	8,34±	4,25			
HT süresi (yıl)	6,54±	5,30			
Glukoz (mg/dl)	187±	90	92±	10	<b>0,000*</b>
Üre (mg/dl)	36,94±	20,00	24,38±	8,36	<b>0,000*</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,91±	0,31	0,74±	0,12	<b>0,007*</b>
GFR (ml/dk)	84,81±	23,90	113,89±	7,56	<b>0,000*</b>
Total kolesterol (mg/dl)	187,73±	73,92	157,81±	27,15	<b>0,036*</b>
Trigliserid (mg/dl)	220,63±	156,29	96,32±	36,90	<b>0,000*</b>
LDL (mg/dl)	98,76±	46,51	89,51±	26,00	0,558*
HDL (mg/dl)	39,76±	13,11	48,86±	14,37	<b>0,001*</b>
HBA1C (%)	8,56±	2,22	5,28±	0,42	<b>0,000*</b>
Ortalama RRI	0,71±	0,05	0,58±	0,067	<b>0,000*</b>
Total renal volüm (cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup> )	147,92±	36,00	153,51±	24,19	0,201 <sup>b</sup>

a=Pearson Ki kare, \*Mann Whitney U testi, b=Student t testi

Araştırmaya dahil edilen 117 hastanın 50'si erkek (%42,7) ve 67'si (%57,3) kadındı. DM bulunan hastaların 55'inde (%47,0) HT, 67'sinde (%57,3) hiperlipidemi, 32'sinde (%27,4) İKH, 4'ünde (%3,4) PAH ve 2'sinde (%1,7) SVO öyküsü bulunduğu görüldü. Ek olarak, hastaların 41'inde (%35,0) ACEi veya ARB kullandığı saptandı. Ki kare analizinde; üç grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,471).

Alt grupların karşılaştırılması için Bonferroni testi ile yapılan post hoc analizde; 1. grup ve 2. grup arasında HT, hiperlipidemi, İKH, PAH, SVO öyküsü ve ACEi veya ARB kullanımı açısından anlamlı fark bulunmadığı belirlendi (p>0.05).

**Tablo 7:** Hastaların demografik ve eşlik eden hastalıklarının albüminüri düzeyine göre karşılaştırılması

		Toplam		<30mg/gün (1. grup)		30-300mg/gün (2. grup)		Kontrol grubu		Test değeri p değeri <sup>a</sup>
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Kadın	67	57,3	26	38,8	21	31,3	20	29,0	X <sup>2</sup> =1,505
	Erkek	50	42,7	14	28,0	19	38,0	17	34,0	0,471
Hipertansiyon	Yok	62	53,0	12	19,4	13	21,0	37	59,7	X <sup>2</sup> =0,058
	Var	55	47,0	28	50,9	27	49,1	0	0,0	0,809
Hiperlipidemi	Yok	50	42,7	8	16,0	5	10,0	37	74,0	X <sup>2</sup> =0,827
	Var	67	57,3	32	47,8	35	52,2	0	0,0	0,363
İKH	Yok	85	72,6	25	29,4	23	27,1	37	43,5	X <sup>2</sup> =0,208
	Var	32	27,4	15	46,9	17	53,1	0	0,0	0,648
PAH	Yok	113	96,6	40	35,4	36	31,9	37	32,7	X <sup>2</sup> =4,211
	Var	4	3,4	0	0,0	4	100,0	0	0,0	0,040
SVO	Yok	115	98,3	38	33,0	40	34,8	37	32,2	X <sup>2</sup> =2,051
	Var	2	1,7	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0,152
ACEi veya ARB kullanımı	Yok	76	65,0	19	25,0	20	26,3	37	48,7	X <sup>2</sup> =0,050
	Var	41	35,0	21	51,2	20	48,8	0	0,0	0,823

\*=Sütun yüzdesi, a=Pearson Ki kare

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalamasının; 1. grupta 60,98±9,07 yıl, 2. grupta 61,05±9,93 yıl ve kontrol grubunda 39,19±10,73 yıl olduğu görüldü. İstatistiksel analizde, gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulundu. Bonferroni testi ile yapılan post hoc analizde, kontrol grubunun yaş ortalamasının her iki hasta grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak düşük olduğu (**p<0,001**), 1. grup ve 2. grup arasında ise anlamlı fark bulunmadığı belirlendi. Ayrıca, ortalama DM süresinin 1. grupta 7,50±4,06 yıl, 2. grupta ise 9,18±4,33 yıl olduğu saptandı. İstatistiksel analizde, 2. grupta DM süresinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi (**p=0,032**). Ek olarak, ortalama HT süresinin 1. grupta 6,33±5,13 yıl, 2. grupta ise 6,75±5,51 yıl olduğu görüldü. Her iki grup arasında HT süresi açısından anlamlı fark bulunmadığı saptandı (p=0,713) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Çalışma grubunun yaş ve hastalık süresi özelliklerinin albüminüri düzeyine göre karşılaştırılması

	<30 mg/gün (1. grup)	30-300 mg/gün (2. grup)	Kontrol grubu	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş	60,98± 9,07	61,05± 9,93	39,19± 10,73	<b>0,000*</b>
DM süresi (yıl)	7,50± 4,06	9,18± 4,33		<b>0,032<sup>a</sup></b>
HT süresi (yıl)	6,33± 5,13	6,75± 5,51		0,713 <sup>a</sup>

\*=Kruskal-Wallis testi, a=Mann Whitney U testi

Çalışma grubunda ölçülen laboratuvar değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 9’da sunulmuştur. İstatistiksel analizde, her üç grup arasında serum glukoz, üre, kreatinin, GFR, Trigliserid, HbA1c değerleri (**p<0,001**) ve HDL (**p=0,006**) açısından anlamlı fark bulunduğu belirlendi. Buna karşın, total kolesterol ve LDL düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadığı görüldü (sırasıyla; p=0,075 ve 0,202).

**Tablo 9:** Çalışma grubunda ölçülen laboratuvar değerlerinin ve renal ultrason ölçümlerinin albüminüri düzeyine göre karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	<30 mg/gün (1. grup)	30-300 mg/gün (2. grup)	Kontrol grubu	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Glukoz (mg/dl)	167,0± 84,0	207,0± 92,0	92,0± 10,0	<b>0,000*</b>
Üre (mg/dl)	29,63± 7,51	44,25± 25,39	24,38± 8,36	<b>0,000*</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,77± 0,18	1,04± 0,35	0,74± 0,12	<b>0,000*</b>
GFR (ml/dk)	92,40± 16,96	77,23± 27,42	113,89± 7,56	<b>0,000*</b>
Total kolesterol (mg/dl)	195,93± 88,18	179,53± 56,17	157,81± 27,15	0,075*
Trigliserid (mg/dl)	205,33± 154,58	235,93± 158,45	96,32± 36,90	<b>0,000*</b>
LDL (mg/dl)	102,53± 37,59	95,00± 54,22	89,51± 26,00	0,202*
HDL (mg/dl)	39,73± 13,06	39,80± 13,33	48,86± 14,37	<b>0,006*</b>
HBA1C (%)	7,96± 2,04	9,12± 2,27	6,49± 7,36	<b>0,000*</b>
Ortalama RRI	0,70± 0,06	0,71± 0,08	0,58± 0,06	<b>0,000<sup>a</sup></b>
Total renal volüm (cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup> )	140,21± 34,23	154,88± 38,25	153,51± 24,19	0,096 <sup>a</sup>

\*=Kruskal-Wallis testi, a= Oneway ANOVA testi

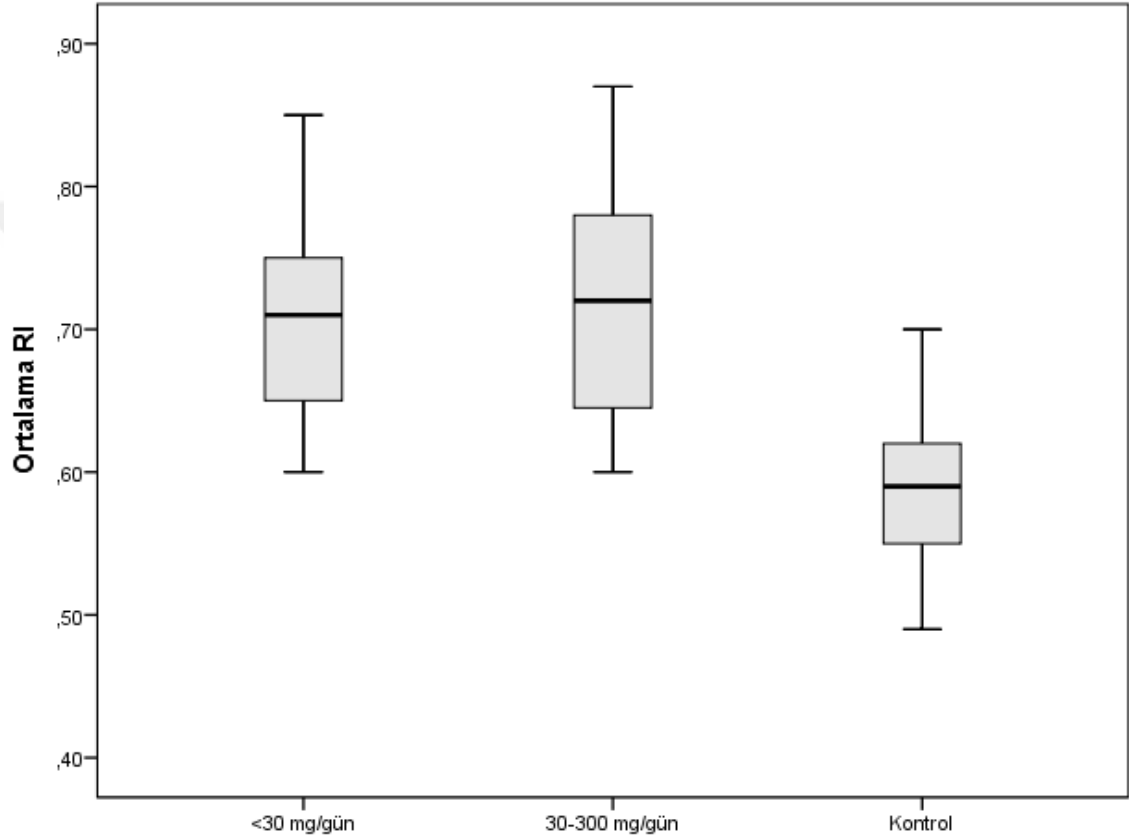
Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar ile yapılan post hoc analize ilişkin sonuçlar Tablo 10’da sunulmuştur. Bu analizde, kontrol grubu ile 1. grup arasında glukoz, üre, GFR, Triglisericid, HDL ve HbA1c değerleri açısından anlamlı fark bulunduğu ( $p<0,05$ ); kreatinin düzeyi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu ile 2. grup kıyaslandığında, glukoz, üre, kreatinin, GFR, Triglisericid, HDL ve HbA1c değerleri açısından anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). 1. grup ve 2. grup arasında ise glukoz, üre, GFR, Triglisericid, HDL ve HbA1c değerleri açısından anlamlı fark bulunmazken; 1. grupta kreatinin değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p=0,001$ ).

**Tablo 10:** Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar ile yapılan analizlere ilişkin sonuçlar

	Test değeri	Standart hata	Std. Test değeri	p değeri	Düzeltilmiş p değeri
<b>Glukoz</b>					
Kontrol grubu-1. grup	40,708	7,736	5,262	,000	,000
Kontrol grubu-2. grup	55,658	7,736	7,195	,000	,000
1. grup-2. grup	-14,950	7,583	-1,971	,049	,146
<b>Üre</b>					
Kontrol grubu-1. grup	19,896	7,732	2,573	,010	,030
Kontrol grubu-2. Grup	36,983	7,732	4,783	,000	,000
1. grup-2. grup	-17,088	7,580	-2,254	,024	,073
<b>Kreatinin</b>					
Kontrol grubu-1. grup	4,077	7,734	,527	,598	1,000
Kontrol grubu-2. grup	32,565	7,734	4,210	,000	,000
1. grup-2. grup	-28,488	7,582	-3,757	,000	,001
<b>GFR</b>					
Kontrol grubu-1. grup	-41,244	7,734	-5,333	,000	,000
Kontrol grubu-2. grup	-55,044	7,734	-7,117	,000	,000
1. grup-2. grup	13,800	7,582	1,820	,069	,206
<b>Triglisericid</b>					
Kontrol grubu-1. grup	33,242	7,736	4,297	,000	,000
Kontrol grubu-2. grup	39,567	7,736	5,115	,000	,000
1. grup-2. grup	-6,325	7,584	-,834	,404	1,000

	Test değeri	Standart hata	Std. Test değeri	p değeri	Düzeltilmiş p değeri
<b>HDL</b>					
Kontrol grubu-1. grup	-21,773	7,731	-2,816	,005	,015
Kontrol grubu-2. grup	-21,035	7,731	-2,721	,007	,020
1. grup-2. grup	-,738	7,579	-,097	,922	1,000
<b>HBA1C</b>					
Kontrol grubu-1. grup	45,614	7,734	5,898	,000	,000
Kontrol grubu-2. grup	59,251	7,734	7,662	,000	,000
1. grup-2. grup	-13,638	7,581	-1,799	,072	,216

Çalışmaya dahil edilen kişilerin ortalama RRI değeri 1. grupta  $0,70 \pm 0,06$ , 2. grupta  $0,71 \pm 0,08$  ve kontrol grubunda  $0,58 \pm 0,05$  olarak saptandı (Şekil 4). Bonferroni testi ile yapılan post hoc analizde, kontrol grubunun ortalama RRI değerinin her iki hasta grubunun ortalama RRI değerinden anlamlı olarak düşük olduğu ( $p < 0,001$ ), bununla birlikte, 1. grup ve 2. grup arasında anlamlı fark bulunmadığı belirlendi.



**Şekil 4:** 24 saatlik idrar albümin atılım düzeyine göre ortalama RRI değerlerinin karşılaştırılması (One-way ANOVA testi;  $F=48,516$ ,  $p < 0,001$ )

Katılımcıların ortalama RRI değerleri 0,7 cut-off değerine göre düşük (0,7 altı) ve yüksek (0,7 ve üzeri) olarak sınıflandırıldı. Buna göre; ortalama RRI değeri yüksek olanların oranının 1. grupta %48,8 ve 2. grupta %51,1 olduğu belirlendi. Kontrol grubunda ise ortalama RRI değeri yüksek hasta bulunmadığı görüldü. Ki kare analizinde, gruplar arasında ortalama RRI değerinin yüksekliği açısından anlamlı fark bulunduğu saptandı (**p<0.001**). Alt grupların karşılaştırılması için Bonferroni testi ile yapılan post hoc analizde; 1. grup ve 2. grup arasında ortalama RRI değerinin yüksekliği açısından anlamlı fark bulunmadığı belirlendi.

**Tablo 11:** Çalışma grubunun ortalama RRI değerlerinin albüminüri düzeyine göre karşılaştırılması

		Toplam		<30mg/gün (1. grup)		30-300mg/gün (2. grup)		Kontrol grubu		Test değeri p değeri <sup>a</sup>
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ortalama RRI	Düşük	72	59,80	18	25	17	23,6	37	51,3	X <sup>2</sup> =27,265 <b>0,000</b>
	Yüksek	45	40,20	22	48,8	23	51,1	0	0	

Ortalama RRI değeri ile ilişkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile incelenerek Tablo 12’de sunulmuştur. Tek değişkenli analizde, yaş, HT, hiperlipidemi, İKH varlığı ve albüminüri düzeyinin yüksek ortalama RRI değeri ile ilişkili olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde ise daha ileri yaşta olma ile yüksek ortalama RRI değeri arasında güçlü ilişki bulundu (**Odds ratio=16,125**). Bununla birlikte, HT, hiperlipidemi, İKH varlığı ile ortalama RRI değeri arasındaki istatistiksel ilişkinin çok değişkenli analizde kaybolduğu görüldü. Ek olarak, yüksek ortalama RRI değeri saptanma olasılığının; normoalbüminüri bulunan hastalarda yaklaşık 12 kat, mikroalbüminüri bulunan hastalarda ise yaklaşık 16 kat daha yüksek olduğu görüldü.

**Tablo 12:** Ortalama RRI değeri ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (cut off değeri: 0,7)

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz*	
	Odds ratio* (%95 GA)	p değeri	Odds ratio* (%95 GA)	p değeri
Yaş	30,150 (8,274-109,871)	<b>0,000</b>	16,125 (5,379-48,337)	<b>0,000</b>
Cinsiyet (erkek)	0,546 (0,255-1,173)	0,151	1,284 (0,361-4,567)	0,700
HT (var)	6,103 (2,692-13,834)	<b>0,000</b>	3,369 (0,850-13,361)	0,084
Hiperlipidemi	4,117 (1,807-9,382)	<b>0,000</b>	0,400 (0,069-2,334)	0,309
İKH	2,975 (1,287-6,878)	<b>0,011</b>	0,912 (0,270-3,081)	0,882
Normoalbüminüri	21,389 (4,516-101,294)	<b>0,000</b>	11,90 (1,359-104,215)	<b>0,025</b>
Mikroalbüminüri	23,676 (4,991-112,307)	<b>0,000</b>	15,93 (1,593-159,26)	<b>0,018</b>

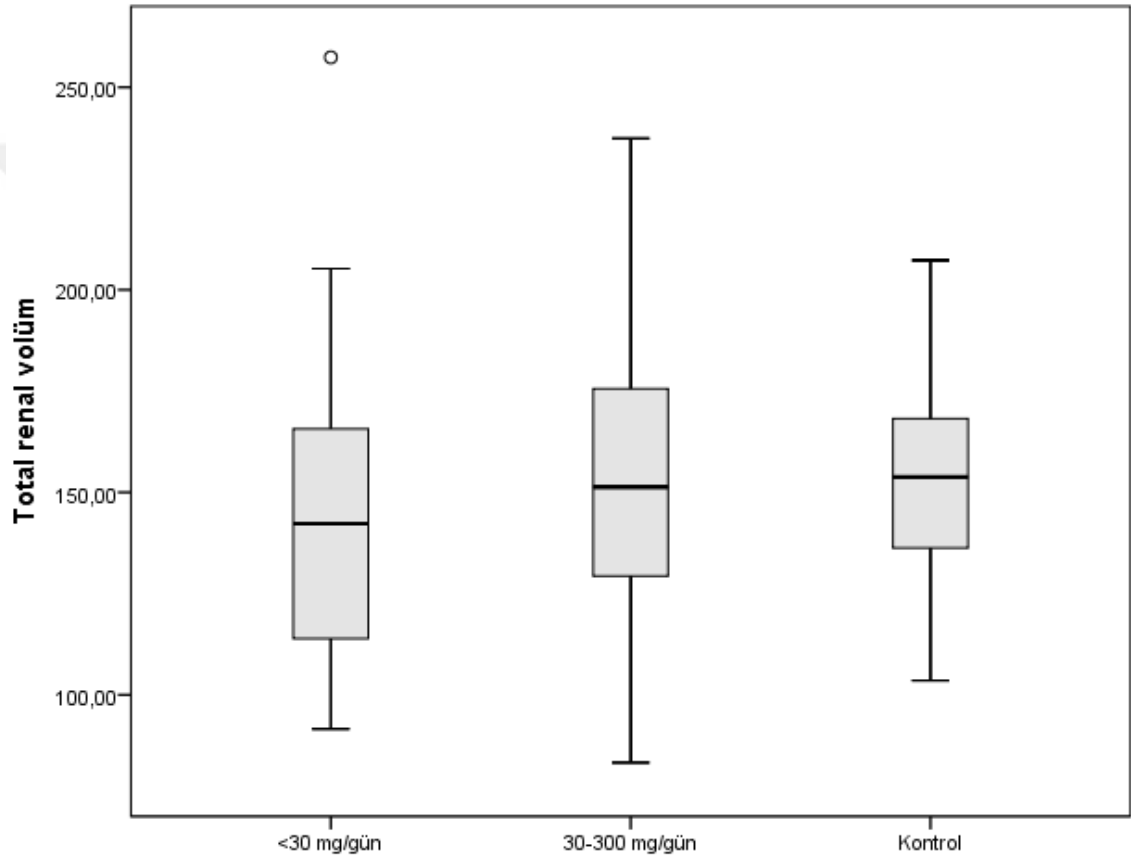
\*Lojistik regresyon analizi: Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0,557, H & L testi (p=0,572)

Çalışmada elde edilen ölçümlerin yaş ve albüminüri değerleri Spearman korelasyon testi ile incelenerek sonuçlar Tablo 13’de sunulmuştur. İstatistiksel analizde, yaş ile GFR arasında çok güçlü negatif yönlü korelasyon (korelasyon katsayısı: -,817) ve yaş ile ortalama RRI arasında çok güçlü pozitif yönlü korelasyon (korelasyon katsayısı: -,817) bulunduğu görüldü. Ayrıca, GFR ile ortalama RRI değeri arasında çok güçlü negatif yönlü korelasyon (korelasyon katsayısı: -,737) bulunduğu belirlendi. Ek olarak, GFR ile albüminüri değeri arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon (korelasyon katsayısı: -,423) bulunduğu görüldü.

**Tablo 13:** Çalışmada elde edilen ölçümlerin yaş ve albüminüri değerleri ile korelasyonunun incelenmesi (Spearman korelasyon)

		Yaş	Albüminüri	GFR	Total renal volüm	Ortalama RRI
Yaş	Korelasyon katsayısı	1,000	,284**	-,817**	-,266**	,817**
	p değeri	.	,002	,000	,004	,000
Albüminüri	Korelasyon katsayısı	,284**	1,000	-,423**	,106	,346**
	p değeri	,002	.	,000	,254	,000
GFR	Korelasyon katsayısı	-,817**	-,423**	1,000	,355**	-,737**
	p değeri	,000	,000	.	,000	,000
Total renal volüm	Korelasyon katsayısı	-,266**	,106	,355**	1,000	-,183*
	p değeri	,004	,254	,000	.	,048
Ortalama RRI	Korelasyon katsayısı	,817**	,346**	-,737**	-,183*	1,000
	p değeri	,000	,000	,000	,048	.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin total renal volüm değeri 1. grupta  $140,21 \pm 34,23$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$ , 2. grupta  $154,88 \pm 38,25$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$  ve kontrol grubunda  $153,51 \pm 24,19$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$  olarak saptandı (Şekil 5). İstatistiksel analizde, gruplar arasında total renal volüm değeri açısından anlamlı fark bulunmadığı belirlendi ( $p=0,096$ ).



**Şekil 5:** 24 saatlik idrar mikroalbümin düzeyine göre total böbrek volüm değerlerinin karşılaştırılması (One-way ANOVA testi;  $F=2,395$ ,  $p=0,096$ ).

## 5. TARTIŞMA

Dünya genelinde diyabet prevalansı hızla artmaya devam etmekte ve tüm diyabet vakalarının %90'ını Tip 2 DM oluşturmaktadır. Sıkı glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, ek risk faktörlerine yönelik önlem alınması ve yukarıda bahsedilen tedavi rejimleri ile vasküler komplikasyonların önlenmesi mümkün olsa da günümüzde diyabetik hastaların çoğu hala vasküler komplikasyonlar sebebi ile kaybedilmektedir. Birçok ülkede Tip 2 diyabet ilişkili nefropati, SDBY'nin en sık sebebidir ve son 10 yılda DN görülme sıklığında %150 oranında bir artış görülmüştür. Renal replasman tedavisi alan hastalar içerisinde diyabetik hastalar, nondiyabetiklere kıyasla bir yılda %22, beş yılda %15 daha yüksek mortalite oranına sahiptir(46). Diyabetik hastalarda persistan mikroalbuminüri varlığı, ilerleyen dönemlerde SDBY ve KVH gelişiminin güçlü bir öngörücüsüdür(47). Fakat birçok çalışma diyabetik hastalarda nefropati seyrinin birbirinden farklı olabileceğini göstermiştir. Örneğin, bazı hastalarda GFR'de düşüş başlangıç evresinde gözlenirken, bazılarında mikroalbuminürinin kendiliğinden düzelebileceği görülmüştür. KBH'ya makroalbuminüri eşlik edebileceği gibi, mikroalbuminüri seviyelerinde de olabilir ve hatta albuminüri seviyeleri normale gerileyenlerde dahi KBH izlenebilir. Albuminüri seviyeleri başlangıçtan itibaren normal seyreden hastalarda da KBH gelişebilir. Sonuç olarak, anlamlı proteinüri geliştirmeden bile diyabet nedeni ile ilerleyici böbrek fonksiyonlarında bozulma oldukça sık görülür(48).

Renal ultrasonografi, günümüzde böbrek boyutu, ekojenite ve korteks kalınlığı gibi değişiklikleri tespiti için vazgeçilmez bir yöntemdir. Böbreklerde, DN'ye yol açan renal patolojik değişiklikler esas olarak intrarenal ve ekstrarenal arterlerdeki aterosklerozun yanı sıra glomerüllerde, afferent ve efferent arteriyollerin mikroanjyopatisine sekonder gelişir(49). Renkli Doppler ile de renovasküler direncin durumunu yansıtan hemodinamik bilgiler sağlanabilir(50). Diyabetik hastalarda renovasküler yapılarda rezistans artışı ile sonuçlanan bu değişiklikler Doppler ultrason ile değerlendirilebilir ancak diyabet için patognomonik değildir.

Çalışmamızda renal ultrason ve Doppler ultrason ile erken evre DN'de, RRI ve renal volümde meydana gelen değişiklikleri incelemeyi ve Doppler ultrasonun DN'yi tespit etmede bir alternatif yöntem olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

Marcello Mancini ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetik hastaların renal Doppler ultrason bulgularını incelediği bir çalışmada diyabetik hasta grubunun yaş ortalaması 58 yıl, kontrol grubunun 53 yıl olup diyabetik hastaların yaş ortalaması yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(51). N. D. Özmen ve arkadaşları Tip 2 diyabetik hastaları normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik olarak gruplara ayırmış ve her 3 grupta da hastaların yaş ortalaması 52 yıl olarak belirlenmiştir. Normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grubun demografik ve laboratuvar verileri arasında da istatistiksel bir fark görülmemiştir(52). D. Boeri ve arkadaşlarının çalışmasında ise diyabetik hasta grubunun yaş ortalaması 61 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 59 yıl olarak gözlenmiş olup istatistiksel bir fark saptanmamıştır(53). Bizim çalışmamızda da benzer olarak, yaş ortalaması 1. grupta 60 yıl, 2. grupta 61 yıl ve kontrol grubunda 39 yıl olarak hesaplandı. Diyabetik hasta grubunun yaş ortalaması çalışmalara yakın değerlerde olmasına rağmen kontrol grubunun yaş ortalaması, diyabetik hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Yine çalışmalara benzer şekilde diyabetik hasta grupları arasında demografik, eşlik eden hastalıklar ve laboratuvar (albuminüri ve kreatinin hariç) verileri açısından istatistiksel bir fark yoktu.

Marcello Mancini ve arkadaşlarının çalışmasında gruplar arası analizde, normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grupların her ikisinin de RRI değerleri 0,69; makroalbuminürik grubun RRI değeri 0,73; kontrol grubunun RRI değeri 0,59 olarak saptanmıştır(51). N. D. Özmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grupların her ikisinde RRI değeri 0,69; makroalbuminürik grupta RRI değeri 0,72 olarak izlenmiş ve diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(52). B. Afsar ve arkadaşları çalışmalarında hem kreatinin klirensi azalmış hem de albuminüri artışı olan Tip 2 diyabetik hastalarda, RRI'nın yüksek olduğunu göstermişlerdir(49). Bizim çalışmamızda da RRI değeri 1. grupta 0,70; 2. grupta 0,71 ve kontrol grubunda 0,58 olarak saptandı. Çalışmalara benzer şekilde diyabetik grupta RRI değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

anlamli düzeyde yuksek saptanirken, 1. grup ve 2. grup arasında anlamlı fark bulunmadığı belirlendi. Bahsedilen çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda diyabetik gruptaki hastaların RRI değerlerinin de cut-off seviyesinin üzerinde olduğu gözlemlendi.

N. D. Özmen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada normoalbuminürik grupta RRI değeri normal sınırlarda izlenmesine rağmen 20 hastada RRI değeri  $\geq 0,7$  bulunmuştur(52). Bizim çalışmamızda da normoalbuminürik grupta 22 hastanın RRI değeri  $\geq 0,7$  izlenmiştir. Boris Brkljacic ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada DN gelişmemiş hasta grubunda %15 hastanın RRI  $\geq 0,7$  olarak saptanmıştır(54). Yine bizim çalışmamızda da normoalbuminürik grupta %48 hastanın RRI  $\geq 0,7$  olarak görülmüştür. Aslında bu durum DN’de albuminüri saptanmaya başlanmadan önce vasküler direncin arttığını ve DN’nin vasküler düzeyde başladığını göstermektedir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak Heather Kilgour Venables ve arkadaşlarının yürüttüğü bir meta-analiz çalışmada hem normoalbuminürik hem mikroalbuminürik grupta RRI değerini  $\geq 0,7$  saptamışlardır(55). D. Boeri ve arkadaşları yine diyabetik hasta grubunda RRI değerini 0,72 bulmuşlardır(53). Yoshito Yamaguchi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada RRI ve DM arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, albuminüri olup olmadığına bakılmaksızın böbrek fonksiyonu normal olan diyabetik hastaların, nondiyabetik hastalara göre yüksek RRI değerine sahip olduğunu göstermektedir(3). Çalışmamızda her iki grupta kreatinin değerleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmasına rağmen GFR’de anlamlı fark yaratacak düzeyde olmaması, albuminüri izlenmeyen hasta grubunda dahi RRI değerinin  $\geq 0,7$  olarak belirlenmesi, aslında böbreklerde laboratuvar parametreleriyle gösteremediğimiz fonksiyonel değişikliklerin olabileceğine işaret etmektedir. Sonuç olarak tüm bu bulgular Tip 2 diyabet hastalarında RRI’nın, DN tespiti için önemli bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın RRI ile ilişkili faktörlere yönelik yapılan tek değişkenli analiz sonuçlarına göre; yaş, HT, hiperlipidemi, İKH ve albuminüri arasında yüksek RRI ile ilişki saptanırken, çok değişkenli analizde daha ileri yaşta olma ile yüksek RRI arasında güçlü ilişki ve albuminüri ile yüksek RRI arasında ilişki saptandı.

John D. Terry ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özellikle 60 yaş ve üzerinde RRI'nın dramatik olarak artmaya başladığını göstermişlerdir(56). Joel F. Platt ve arkadaşları da bizim çalışmamıza benzer şekilde diyabetik hasta grubunda yaş ile RRI arasında pozitif yönde bir ilişki saptamıştır(57). Theertha ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise yüksek RRI ve yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Yazarların da belirttiği gibi bu durum çalışmaya dahil edilen 60 yaş üstü kişilerin sayısının çok az olması ile açıklanmıştır(45). Yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak böbreğe gelen kan akımının azalması, yaşla birlikte düşen böbrek fonksiyonunun artan renal vasküler dirençle ilişkisi(56) çalışmamızdaki ileri yaş ve yüksek RRI arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Fakat RRI'nın, ileri yaş haricinde başka faktörlerden de etkilenebileceği bilinmektedir. Yoshiomi Shimizu ve arkadaşları hipertansif hastalarda RRI değerini, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulmuşlardır(58). Diğer yandan M. Masulli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertansif Tip 2 diyabetli hastaların, diyabetik olmayan hipertansif hastalara göre anlamlı derecede yüksek RRI değerlerine sahip olduklarını göstermişlerdir(59). Ayrıca literatürde antihipertansif tedavilerin RRI'yi etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin Sanae Watanebe ve arkadaşları valsartan ve lisinopril gibi RAAS inhibitörlerini kullanmadan önce ve kullandıktan sonra RRI değerlerini karşılaştırmış ve bu ilaçların böbrek vasküler direncini azaltarak böbrek fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir(60). Çalışmamızda ACEi/ARB kullanımı ile RRI arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma yapılamadığı için bu değerlendirme yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak RRI'yi etkileyen faktörler göz önüne alındığında diyabetik hastalardaki RRI artışı yalnızca DN'ye bağlanamaz. Bizim çalışmamızın retrospektif olması, çalışmaya alındığı dönemde hastaların bir kısmının zaten HT tanılı ve ACEi/ARB tedavileri altında olması, kan basıncı değerlerinin bilinmemesi, yaşlanmanın fizyolojik etkisinin de bir sonucu olarak RRI sonuçları etkilenmiş olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla, RRI ile ilişki saptanan bir diğer faktör albüminüri olmuştur. Marcello Mancini, N. D. Özmen, Heather Kilgour Venables ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda albüminüri ve RRI arasındaki ilişki; makroalbuminüri olgularda RRI, mikroalbuminüri ve normoalbuminüri olgulara

göre anlamlı derecede yüksek olması ile ilişkilendirilerek açıklanmıştır(51,52,55). Shirin M. ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada; kreatinin, GFR ve albüminüri değerlerine göre DN geliştiği düşünülen Tip 2 diyabetik hastalar çalışmaya alınmış, bu hastaların RRI değeri 0.71 saptanmış ve RRI ile albüminüri arasında pozitif yönde korelasyon bulmuşlardır(61). Fakat bizim çalışmamıza makroalbüminürlü grup alınmamıştır, RRI ve albüminüri ilişkisi kontrol grubuna kıyaslanarak incelenmiştir. Literatürde, bizim çalışmamıza bu yönden benzer olan ve sadece mikroalbüminürisi olan hastaların dahil edildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Pascal Delsart ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada diyabetik hastalarda RRI ve albüminüri arasında bir ilişki saptanmamış ve yazarlar bu durumu hem GFR'nin azaldığı hem de albüminürinin arttığı popülasyonlarda RRI yüksek beklendiğini; kendi çalışmalarında muhtemelen GFR'nin korunmuş olması nedeniyle ilişki bulunamadığı yönünde açıklamaktadır(62). Fakat bizim çalışmamızda diyabetik grupta GFR korunmuş olmasına rağmen RRI yüksek izlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, normoalbüminürik grupta RRI değerinin yaklaşık 12 kat, mikroalbüminürik grupta ise yaklaşık 16 kat daha yüksek saptanma olasılığı belirlenmiştir.

Ayrıca çalışmamızda yaş ile GFR arasında çok güçlü negatif yönlü korelasyon; GFR ile RRI değeri arasında çok güçlü negatif yönlü korelasyon ve ek olarak, GFR ile albüminüri değeri arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon görüldü. Yaşlanma, yaşa bağlı eşlik eden hastalıkların yokluğunda bile böbreğin yapısında ve işlevinde önemli değişikliklerle ilişkilidir. Arteriyoskleroz, glomerüloskleroz, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi, tümü yaşla beraber artar ve nefron sayısındaki düşüşe GFR'deki azalma eşlik eder(63). Bu nedenle saptadığımız yaş ile GFR arasındaki negatif yönlü korelasyon beklenen bir bulgudur. Theertha K.C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik ve nondiyabetik hastalar GFR düzeylerine göre kategorize edilmiş, GFR'ye göre evre I, II ve III olarak karşılaştırıldığında RRI değerleri arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı düzeyde negatif yönlü korelasyon izlenmiş ve KBH'nın ilerleyen evreleriyle birlikte giderek arttığı görülmüştür(45). Tatsuo Kawai ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer olarak RRI ile yaş, GFR ve albüminüri düzeyi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur(64).

Çalışmamızda total renal volüm değerleri incelenen gruplarda; 1. grup için  $140,21\text{cm}^3/\text{m}^2$ , 2. grup için  $154,88\text{cm}^3/\text{m}^2$  ve kontrol grubu için  $153,51\text{cm}^3/\text{m}^2$  olarak saptandı. Gruplar arasında total renal volüm değeri açısından anlamlı bir fark bulunmadığı belirlendi ( $p=0,096$ ).

Tip 2 diyabette sıklıkla normoalbuminüri veya mikroalbuminürinin eşlik ettiği yüksek GFR ve böbrek hacminde artış bilinmektedir ve klinik nefropati için patogenetik bir faktör olarak kabul edilir(65). Glomerüler hiperfiltrasyon ile ilişkili nefromegali Tip 1 diyabette sık görülen bir bulgudur. Fakat Tip 2 diyabetik hastaların daha ileri evrelerde hekime başvurması nedeni ile bu konu ile ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur(66).

Marcello Mancini ve arkadaşları çalışmalarında renal volümü normoalbuminürik grupta  $109,5\text{ml}$ ; mikroalbuminürik grupta  $110,3\text{ml}$ ; makroalbuminürik grupta  $105,4\text{ml}$  ve kontrol grubunda  $85,2\text{ml}$  olarak saptamışlardır. Diyabetik hastaların böbrek hacmi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Yaş ile renal volüm arasında herhangi bir korelasyon bulunamaması nedeni ile diyabetik ve kontrol grubunda gözlenen farklılıkların gruplar arasındaki yaş farkından kaynaklanmadığı sonucuna varılmıştır(51).

D. Boeri ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada diyabetik hastalarda renal volüm  $253\text{ml}$ , kontrol grubunda ise  $262\text{ml}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, diyabetik olgularda renal volüm biraz azalmış olsa da, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Yazarlar, bu durumu, hastaların diyabet süresinin yaklaşık 12 yıl olmasından kaynaklanabileceğini belirtmiştir. Bu uzun süreç boyunca erken evrede gözlenen nefromegalinin kaçırılmış olabileceği ve seçilen hastalarda böbrek fonksiyonlarının normal veya hafif düzeyde bozuk olması nedeni ile böbrek hacmindeki ilerleyici azalmanın henüz belirgin olmayabileceği şeklinde açıklamışlardır(53).

G. Gagnoli ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada Tip 2 diyabetik normoalbuminürik grubun total renal volümü  $227,43\text{ml}/\text{m}^2$ ; mikroalbuminürik grubun  $252,07\text{ml}/\text{m}^2$ ; kontrol grubunun  $240,72\text{ml}/\text{m}^2$  olarak izlenmiş ve üç grup arasında istatistiksel fark görülmemiştir. Yazarlar tarafından bu durum hipertansif hastalarda,

normotansif ve kontrol grubuna göre daha düşük GFR'ye sahip olmaları ile ilişkilendirilmiştir. Kan basıncı düzeyleri yüksek olan hastalarda, hiperfiltrasyon ve nefromegali düşük prevelansının belirlenmesinde önemli olabileceğini vurgulamışlardır(66).

Literatürde sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmalar böbrek hacmini etkileyen birçok faktör olduğunu desteklemektedir. Priti Chaudhary ve arkadaşları, bilinen bir böbrek patolojisi olmayan sağlıklı popülasyonda yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümlerin böbrek hacmini etkileyen faktörler olduğunu göstermişlerdir(67). Buccholz ve arkadaşlarının yine sağlıklı popülasyonda yürüttüğü başka bir çalışmada yaşın etkisine bakıldığında, tüm böbrek boyutlarında üçüncü dekata kadar bir artış, ardından orta yaşta stabil bir faz ve sonunda altıncı dekattan sonra bir düşüş izlenmiştir(68). Xiangling Wang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yaşla beraber renal volümün azaldığını, özellikle 50 yaşından sonra daha dramatik bir azalma olduğunu; artan renal volümün de genç yaş, erkek cinsiyet, artmış GFR, artmış albüminüri, yüksek BMI ve artmış serum glukozu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır(69).

Bizim çalışmamızda, kontrol grubu kronik hastalığı bulunmayan kişilerden seçildiğinden ileri yaş sağlıklı kişilerin oranı düşük ve diyabetik gruba göre yaş ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu. Bu nedenle kontrol grubu total renal volümü diğer çalışmaların aksine çalışmamızda daha yüksek izlenmiş ve aslında diyabetik grubun böbrek volüm değerleri kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında yüksek izlenebilecekken önemli ölçüde farklı izlenmemesine sebep olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile hastaların kan basıncı profillerinin bilinmemesi ve bir kısmının HT tanılı olmaları renal volümü etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerdir ve çalışmamızın bu yönden kısıtlılığını oluşturmaktadır.

## 6. SONUÇ

Tip 2 DM günümüzde sıklığı gittikçe artmakta olan, komplikasyonları ile ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan kronik bir metabolik hastalıktır. Çalışmamızda diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olan DN'nin erken evresi ile RRI ve renal volüm arasındaki ilişkiyi inceledik.

Çalışmamızda diyabetik grupta RRI değeri albüminüri düzeyinden bağımsız yüksek izlenirken, renal volümde istatistiksel açıdan bir ilişki saptanamadı. Bu sonuçlar, literatürdeki verileri desteklemekte ve diyabetik hastalarda hemodinamik böbrek değişikliklerinin erken tanımlanmasında renal Doppler ultrasonun potansiyel rolü olabileceğini göstermektedir. Fakat RRI yüksekliğinin DN için patognomonik olmadığı, yaş, HT ve diğer faktörlerin de etkisi olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda baktığımız bir diğer parametre olan total renal volüm ile ilgili, yukarıda bahsettiğimiz karıştırıcı faktörler nedeni ile net bir sonuca varmak doğru olmayacaktır. Literatürde diyabetik hastalarda artmış renal volümü gösteren çalışma mevcuttur. Literatürde bu konu ile ilgili az sayıda ve farklı sonuçlar içeren çalışmalar olması nedeni ile kapsamlı tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. REV ASSOC MED BRAS [Internet]. 2020;66(1):3–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.3>
2. Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, et al. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. Vol. 23, Journal of Hypertension. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Yamaguchi Y, Akagaki F, Nakamori A, Sugiura T. Chronological renal resistive index increases related to atherosclerotic factors, and effect of renin-angiotensin system inhibitors. Clin Exp Nephrol. 2019 Apr 2;23(4):513–20.
4. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Aug 12];33(Supplement\_1):S62–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc10-S062>
5. Diabetes [Internet]. [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
6. Diabetes Facets & Figures | International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/facts-figures/>
7. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Aug 12];28(2):169. Available from: </pmc/articles/PMC3604592/>
8. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2023 Aug 13]; Available from: [www.bayt.com.tr](http://www.bayt.com.tr)
9. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46:S19–40.
10. İmamoğlu Şazi. Diabetes mellitusun tanı, tedavi ve izlemi. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. 2022;
11. Mcallister DA, Read S, Kerssens J, Livingstone S, MCGurnaghan S, Jhund P, et al. SUPPLEMENTAL MATERIAL Incidence of hospitalisation for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes.
12. Matthew A. Cavender. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death. 2015; Available from: <http://circ.ahajournals.org>

13. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46:S158–90.
14. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46:S203–15.
15. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, Bakris GL, Brosius FC, Kolkhof P, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 14];102:248–60. Available from: [www.kidney-international.org](http://www.kidney-international.org)
16. Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Aug 14];46(2):181. Available from: [/pmc/articles/PMC8987689/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3987689/)
17. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46:S191–202.
18. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease kidney I N T E R N A T I O N A L. [cited 2023 Aug 14]; Available from: [www.kidney-international.org](http://www.kidney-international.org)
19. Kurt Mevlüt. Diyabetik nefropati. *HACETTEPE TIP DERGİSİ* ; 2004.
20. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy.
21. Erik Mogensen C. Introduction: Diabetes mellitus and the kidney. 1982;
22. Muhammad C, Nazar J. Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *Journal of Nephro pharmacology J Nephro pharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 15];3(1):15–20. Available from: <http://www.jnephro pharmacology.com>
23. Lingli X, Qing Z, Wenfang X. Diagnostic value of the Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equations in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Vol. 48, *Journal of International Medical Research*. SAGE Publications Ltd; 2020.
24. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes.
25. Weil EJ, Fufaa G, Jones LI, Lovato T, Lemley K V., Hanson RL, et al. Effect of Losartan on Prevention and Progression of Early Diabetic Nephropathy in American Indians With Type 2 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 17];62(9):3224. Available from: [/pmc/articles/PMC3749332/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/249332/)
26. Mulec1 H, Ran Blohmé2 G, Gründe1 B, Bjö S. Nephrology Dialysis Transplantation The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-

- dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. Vol. 13, *Nephrol Dial Transplant*. 1998.
27. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. [cited 2023 Aug 17]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539917/>
  28. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(suppl):S140–57.
  29. Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. Vol. 47, *Primary Care - Clinics in Office Practice*. W.B. Saunders; 2020. p. 645–59.
  30. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, Górriz JL, Martínez-Castelao A, Navarro-González JF. Diabetic kidney disease: From physiology to therapeutics. *Journal of Physiology*. 2014;592(18):3997–4012.
  31. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Van Bommel EJ, Heerspink HJL, Van Raalte DH, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment. Vol. 28, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2017. p. 1023–39.
  32. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/697010>
  33. Beckerman P, Susztak K. Sweet debate: Fructose versus glucose in diabetic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Aug 19];25(11):2386–8. Available from: [https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2014/11000/sweet\\_debate\\_\\_fructose\\_versus\\_glucose\\_in\\_diabetic.3.aspx](https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2014/11000/sweet_debate__fructose_versus_glucose_in_diabetic.3.aspx)
  34. Schleicher ED, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2000;58.
  35. Sheetz MJ, King GL. Molecular Understanding of Hyperglycemia’s Adverse Effects for Diabetic Complications [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
  36. Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2003 Aug;14(suppl\_3):S254–8. Available from: <https://journals.lww.com/00001751-200308003-00011>
  37. Noh H, King GL. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 19];72:S49–53. Available from: <http://www.kidney-international.org>
  38. Tufro A, Veron D. VEGF AND PODOCYTES IN DIABETIC NEPHROPATHY. 2012;
  39. Mezzano S, Aros C, Droguett A, Eugenia Burgos M, Ardiles L, Flores C, et al. NF-κB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004 [cited 2023 Aug 20];19:2505–12. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/19/10/2505/1925498>

40. Navarro JF, Milena FJ, Mora C, León C, García J. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration. *Am J Nephrol*. 2007 Jan;26(6):562–70.
41. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. Vol. 19, *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. p. 433–42.
42. Ali Ghadirpour MKTMNBSAAHKNN. Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy.
43. Mastorakou I, Lindsell DRM, Piepoli M, Adamopoulos S, Ledingham JGG. Pulsatility and Resistance Indices in Intrarenal Arteries of Normal Adults.
44. Ahmed A, Maksoud A, Sharara SM, Nanda A, Khouzam RN. The renal resistive index as a new complementary tool to predict microvascular diabetic complications in children and adolescents: a groundbreaking finding. *Ann Transl Med [Internet]*. 2019;7(17):422. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.08.65>
45. K.C. T, Das SK, Shetty MS. Renal Resistive Index: Revisited. *Cureus*. 2023 Mar 13;
46. Iuseppe G, Emuzzi R, Rrigo A, Chieppati S, Uggenenti R. Clinical Practice N EPHROPATHY IN P ATIENTS WITH T YPE 2 D IABETES [Internet]. Vol. 346, *N Engl J Med*. 2002. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
47. McKenna K, Thompson C. Microalbuminuria: a marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Scott Med J [Internet]*. 1997 [cited 2023 Sep 22];42(4):99–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9507584/>
48. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. Vol. 38, *Diabetes and Metabolism*. 2012. p. 291–7.
49. Afsar B, Elsurer R. Increased renal resistive index in type 2 diabetes: Clinical relevance, mechanisms and future directions. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017 Oct 1;11(4):291–6.
50. Platt1 JF. Duplex Doppler Evaluation of Native Kidney Dysfunction: Obstructive and Nonobstructive Disease [Internet]. 1992. Available from: [www.ajronline.org](http://www.ajronline.org)
51. Mancini M, Masulli M, Liuzzi R, Mainenti PP, Ragucci M, Maurea S, et al. Renal duplex sonographic evaluation of type 2 diabetic patients. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013 Jun 1;32(6):1033–40.
52. Ozmen ND, Mousa U, Aydin Y, Deren T, Unlu EB. Association of the renal resistive index with microvascular complications in type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]*. 2015 [cited 2023 Aug 11];123(2):112–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25343266/>
53. Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function inNIDDM subjects.
54. Correlation of Doppler Indexes with Renal Function Test Results and with Blood Pressure.

55. Venables HK, Wiafe YA, Adu-Bredu TK. Value of Doppler ultrasound in early detection of diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 29, *Ultrasound*. SAGE Publications Ltd; 2021. p. 141–9.
56. Terry JD, Rysavy JA, Frick MP. *Intrarenal Doppler: Characteristics of Aging Kidneys*. 1991.
57. Doppler D, Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. *Diabetic Nephropathy: Evaluation with Renal*. 1994.
58. SHIMIZU Yoshiomi. Clinical Usefulness of Duplex Ultrasonography for the Assessment of Renal Arteriosclerosis in Essential Hypertensive Patients. [cited 2023 Oct 8]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213024/>
59. Masulli M, Mancini M, Liuzzi R, Daniele S, Mainenti PP, Vergara E, et al. Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009 Jun;19(5):358–64.
60. Watanabe S, Okura T, Kurata M, Irita J, Manabe S, Miyoshi KI, et al. Valsartan reduces serum cystatin C and the renal vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2006 Jun 1;28(5):451–61.
61. Shirin M, Mm S, Gurung A, Datta A. Resistive Index of Intrarenal Artery in Evaluation of Diabetic Nephropathy. Vol. 41, *Bangladesh Med Res Coun Bull*. 2015.
62. Delsart P, Vambergue A, Ninni S, Machuron F, Lelievre B, Ledieu G, et al. Prognostic significance of the renal resistive index in the primary prevention of type II diabetes. *The Journal of Clinical Hypertension [Internet]*. 2020 Feb 1 [cited 2023 Oct 2];22(2):223. Available from: </pmc/articles/PMC8029971/>
63. Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. Vol. 28, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2017. p. 2838–44.
64. Kawai T, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2011;26:3256–62. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/26/10/3256/1903464>
65. [Glomerular filtration and renal volume in type II diabetes (non-insulin-dependent): study in normal and microalbuminuria patients] - PubMed [Internet]. [cited 2023 Oct 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1809304/>
66. Gragnoli G, Signorinia AM, Foncllelli C, BorgognP P, Borgognr L, Vattinuf Ferrarid M Guerciad AF, et al. Prevalence of Glomerular Hyperfiltration and IMephromegaly in IMormo-and Microalbuminuric Type 2 Diabetic Patients Glomerular filtration rate Kidney volume Hypertension Type 2 diabetes Glycated hemoglobin Fructosamine Urinary excretion of albumin Normoalbuminuria Microalbuminuria. Vol. 65, *Nephron*. 1993.

67. CHAUDHARY P, ARORA KK, GARG S, PATRA A, SAHOO SS. Parameters Affecting the Kidney Size in Individuals without Known Renal Pathology: an Ultrasonographic Study. *Maedica (Bucur)* [Internet]. 2023 Jun [cited 2023 Oct 3];18(2):222. Available from: [/pmc/articles/PMC10427100/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37010427/)
68. Abbas N, Biyabani F, Javed SR, Talati QJ, Afzal JJ, Rizvi M. Ultrasonographic renal size in individuals without known renal disease. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2000 [cited 2023 Oct 3];50(1):12–6. Available from: [https://ecommons.aku.edu/pakistan\\_fhs\\_mc\\_surg\\_urol](https://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_surg_urol)
69. Wang X, Vrtiska TJ, Avula RT, Walters LR, Chakkera HA, Kremers WK, et al. Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney. *Kidney Int*. 2014;85(3):677–85.

