

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**NON-PROTEİNÜRİK RENAL FONKSİYON KAYBI**  
**GÖRÜLEN TIP 2 DİYABETLİ HASTA**  
**POPÜLASYONUNUN ÖZELLİKLERİ**

**Dr. Ezgi DEMİRTAŞ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2020**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**NON-PROTEİNÜRİK RENAL FONKSİYON KAYBI**  
**GÖRÜLEN TIP 2 DİYABETLİ HASTA**  
**POPÜLASYONUNUN ÖZELLİKLERİ**

**Dr. Ezgi DEMİRTAŞ**

**İç Hastahkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Prof. Dr. Fatma Belgin EFE**

**ESKİŞEHİR**

**2020**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI****T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Ezgi DEMİRTAŞ'a ait 'Non-Proteinürik Renal Fonksiyon Kaybı Görülen Tip 2 Diyabetli Hasta Popülasyonunun Özellikleri' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Fatma Belgin EFE  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Garip ŞAHİN  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Kevser ONBAŞI  
Kütahya Sağlık Bilimleri Üni. Evliya Çelebi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulu'nun ...../...../2020

Tarih ve ...../.....' ..... Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim ve tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren hocalarım Prof. Dr. Fatma Belgin EFE'ye, Prof. Dr. Garip ŞAHİN'e ve Prof. Dr. Kevser ONBAŞI'ya teŐekkürlerimi sunarım. Eğitim hayatım boyunca olduğu gibi tezimi hazırlama sürecinde de desteklerini benden esirgemeyen sevgili anne ve babama da teŐekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Demirtaş, E. Non-proteinürik Renal Fonksiyon Kaybı Görülen Tip 2 Diyabetli Hasta Popülasyonunun Özellikleri.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.**

Diyabetik nefropati (DN), persistan albuminüri, artmış arteryel kan basıncı, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) progresif bir düşüş ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinde artış ile karakterize klinik bir sendromdur. Proteinürinin eşlik etmediği renal fonksiyon kaybıyla giden bir fenotip olan non-albuminürik diyabetik renal hastalığı ele aldığımız çalışmamızda; bu fenotipin oluşmasında etkisi olan komorbiditeleri ve epidemiyolojik özellikleri araştırmayı hedefledik; bu amaçla diyabetik böbrek hastalığı görülen 40 yaş üstü T2DM'li , eGFR<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan 193 normoalbuminürik, 76 mikroalbuminürik ve 64 makroalbuminürik hastanın yaş, cinsiyet, diyabet süresi, kliniğimizdeki takip süresi, ilk ve son ölçülen vücut kitle indeksleri, albuminüri düzeyleri, retinopati varlığı ve derecesi, makrovasküler hastalık varlığı ,HbA1c genel ve son takip yılındaki ortalaması, verilen tedavinin tipi (insülin ve oral antidiyabetik, sadece insülin ya da sadece oral antidiyabetik),serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) , düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid düzeyleri, antihiperlipidemik kullanımı, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ortalamaları, diyabetik ayak sorunu varlığı veya yokluğuna ilişkin bilgi sigara kullanımı, antihipertansif tedavi yokluğu veya varlığı ve sayısı, ACEİ (anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) ve ARB (anjiotensin II reseptör blokeri) kullanımı, takip süresince ölçülen ilk kreatinin ve son kreatinin düzeylerini retrospektif olarak karşılaştırdık. Çalışma sonucunda diyabetik renal hastalığa sahip normoalbuminürik olgularımızın, mikro ve makroalbuminüri ile seyredenlere göre daha yaşlı,vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi obezite sınırları içinde ve daha fazla,daha iyi glisemik kontrolü olan, sigara kullanımının, retinopati sıklığı ve ciddiyetinin, makrovasküler hastalık sıklığının ve diyabetik ayak sorununun daha az olduğu ve serum kreatinin düzeylerinin takipte (başlangıçta ve son kontrolde) en düşük hastalar olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Albuminüri, diyabetik nefropati, normoalbuminürik diyabetik renal hastalık

## ABSTRACT

**Demirtas, E. Characteristics of the Type 2 Diabetic Patients with Non-proteinuric Renal Function Loss. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Residency Thesis, Eskisehir 2020.** Diabetic nephropathy (DN) is a clinical syndrome characterized by persistent albuminuria, increased arterial blood pressure, a progressive decrease in glomerular filtration rate (GFR), and an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. In our study in which we discussed non-albuminuric diabetic renal disease, which is a phenotype with renal function loss not accompanied by proteinuria; we aimed to investigate the comorbidities and epidemiological features that affect the formation of this phenotype; for this purpose, we retrospectively compared 193 normoalbuminuric, 76 microalbuminuric and 64 macroalbuminuric patients with T2DM over 40 years of age with diabetic kidney disease, eGFR <60 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>, age, gender, diabetes duration, follow-up period in our clinic, first and last measured body mass indexes , albuminuria levels, presence and degree of retinopathy, presence of macrovascular disease, HbA1c overall and average in the last follow-up year, type of treatment given (insulin and oral antidiabetic, insulin only or oral antidiabetic only), serum high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and triglyceride levels, antihyperlipidemic use, mean systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), presence or absence of diabetic foot problems, smoking, presence or absence of antihypertensive therapy, ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitors) and ARB (angiotensin receptor bloklers) use, follow-up the initial and final creatinine levels measured during the period. As a result of the study, our patients with normoalbuminuric diabetic renal disease are older than macroalbuminuric patients, body weight and body mass index are within the limits of obesity and had better glycemic control, smoking, retinopathy frequency and severity, macrovascular disease frequency and diabetic foot problem was found to be less and the serum creatinine levels were the lowest in the follow-up period (baseline and final control) among study patients.

**Key Words:** Albuminuria, diabetic nephropathy, normoalbuminuric diabetic renal disease

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Diyabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflandırma	3
2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus	4
2.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri	4
2.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi	7
2.4.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	8
2.5. Normoalbuminürik Diyabetik Böbrek Hastalığı	17
3-GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Etik Kurulu Onay Bilgileri	19
3.2. Hasta Seçimi	19
3.3. Hasta Grubu Materyalleri	20
3.4. İstatistiksel Yöntemler	20
4-BULGULAR	21
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	58



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADA	American Diabetes Assosication
AGE	İleri glikasyon son ürünleri
AGI	Alfa glukozidaz inhibitörleri
APG	Açlık plazma glukozu
ARB	Anjiotensin II reseptör blokerleri
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BENEDICT-A	Bergamo Nefrolojik Diyabet Komplikasyonları-A
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
CKD-EPI	Chronic Renal Disease-Epidemiology
DEMAND	Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes
DM	Diyabetes Mellitus
DN	Diyabetik nefropati
DRP	Diyabetik retinopati
DSP	Distal simetrik polinöropati
DPP-4İ	Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri
ESOGÜTF	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1 RA	Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	Hipertansiyon
HTRP	Hipertansif retinopati
İKA	İnterkuartil aralık
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MI	Miyokard infarktüsü
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NDR	İsveç Ulusal Diyabet Kayıt

NEFRON	National Evaluation of the Frequency of Renal İmpairment cOexisting with NIDDM-11
NF- $\kappa$ B	Nükleer faktör- kappa B
NIHANES-III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
NPDRP	Nonproliferatif diyabetik retinopati
NO	Nitrik oksit
OAD	Oral antidiyabetik
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PAH	Periferik arter hastalığı
PDRP	Proliferatif diyabetik retinopati
PKC	Protein kinaz C
PPAR-G2	Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama 2
RAGE	İleri glikasyon son ürünler reseptör yolu
RAS	Renin- anjiotensin sistemi
RENAAL	Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
RIACE	Renal Insuffiency And Cardiovascular Events
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SGLT-2	Sodyum glukoz kotransporter 2
SU	Sülfonilüreler
T1DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TNF	Tümör nekroz faktör
TURDEP-I	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite Ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I
TURDEP-II	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite Ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
TZD	Tiyazolidindionlar
UKPDS-74	İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması- 74
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Diyabetik nefropatide dislipideminin rolü	5
2.2. Diyabetik nöropatide sinir hasarı paternleri	11
2.3. Diyabetik nefropati patogenezi	14
4.1. Yaşın gruplar arasında karşılaştırılması	23
4.2. İlk başvuruda bakılan VKİ'nin gruplar arasında karşılaştırılması	23
4.3. Son başvuruda bakılan VKİ'nin gruplar arasında karşılaştırılması	24
4.4. HbA1c genel ortalamasının gruplar arasında karşılaştırılması	26
4.5. HbA1c son yıl ortalamasının gruplar arasında karşılaştırılması	26
4.6. Takipte ilk ölçülen kreatinin değerinin gruplar arasında karşılaştırılması	30
4.7. Takipte son ölçülen kreatinin değerinin gruplar arasında karşılaştırılması	30

**TABLÖLAR**

	Sayfa
<b>2.1.</b> Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	4
<b>2.2.</b> Diyabetik retinopati evreleri	12
<b>2.3.</b> Üriner albumin atılımı kategorileri	16
<b>4.1.</b> Grupların hasta sayısı dağılımı	21
<b>4.2.</b> Gruplara göre cinsiyet dağılımı	21
<b>4.3.</b> Her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri-1	22
<b>4.4.</b> Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi-1	22
<b>4.5.</b> Her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri-2	24
<b>4.6.</b> Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi-2	25
<b>4.7.</b> Her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri-3	26
<b>4.8.</b> Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi-3	27
<b>4.9.</b> Her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri-4	27
<b>4.10.</b> Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi-4	29
<b>4.11.</b> Çalışma kapsamındaki normoalbuminürik grupta albuminüri düzeylerinin pozitif ve negatif ilişki gösterdiği değişkenler	31
<b>4.12.</b> Çalışma kapsamındaki mikroalbuminürik grupta albuminüri düzeylerinin pozitif ve negatif ilişki gösterdiği değişkenler	36
<b>4.13.</b> Çalışma kapsamındaki makroalbuminürik grupta albuminüri düzeylerinin pozitif ve negatif ilişki gösterdiği değişkenler	37

## 1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), ana klinik ve tanısal özelliği hiperglisemi olan, dünya çapında yaklaşık 387 milyon insanı etkileyen karmaşık bir metabolik bozukluktur. Önümüzdeki yirmi yıl boyunca, yaygınlığının iki katına çıkacağı ve yarım milyardan fazla insanın etkileneceği tahmin edilmektedir. Özellikle Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ile ilişkili risk faktörlerinin tanımlanmasında çok ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, esas olarak hastalıkla ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, sağlık ve sosyoekonomik yükü artmaktadır. Diyabet seyrinde (özellikle T2DM) , koroner kalp hastalığı ve inme gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların görülme riski yaklaşık iki katına çıkar. Ayrıca, T2DM kanser, mental ve sinir sistemi bozuklukları, enfeksiyonlar ve karaciğer hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli vasküler olmayan hastalıklarla da ilişkilidir (1) .

T2DM 'de böbrek hastalığı tip 1 diyabetes mellitustakinden (T1DM) daha heterojendir. T2DM'li bireylerde azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR), her zaman albüminüri ile ilişkili olan klasik diyabetik glomerüloskleroza bağlı olmayabilir (2). T2DM'de renal yapısal değişiklikler glomerülün filtrasyon yüzeyini azaltan ve nodüler veya diffüz glomerüloskleroza yol açabilen glomerüler bazal membranın erken kalınlaşmasını ve mezangiyal genişlemeyi içerir. Daha ileri lezyonlar geç tübülointerstisyel fibrozis, atrofi ve arteriyel hiyalinozudur (3, 4).

Diyabetik böbrek hastalığı, aşikar proteinüri ( $\geq 200 \mu\text{g} / \text{dak}$  veya  $\geq 300 \text{mg} / \text{gün}$ ) ve böbrek fonksiyonunun azalması ile karakterize bir klinik sendromdur. Bu prezentasyon genellikle artmış idrar albumin atılımı (mikroalbuminüri,  $20-200 \mu\text{g} / \text{dak}$  veya  $30-300 \text{mg} / \text{gün}$ ) ve yeni başlangıçlı diyabetik renal hastalık olarak tanımlanır (5). Süreç normoalbuminüri ( $<20 \mu\text{g} / \text{dk}$  veya  $<30 \text{mg/gün}$ ) ile başlar, mikroalbuminüri ( $20-199 \mu\text{g} / \text{dak}$  veya  $30-299 \text{mg} / \text{gün}$ ), takiben de makroalbuminüri ( $\geq 200 \mu\text{g} / \text{dak}$  veya  $300 \text{mg} / \text{gün}$ ) evresine ulaşır. Bu aşamalar boyunca, GFR, her iki albuminürik aşamada normal veya normalin üstünde belirlenirken, makroalbuminürik aşamada böbrek fonksiyonunun hızlanmış kaybı beklenir. Bununla birlikte son yıllarda, T2DM'li hastalarda proteinüri yokluğunda da GFR'de ve renal fonksiyonda azalmanın gözlendiği çeşitli çalışmalarla

desteklenmiştir. Bu bulgular, tip 2 diyabetik böbrek hastalığında farklı fenotiplerin varlığını düşündürmektedir (6).

Çalışmamızın amacı, nonalbuminürik diyabetik böbrek hastalığına sahip T2DM'lilerde görülen komorbiditelerin ve epidemiyolojik özelliklerin bu fenotipin oluşmasındaki etkisini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes mellitus (DM), pankreas  $\beta$  hücresinden insülinin sekresyonunda ve/veya insülinin periferik hücrelere etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan, uzun dönemde makrovasküler (kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) komplikasyonlara neden olan, hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolizma hastalığıdır (7).

### 2.2. Epidemiyoloji

Dünyada DM'li insan sayısı son otuz yılda iki kattan fazla artmıştır (8). 2010 yılındaki verilere göre, dünya genelinde %90 'ının T2DM'li ,tahmini 285 milyon diyabet hastası olduğu düşünülmektedir (9). Bu sayının 2030 yılına kadar 439 milyona çıkacağı ve bunun da 20–79 yaşları arasında dünyadaki yetişkin nüfusunun % 7,7'sini temsil edeceği öngörülmektedir (10). Türkiye'de diyabet prevalansı ve insidansı TURDEP-I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I) (1997-1998) ve TURDEP-II (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II) (2010) çalışmaları ile değerlendirilmiştir. TURDEP-I sonuçlarına göre ülkemizde diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı %6.7 olarak saptanmıştır (11). TURDEP-II'de ise diyabet prevalansı %13.7, prediyabet prevalansı ise %28.7 olarak bulunmuştur (12).

### 2.3. Diyabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflandırma

DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklarının güncel tanı kriterleri tablo 2.1 'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1:** Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG [≥8 st açlıkta]	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG [75 g glukoz]	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C <sup>(**)</sup>	≥%6.5 [≥48 mmol/mol]	-	-	-	%5.7-6.4 [39-47 mmol/mol]

ADA (American Diabetes Association) tarafından diyabetin etiyolojik sınıflandırması yapılmış, T1DM, T2DM , gestasyonel diyabet başlıkları altında diyabet tipleri belirlenmiş olup , en sık görülen T2DM tüm diyabet tipleri içinde %90 olarak yer almaktadır.

#### 2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus

T2DM, hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda göreceli bozukluk ile karakterize olup bu durum büyük ölçüde obezite ve sedanter yaşam tarzı eğilimlerindeki artış ile bağlantılıdır. Obezite, insülin aracılı glukoz kullanımında periferik dirence neden olur ve pankreas beta hücrelerinin glukozu olan duyarlılığını azaltır (13). İnsülin direnci, genellikle hipergliseminin gelişiminden yıllar önce kişilerde mevcuttur. İlerleyen yaş ve kilo ile daha şiddetli hale gelir, bu nedenle duyarlı bireylerde eş zamanlı olarak insülin salgılanmasındaki kusuru maskeleyerek glukoz intoleransına ve sonunda hiperglisemiye neden olabilir. Kontrol altına alınmayan sürekli hiperglisemi, beta hücreleri üzerinde toksik bir etki ile, olasılıkla insülin gen ekspresyonunu azaltarak insülin sekresyonunu baskılar ve insülin direncindeki artışa ve glukotoksositeye katkıda bulunur (14).

##### 2.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri

Yapılan birçok çalışma ile aile öyküsü ,vücut kitle indeksi (VKİ), dislipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı ya da fiziksel egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri, düşük eğitim düzeyi, diyet paterni en sık bildirilen risk faktörleri olarak görülmüştür.



### A. Aile öyküsü

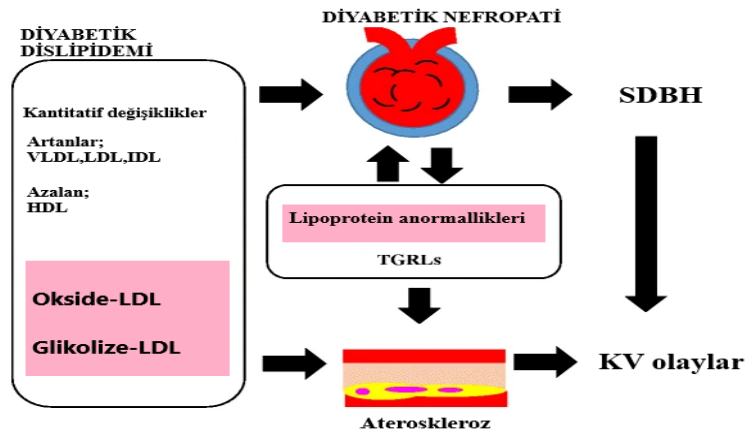
Ailesinde T2DM öyküsü olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, birinci dereceden herhangi bir akrabasında diyabet öyküsü varlığının, diyabet gelişme riskini iki - üç kat arttırdığı görülmüştür ve risk hem anne hem de babada T2DM öyküsü olanlarda beş ila altı kat daha yüksektir (15, 16).

### B. Vücut Kitle İndeksi

Obezite, T2DM'ye eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. BGT veya T2DM riski, vücut ağırlığı ile orantılı olarak artar .

### C. Dislipidemi

T2DM'li hastalarda insülin direnci ve beraberinde görülen hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), düşük serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve total kolesterol konsantrasyonları ile ilişkilidir. Hipertrigliseridemi ve bununla ilişkili aterojenik mekanizmalar, T2DM seyrindeki kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişimden sorumludur. Yapılan çalışmalarla, diyabetle komplike dislipideminin glomerüloskleroza kolaylaştırarak diyabetik nefropati gelişiminde rol aynadığı gösterilmiştir (şekil 2.1) (17).



**Şekil 2.1:** Diyabetik nefropatide dislipideminin rolü. Dislipidemi, diyabetik nefropatinin gelişimini destekler. Diyabetik nefropatide anormal lipoprotein metabolizması böbrek hasarına neden olarak son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ve kardiyovasküler olaylara neden olur.

### **D. Hipertansiyon**

Klinik çalışmalar, hipertansiyonu (HT) olan hastaların yaklaşık yarısında hiperinsülinemi saptandığını göstermiştir (18). Hiperinsülinemi, böbrekten sodyum reabsorpsiyonunu artırarak ve sempatik sinir sistemini uyararak hipertansiyona yol açar (19). DM, otoregülasyonu bozarak kan basıncının etkilerini artırır, oksidatif stres sonucu endotel disfonksiyonunda artış meydana gelir. Serbest radikallerin neden olduğu nitrik oksit (NO) inaktivasyonu da endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur (20). Hiperinsülinemi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi gösteren bir diğer bulgu da tedavide kullanılan insülin duyarlaştırıcı ajanların (metformin, glitazonlar) kullanılmasıyla kan basıncının düşmesidir (21).

### **E. Sigara Kullanımı ve Fiziksel Egzersiz**

Yapılan birkaç büyük prospektif çalışmada, sigara kullanımının T2DM riskini artırdığı gösterilmiştir (22-26). Sigara; insülin duyarlılığını azaltabilir (27) ve glukoz intoleransı üzerine, abdominal yağ dağılımını ve bel/kalça oranını artırmasına bağlı olarak etki edebilir (28, 29). Sigara bırakıldıktan sonra artan kilo alımı da diyabet riskinin artmasıyla ilişkilidir (30), bu nedenle beraberinde fiziksel aktivite de yaşam tarzı değişikliklerine eklenmelidir.

### **F. Diyet Paterni**

Beslenme alışkanlıkları, T2DM gelişme riski ile yakından ilişkilidir. Fazla miktarda kırmızı et, işlenmiş et ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimi diyabet riskinin artması, meyve, sebze, kepekli tahıllar ve zeytinyağından zengin beslenme ise azalmış riskle ilişkili olduğu görülmüştür (31).

### **G. Genetik faktörler**

T2DM gelişiminde birçok gen rol oynayabilir. Monogenik risk faktörleri çok küçük bir kısmını temsil ederken, genetik risk çoğunlukla poligenik risk faktörlerinden kaynaklanır. T2DM'nin ailesel olduğunu gösteren tahminler %20 ila %80 arasında değişmektedir ve kanıtların çoğu çeşitli popülasyon, aile ve ikizlerde yapılan çalışmalara dayanmaktadır (15, 32). Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama 2 (PPARG2) genindeki Pro12Ala polimorfizminin artmış insülin duyarlılığı,

azalmış T2DM riski ve albüminüri seviyeleri ve diyabetik nefropati (DN) derecesinde düşüş ile ilişkili olduğu bulunmuştur (33, 34).

### **H. Prediyabet durumları**

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) terimi, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl (7.8 to 11.0 mmol/L) , bozulmuş açlık glukozu kriteri ise açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl (5.6 to 7 mmol/L) , 2. saat plazma glukozunun da <140 mg/dl (7,8 mmol/L) olmasını ifade eder. Bu iki durum tek başına veya kombine olarak hastalarda bulunabilir. İzole bozulmuş açlık glukozuna (BAG) sahip kişilerin hepatik insülin direncine ve bazal insülin sekresyon yetmezliğine, izole BGT'si olan kişilerin ise daha çok kaslarda artmış insülin direnci, ilk faz insülin sekresyon kusuru ve normal ya da az oranda azalmış hepatik insülin direncine sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, prediyabeti olan hasta popülasyonlarında aynı zamanda retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarda da artış saptanmıştır (35-37).

### **I. İlaçlar**

Birçok ilaç; insülin sekresyonunu azaltarak, hepatositlerden glukoz üretimini artırarak ya da insülin direncine neden olarak glukoz toleransını bozabilir. Bu ilaçlardan başlıcaları; glukokortikoidler, beta blokerler, tiyazid diüretikleri, statinler, prostat kanseri tedavisinde kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri, posttransplantasyon tedavide kullanılan takrolimus, sirolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri ve çeşitli atipik antipsikotik ilaçlardır.

#### **2.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi**

T2DM'de tedavi yaklaşımı çok yönlü olmalıdır. Hastalara diyabetle ilgili gerekli eğitimin verilmesi, yaşam tarzı değişikliklerinin anlatılması , fiziksel egzersiz ve beraberinde kan glukoz düzeyininin etkin kontrolünün sağlanması tedavinin ana unsurlarını oluşturur.

#### **A. Farmakolojik olmayan tedaviler**

T2DM tanısı alan bütün hastalara beslenme, fiziksel aktivite, etkin kan glukozu kontrolü sağlanması, diyabetin komplikasyonları hakkında bireyselleştirilmiş

eğitim programları verilmelidir. Tıbbi beslenme tedavisi , riskli bireylerde diyabetin gelişmesini ve zaten tanı almış kişilerde de hastalığın progresyonunu önlemeye yardımcı olur (38).

### **B. Farmakolojik tedaviler**

T2DM’de farmakolojik tedaviler, hastalık gelişiminde altta yatan pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunda azalma, alfa hücrelerinden glukagon salınımında ve karaciğerde glukoneogenezde artış, beyindeki nörotransmitterlerdeki bozukluk ve insülin direnci, artmış lipoliz, böbreklerden glukoz emiliminin artması, ince bağırsakta inkretin etkisinin azalması ve iskelet kası, yağ ve karaciğer gibi periferik dokularda glukoz alımının bozulması gibi patolojik mekanizmalardan birini veya daha fazlasını hedef almaktadır. T2DM tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler (OAD); biguanidler, sülfonilüreler (SU), meglitinidler, tiyazolidindionlar (TZD), alfa-glukozidaz inhibitörleri (AGI), glukagon-benzeri peptid-1 reseptor agonistleri (GLP-1 RA), dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4İ), sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri olup bazal- bolus ya da karışım insülin tedavileri ile kombine olarak ya da monoterapi şeklinde açlık plazma glukoz düzeyini 90-130 mg/dl, postprandiyal 2. saat kan şekerini ise <160 mg/dl tutacak şekilde kan şekeri regülasyonu hedeflenir.

### **2.4.3 Tip 2 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları**

T2DM ‘de görülen komplikasyonlar , akut ve kronik komplikasyonlar olarak 2 ana başlıkta incelenebilir. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler (örneğin; kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı vs.) ve mikrovasküler (diyabet nefropati, retinopati, nöropati) komplikasyonlar olarak sınıflandırılır.

#### **A. Akut komplikasyonlar**

T2DM’de görülen akut komplikasyonlar ciddi hipoglisemi (plazma glukozu  $\leq 70$  mg/dl ve eşlik eden nöroglükopenik semptomlar), diyabetik ketoasidoz (plazma glukozu  $\geq 250$  mg/dl, serum pH < 7.3 ve bikarbonat < 15 mmol/L), hiperosmolar hiperglisemik durum (plazma glukozu > 600 mg/dl ve serum osmolaritesi > 320 mosm/L) ve laktik asidoz olup hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gerekir.

## **B. Kronik ( Dejeneratif) Komplikasyonlar**

### **i. Makrovasküler komplikasyonlar**

T2DM'de makrovasküler komplikasyonların gelişmesindeki asıl patolojik mekanizma aterosklerotik süreçlerdir. Aterosklerozda; endotel hasarına ve inflamasyona yanıt olarak, LDL partiküllerinden salınan okside lipitler arterlerin endotel duvarında birikir. Monositler arteriyel duvarda, okside lipit partiküllerini temizleyerek köpük hücrelerinin oluşumuna neden olan makrofajlara diferansiye olur. Köpük hücreleri, makrofajların proliferasyonunu ve T lenfositleri uyarır, bu durum arter duvarında kollajen birikimi ve düz kas proliferasyonu ile sonuçlanarak lipidden zengin fibrin kaplı aterom plak oluşur. Ayrıca aterom formasyonuna ek olarak, T2DM'de trombosit adezyonunda ve hiperkoagülabilitedeki artış da makrovasküler komplikasyonların gelişimine zemin hazırlar.

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hem tip 1 hem de tip 2 diyabette primer ölüm nedenidir (39). T2DM'de görülen metabolik sendrom da KVH gelişime katkıda bulunur. Önceden miyokard infarktüsü (MI) öyküsü bulunmayan kişilerde 7 yıllık MI riski diyabetik olan ve olmayan kişilerde sırasıyla %20.2 ve %3.5, benzer şekilde MI öyküsü olanlarda ise yeni olay gelişim riski sırasıyla %45 ve %18.8 olarak bulunmuştur (40). Diyabetin aynı zamanda KVH tedavisi üzerinde de olumsuz bir etkisi mevcuttur. ST elevasyonlu MI öyküsü olan kişilerde yapılan perkütan koroner müdahaleyi değerlendirirken, diyabetli hastalar diyabeti olmayanlara kıyasla 3 yıl daha fazla hedef lezyon revaskülarizasyonu, MI rekürrensi ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski taşımaktadır (40). Yapılan çalışmalarda, T2DM'de KVH riskinin, diyabetli olmayanlara kıyasla kadınlarda 2-5 kat ve erkeklerde yaklaşık 1-3 kat arttığı ve kadınlarda erkeklere kıyasla 2 kat fazla KVH görülme riski olduğu gösterilmiştir (41). Diyabet koroner arter hastalığında olduğu gibi inme, serebrovasküler hastalık , inme ile ilişkili demans ve nüks riski için de bağımsız bir risk faktörüdür. Periferik arter hastalığı (PAH) da DM'lilerde alt ekstremitte amputasyonu için risk faktörüdür, diğer makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir ve kardiyovasküler olay riskini de üçte bir oranında arttırır. PAH teşhisi için ayak bileği- kol indeksi hala tercih edilen bir yöntemdir, çünkü noninvaziv, düşük maliyetli ve uygulanması kolaydır, ayrıca PAH semptomları gelişmeden önce tanısı konabilir. Tanıda doppler ultrasonografi

(USG) ya da tıkanıklığın düzeyini ve derecesini göstermesi açısından arteriografi de kullanılabilir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ya da anjiotensin II reseptör blokerleri (ARB) T2DM'li hastalarda makrovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından tercih edilmesi gereken antihipertansif tedavi olmalıdır. Lipid düşürücü tedaviler (özellikle statin) hem primer hem de sekonder korunma için bu hastalarda fayda sağlar. SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 RA ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçların kardiyovasküler olay gelişim riskini, kalp yetmezliği nedenli hastanede yatış riskini ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (42-44).

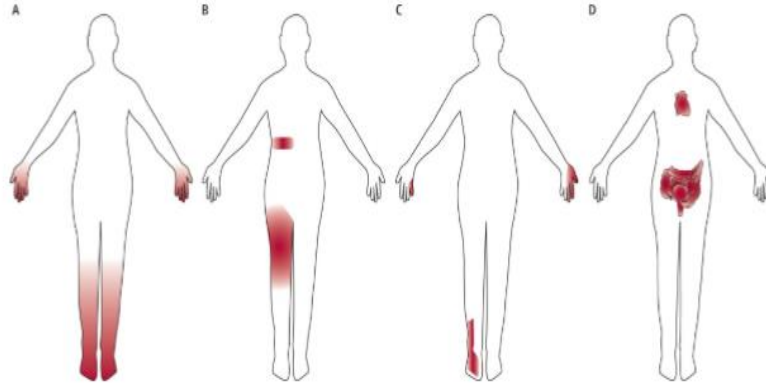
## ii. Mikrovasküler komplikasyonlar

### a) Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropatiler, hem periferik hem de otonom sinir sistemlerini etkileyen, diyabetli kişinin yaşam kalitesi üzerinde önemli etkisi olan, morbiditeye neden olup erken ölüme sonuçlanabilen, fokal veya yaygın, proksimal veya distal olabilen heterojen bir hastalık grubudur. Nontravmatik ayak amputasyonlarının en önemli sebebidir. Aynı zamanda retinopati ve vestibüler disfonksiyon ile birlikte diyabetli hastalarda düşme için üç ana risk faktöründen biridir. Sessiz kalabilir ya da nonspesifik ve yavaş ilerlemesine rağmen başka hastalıkları taklit eden klinik semptom ve bulgularla kendini gösterebilir. Patogenezinden kalıcı hiperglisemi, mikrovasküler yetmezlik, oksidatif ve nitrosatif stres, kusurlu nörotropizm ve otoimmün aracılı sinir yıkımı sorumlu tutulmaktadır (45).

Diyabetik nöropatinin farklı formları, anatomik dağılımları (örneğin, proksimal veya distal, simetrik veya asimetrik, fokal veya multifokal veya diffüz), klinik seyir (ör. akut, subakut veya kronik), karakteristik özellikleri (ağrılı veya ağrısız, duyuşsal, motor veya otonomik) veya patofizyolojiye göre sınıflandırılabilir. Diyabetik nöropatide kalın liflerin ( $A\alpha$  ve  $B\beta$ ) etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi ile vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma oluşurken ince liflerin (C lifleri ve  $A\delta$ ) etkilenmesi sonucunda da disestezi, hiperestezi, ısı duyusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları gelişir. En sık görülen şekli distal simetrik polinöropatidir (DSP). DSP'li hastalar tipik olarak uyuşma, karıncalanma, ağrı veya halsizlik semptomlarından bir veya daha fazlasına sahiptir. Bu semptomlar ayaklarda başlar ve proksimal olarak yayılır (çorap ve eldiven dağılımı). Semptomlar simetriktir ve

duyusal semptomlar motor tutulumundan daha belirgindir (46). Diyabetli hastalarda diğer periferik sinir hasarı türleri arasında ince lif baskın nöropati, otonomik nöropati, radikülopleksopati (diyabetik amyotrofi), radikülopati, mononöritis multipleks, mononöropati ve tedaviyle ilişkili nöropati bulunur (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2:** Diyabetik nöropatide sinir hasarı paternleri : A; ince lif baskın nöropati , B; radikülopleksopati (diyabetik amyotrofi) ve radikülopati, C; mononöritis multipleks ve mononöropati, D; otonomik nöropati ve tedaviyle ilişkili nöropati

Yapılan bir çalışmada albuminüri ve nöropati oluşumunun artan yaşla ve bu iki mikrovasküler komplikasyonun eşzamanlılığının anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (47). Glukoz kontrolü diyabetik nöropati için tek hastalığı modifiye edici tedavi olsa da, ağrı yönetimi nöropatili hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığından tedavinin diğer bir dayanak noktasıdır.

### **b) Diyabetik retinopati**

Diyabetik retinopati (DRP), yetişkin yaştaki diyabetlilerde körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. DM'li hastalarda hiperglisemiye bağlı mikroanjiyopati, bir yandan diyabetik maküler ödem, diğer yandan kapiller oklüzyona neden olan vasküler geçirgenlik ile sonuçlanır. Kapiller oklüzyon tekrar neovaskülarizasyonun gelişmesinden ve DRP'nin proliferatif evresinden sorumlu olan retinal iskemiye ve artmış vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) neden olur. Yüksek glukoz seviyeleri aynı zamanda reaktif oksijen türleri ve serbest radikal üretimini de uyarır.

DRP iki kategoriye ayrılır: erken evre nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDRP) ve ileri evre proliferatif diyabetik retinopati (PDRP). NPDRP'nin sınıflandırılması, mikroanevrizmalar, retinal hemoraji, intraretinal mikrovasküler

anormallikler ve venöz değişiklikler gibi gözle görülür özelliklerle ortaya çıkan klinik bulgulara dayanmaktadır, PDRP ise patolojik preretinal neovaskülarizasyonla ayırte edilir (48). T2DM'de ilk retina muayenesi, diyabetin ilk tanısından hemen sonra yapılmalıdır, çünkü hastalığın önceki süresi bilinmemektedir. Retina değişikliği olmadığında yıllık takip muayeneleri önerilir, aksi takdirde takipler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır. Görme kaybına ilerlemede klinik olarak en önemli risk faktörleri diyabet süresi, hiperglisemi ve hipertansiyondur. Glisemi ve kan basıncının kontrolünün, DRP'ye bağlı görme kaybını önlemede etkili olduğu bilinmektedir. DRP evreleri tablo 2.2 'de gösterilmiştir (49).

**Tablo 2.2:** Diyabetik retinopati evreleri

<b>Diyabetik retinopati evreleri</b>	<b>Tanımlama</b>
<b>Hafif NPDRP</b>	İnce retinal damarlarda, mikroanevrizma adı verilen küçük balon benzeri şişlikler, hastalığın en erken aşamasında ortaya çıkar. Bu mikroanevrizmalar retinaya sıvı kaçışına neden olabilir.
<b>Orta NPDRP</b>	İlerleyen dönemde, retinayı besleyen kan damarları şişerek deforme olabilir. Ayrıca kan akışını sağlama yeteneklerini de kaybedebilirler. Her iki koşul da retinanın görünümünde karakteristik değişikliklere neden olur ve diyabetik maküler ödeme katkıda bulunabilir.
<b>Şiddetli NPDRP</b>	Damarlardaki tıkanıklıklara bağlı olarak retinal alanların beslenmesi bozulmuştur. Bu alanlar, retinada yeni kan damarı oluşumuna işaret eden büyüme faktörlerini salgılar.
<b>PDRP</b>	Salgılanan büyüme faktörleri, retina iç yüzeyi boyunca ve vitröz jele doğru yeni kan damarı proliferasyonunu tetikler. Oluşan bu yeni damarlar frajildir, sızıntı ve kanama olasılığını arttırır. Eşlik eden skar dokusu daralarak retina dekolmanına, bu da kalıcı görme kaybına neden olabilir.

Erkek cinsiyetin ,T2DM'de ileri DRP'de ve hastalığın ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (50), ancak diyabet süresi arttıkça ileri evre DRP

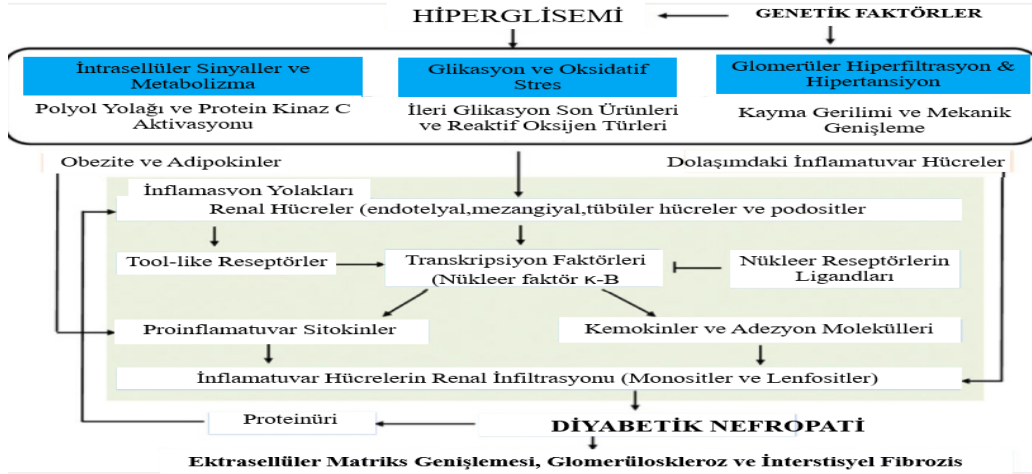


gelişmesi arasında ters ilişki olduğu düşünülmektedir. DRP'nin patofizyolojisindeki cinsiyet farklılığının, T2DM'li erkek ve kadınlar arasındaki nöroretinal fonksiyonlardaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Gebelik, T1DM ve T2DM'de DRP'nin hızlı ilerlemesi ile ilişkili olabilir.

Mikroalbüminüri, endotelial disfonksiyonun bir belirteçidir ve retina ve böbreklerde mikrovasküler değişiklikleri etkileyebilir. T2DM 'de mikroalbüminüri DRP gelişimi açısından bağımsız bir faktörü olduğu tartışmalı olup, normoalbüminürik T2DM'li bireylerde prevalansının %10-30 olduğu bildirilmiştir. DRP'nin şiddetine ve belirleyicilerine göre DRP prevalansının belirlenmesi T2DM'li normoalbüminürik hastalarda DRP'nin erken saptanması ve tedavisi için yardımcı olabilir.

### **c) Diyabetik nefropati**

Diyabetik nefropati (DN) veya diyabetik böbrek hastalığı, diyabetiklerde patolojik düzeyde idrar albümin atılımı, diyabetik glomerüler lezyonlar ve GFR'nin giderek azalması ile karakterize bir sendromdur. SDBH ve kardiyovasküler mortalitenin diyabetiklerde en sık nedenidir, bu durum diyabet başladıktan uzun yıllar sonra ortaya çıkar. Değiştirilebilir ana risk faktörleri hipertansiyon, glisemik kontrol, dislipidemi, obezite ve sigara kullanımıdır. DN inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmese de glomerüler inflamasyonun DN gelişimini ve ilerlemesini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. İnflamasyon, diyabetik böbrekte var olduğu bilinen metabolik, biyokimyasal ve hemodinamik düzensizlikler tarafından aktive edilen anahtar bir faktör olabilir. DN gelişiminde üç ana mekanizma saptanmıştır. Üç yolun ortak belirleyicisi olan hiperglisemi, DN'den kaynaklanan son aşama böbrek hastalıklarına ilerlemenin ana itici gücüdür, mikroinflamasyon ve takip eden ekstrasellüler matriks genişlemesi, DN'nin ilerlemesi için ortak bir yoldur (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3:** Diyabetik nefropati patogenezi

İlk ana yol, polyol ve protein kinaz C (PKC) yollarının aktivasyonunu da içeren hücre içi metabolizmanın anormallığıdır. İkinci yol, glomerüler hücrelerin işlev bozukluğunu ve makrofajların aktivasyonunu indükleyen hiperglisemi ile ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumudur. AGE reseptör yolu (RAGE), inflamasyon ve oksidatif stres ile ilgili hücre sinyallerinin transdüksiyonunda kritik rol alır. Oksidatif stres aynı zamanda glomerüler hücrelerde işlev bozukluğuna da neden olarak DN 'nin ilerlemesine katkıda bulunur. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu için ana kaynak mitokondri ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazdır. Diyabetin indüklediği, PKC'nin özellikle de PKC- $\alpha$ 'nın renal membranlara translokasyonu, artan NADPH'ye bağlı süperoksit üretimi ve artmış renal, serum ve idrar VEGF konsantrasyonları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Üçüncü yol glomerüler hiperfiltrasyonun neden olduğu intraglomerüler hipertansiyondur. Glomerüler hiperfiltrasyonun renin-anjiyotensin sistemi (RAS) inhibitörleri ile düzeltilmesi, proteinüri azalması ve DN'nin ilerlemesi üzerinde belirgin fayda sağlar. Bu üç yol, adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin ekspresyonu ile birlikte glomerüler endotelial hücrelerin hasarlanmalarına neden olur ve bu da renal dokulara makrofaj infiltrasyonu ile sonuçlanır (51). Tüm bu faktörler böbrek hasarı ile ilişkilidir ve hemen hemen tüm böbrek hücrelerinde (endotel, mezangiyal, epitel, tübüler hücreler ve podositler) çeşitli sinyal iletim sistemlerinin aktivasyonunu indükler. Bu inflamatuvar reaksiyonda yer alan ana unsurlardan biri, diyabetik nefropatiyle (proinflamatuvar sitokinler ve mekanik kuvvetler dahil) ilgili birçok uyaran tarafından aktive edilen, bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B (NF $\kappa$ -B) 'dir.

NFκ-B, kemokinlerin, hücre adezyon proteinlerinin, inflamatuvar sitokinlerin ve diyabetik nefropatinin patogeneziyle ilgili diğer moleküllerin düzenlenmesinde önemli bir bağlantıdır.

Diyabetik nefropatinin gelişimi fizyopatolojik olarak 5 evreden geçer:

**1. Glomerüler hiperfiltrasyon evresi :** Glomerüler hiperfiltrasyon genellikle yaşla eşleştirilmiş, diyabetsiz sağlıklı kişilerden yaklaşık % 20 veya daha fazla GFR artışı olarak tanımlanır. Glomerüler hipertrofi ve böbrek hacim artışı eşlik eder. Glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme beklenmez.

**2. Normoalbuminüri Evresi (Sessiz dönem ) :** Klinik bulgu yoktur. 5-15 yıl kadar sürebilir. GFR hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyreder, ancak sadece egzersiz sonrasında mikroalbuminüri görülebildiği bildirilmiştir (52).

**3. Nefropati başlangıç evresi (mikroalbuminüri dönemi):** Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrar albümin miktarı sağlıklı bireylerde 1.5-20 µg/dak.'dır (<30 mg/gün). Mikroalbuminüri, erkeklerde 20-25 µg / dakika (günde 30-300 mg) veya albümin/ kreatinin oranına göre erkeklerde 2.5- 25 mg / mmol ve kadınlarda 3.5-35 mg/mmol olarak tanımlanır (53) (Tablo 2.3). Egzersiz, enfeksiyonlar, ateş, konjestif kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon, gebelik, idrar yolu enfeksiyonu, hematüri ve menstruasyon, idrar albumin atılımını artırabilir ve DN tanısında karışıklığa neden olabilir. Bu evrede böbrek glomerüllerindeki yapısal değişiklikler artar, diğer evrelerdekinden farklı olarak GFR'de azalma başlar. Mikroalbuminüri erken tanılanırsa koruyucu tedavilerle birlikte klinik nefropati gelişimi geciktirilebilir. Ayrıca mikroalbuminürisi olan diyabetlilerde KVH'nın daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerle diyabetlilerde tanı sırasında ve sorun yoksa yılda bir kez düzenli olarak mikroalbuminüri ölçümü yapılmalıdır.

**Tablo 2.3:** Üriner albumin atılımı kategorileri

Üriner albümin atılımı kategorisi	Spot idrar (mg/ mmol kreatinin)		24 saatlik idrar Albumin(mg)/kreatinin (gr)	Zamanlı toplama (µg / dak)
	Erkek	Kadın		
<b>Normoalbuminüri</b>	<2.5	<3.5	<30	<20
<b>Mikroalbuminüri</b>	2.5- 25	3.5-35	30-299	20-199
<b>Makroalbuminüri</b>	>25	>35	≥300	≥200

**4. Açık (Aşık) Nefropati:** İdrarla albümin atımı dakikada 200 mikrogramdan, 24 saatte ise 300 miligramdan fazladır. İdrar albümini artarken GFR azalmaya devam eder. Bu evredeki hastaların büyük bölümünde hipertansiyon vardır. Tabloya sıklıkla retinopati ve hiperlipidemi eşlik eder .

**5. Son Dönem Böbrek Hastalığı :** Makroalbuminüri oluşan hastaların 4-5 yıl sonra %50'sinde GFR yarı yarıya azalmakta ve yaklaşık 3 yıl içinde de SDBH gelişmektedir. Ağır hipertansiyon, üre ve kreatinin yüksekliği vardır. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Diyaliz tedavisi veya transplantasyon uygulanması gerekebilir.

Diyabetik böbreğin patolojisini sınıflandırmak için de üç renal komponentteki (glomerüller, damar yapısı ve interstisyum) değişikliklere dayanan bir sınıflandırma sistemi tanımlanmıştır (4):

1. Sınıf 1: İzole glomerüler bazal membran kalınlaşması. Mezangiyal genişleme, artmış mezangiyal matriks veya glomerüllerin %50'sinden fazlasını içeren global glomerüloskleroz bulguları izlenmez.

2. Sınıf 2 : Hafif (Sınıf IIa) veya şiddetli (Sınıf IIb) mezanjiyal genişleme. Bir kapiller lümenin ortalama alanından daha büyük genişleme alanları, toplam mezangiyumun >% 25'inde mevcutsa, lezyon ciddi kabul edilir.

3. Sınıf 3 : Biyopside en az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) gözlenir ve <% 50 global glomerüloskleroz vardır.

4. Sınıf 4 : İleri diyabetik glomerüloskleroz. %50'den fazla global glomerüloskleroz vardır.

DN ilerlemesini geciktirmek için tedavi, metabolik ve hemodinamik anormalliklerin yeterli kontrolünü içerir. Pratik açıdan bu, kan şekeri regülasyonu, dislipidemi ve hipertansiyonun kontrolü anlamına gelir. DN'li hastalarda başlangıç tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte antihipertansif tedavi için tipik olarak bir ACEİ veya ARB'den oluşur. T2DM'li hastalarda, ACEİ ve ARB'lerin her ikisi de DN riskini ve kardiyovasküler olayların oluşumunu azaltır. Sistolik kan basıncı hedefin 20 mmHg veya diyastolik kan basıncı hedefin 10 mmHg üzerinde olan hastalarda tedaviye iki ajanla başlanmalıdır. Başlangıçta bir ACEİ veya ARB ve düşük doz tiazid diüretik (12.5-25 mg/gün) kullanılabilir, ancak eGFR <30 ml/dak olan hastalarda tiazidler yerine loop diüretikler (furosemid) kullanılmalıdır. Etkin glisemi kontrolü sağlanmalıdır.

## **2.5. Normoalbuminürik Diyabetik Böbrek Hastalığı**

Normoalbuminürik diyabetik böbrek hastalığı, eGFR`nin <60 ml/dk olmasına karşılık idrarda albümin atılımının normal olduğu durum şeklinde tanımlanır. Yapılan çalışmalarda T2DM'li ve eGFR azalması olan hastaların yüzde 39 ila 52'sinde albuminüri görülmemiştir (54-56). Albuminüri insülin direnci, metabolik sendromla ilişkili obezite, dislipidemi, endotel disfonksiyonu, subklinik inflamasyon (57) ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir. İlk olarak 2000'lerin başında yapılan bir çalışmada eGFR<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan T2DM'li kişilerde normoalbuminüri prevalansının albuminürik hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür (2). Farklı çalışmalarda, normoalbuminürik diyabetik böbrek hastalığının kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (58, 59). Bu durum, östrojenlerin fokal ve segmental glomerüloskleroz ve mezanjiyal matris genişlemesini tetiklemesine bağlı olduğu düşünülmüştür (60). Obezite, yüksek sistolik ve nabız basıncı ve hiperglisemi; glomerüler hiperfiltrasyon, tübüler aşırı büyüme ve tübüler hasar ile ilişkili değişikliklere neden olur. T2DM'li bireylerde albuminüri olmadan GFR 'deki azalma klasik diyabetik glomerulosklerozun aksine yaş ile ilişkili böbrek yaşlanması, interstisyel fibrozis ve renal arterin aterosklerotik tutulumu ya da kolesterol embolisi

gibi iskemik vasküler hastalık dahil olmak üzere bir dizi faktörün neden olduğu nefron kaybı ile ilişkilendirilmiştir (2).

Böbrekteki inflamatuvar mekanizmalar T2DM'de böbrek hastalığının ilerlemesinin merkezi olarak kabul edilebilir. İdrar monosit kemoatraktan proteini-1 ve tümör nekroz faktörü- alfa (TNF- $\alpha$ ), albuminürik olan hastalarda albuminürik olmayanlara göre daha yüksektir (61). Bununla birlikte, DN gelişmiş normoalbuminürik tip 2 diyabetik kişilerde, DN ve albuminüri olmayan tip 2 diyabetik kişilerden daha yüksek TNF- $\alpha$  ve TNF reseptörlerinin dolaşım seviyeleri belirlenmiştir (62). Albuminürik olmayan hastalarda da DN'nin böbrek yetmezliğine ilerleyebilmesi, bazı biyobelirteçlerin SDBH riski için prognostik bir gösterge olduğu düşünülmektedir (63). Bu belirteçlerden en umut verici olanı CKD273 peptididir. Bu sınıflandırıcı peptid tarafından yapılan tahmin, kronik böbrek hastalığında (KBH) azaldığı bilinen çeşitli kollajen fragmanlarına ve aynı hastalarda ortaya çıkan inflamasyona dahil olan kan derivesi protein fragmanlarına dayanmaktadır (63). Bu proteomik biyobelirteç tarafından DN progresyonu için yüksek risk altında sınıflandırılan hastalar, daha düşük GFR, daha fazla erkek ve yaşlı prevalansı, daha yüksek bir idrar albümin / kreatinin oranı ve daha uzun bir diyabet süresi ile karakterize edilir.

Normoalbuminürik diyabetik böbrek hastalığı olan kişilerde diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonları, yani retinopati, albuminürik olan bireylerdekine göre daha az sıklıkla görülmektedir. Albuminüri, hipertansiyonda hedef organ hasarının güvenilir bir belirteci olarak kabul edildiğinden, normoalbuminürik kişilerde hipertansiyonun dolayısıyla kardiyovasküler olayların albuminürik popülasyona kıyasla daha az oranda görüldüğü düşünülebilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurulu Onay Bilgileri

Çalışmamız için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 27.11.2018 tarihli ve karar no: 22 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

#### 3.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 01.01.2000-08.11.2018 tarihleri arasında kontrol amaçlı başvuran 40 yaş üstü T2DM'li, CKD-EPI (Chronic Renal Disease-Epidemiology) yöntemi ile ölçülen eGFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ve 24 saatlik idrarda ölçülen albuminüri: < 30mg/gün olan 193 normoalbuminürik, 30-299 mg/gün olan 76 mikroalbuminürik ve ≥300 mg/gün olan 64 makroalbuminürik hasta dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

1. Tip 1 diyabet ve sekonder diyabeti,
2. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ,
3. Hematüri varlığı,
4. Bilinen nondiyabetik renal hastalığı,
5. Aktif malignitesi,
6. Semptomatik kalp yetmezliği varlığı,
7. Ölçülen tek albüminürik değeri,
8. Ölçülen eGFR<30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalar şeklinde belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, kliniğimizdeki takip süresi, ilk ve son kontrolde ölçülen vücut kitle indeksleri (VKİ), albuminüri düzeyleri, retinopati varlığı ve derecesi, makrovasküler hastalık varlığı (klinik ve laboratuvar olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı, inme öyküsü ya da karotis

dopplerde saptanmış ateroskleroz plakları olan serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığı varlığı), HbA1c genel ve son takip yılındaki ortalaması, verilen tedavinin tipi (insülin ve oral antidiyabetik, sadece insülin ya da sadece oral antidiyabetik), HDL, LDL ve trigliserid (TG) düzeyleri, antihiperlipidemik kullanımı, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ortalamaları, diyabetik ayak sorunu varlığı veya yokluğuna ilişkin bilgi (diyabetik ayak ülserleri ya da diyabetik ayak nedenli amputasyon öyküsü), sigara kullanımı, antihipertansif tedavi yokluğu veya varlığı ve sayısı, ACEİ ve ARB kullanımı, takip süresince ölçülen ilk kreatinin ve son kreatinin düzeyleri retrospektif olarak incelendi.

### 3.3. Hasta Grubu Materyalleri

Vücut ağırlığı ve boy oda giysileri ile açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek [(ağırlık/boy<sup>2</sup>) (kg/m<sup>2</sup>)] hesaplandı.

### 3.4. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Nicel veriler; ortalama ,25'inci ve 75'inci yüzdeler (interkuartil aralık (İKA)) olarak ifade edildi. Analiz olarak ölçümsel değişkenler için normal dağılıma bakıldı ve değişkenlerin verileri normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis Analizi ile, frekans verileri [tedavi tipi (insülin-OAD ya da kombine tedavi), sigara kullanımı, diyabetik ayak sorunu, makrovasküler hastalık, antihiperlipidemik ve antihipertansif tedavi, retinopati yokluğu, varlığı ve derecesi] Kikare analizi ile değerlendirildi. Grupların kendi içindeki korelasyon analizi normal dağılım göstermediğinden Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendiril



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil ettiğimiz olgular; normoalbuminürik hastalar 1.grup, mikroalbuminürik hastalar 2. grup ve makroalbuminürik hastalar 3. grup olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grupların hasta oranları ve sayıları tablo 4.1’ de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Grupların hasta sayısı dağılımı

	n	%
Normoalbuminürik(Grup 1)	193	%58
Mikroalbuminürik (Grup 2)	76	%23
Makroalbuminürik(Grup 3)	64	%19

Çalışmamıza dahil ettiğimiz normoalbuminürik 193 hastadan 65’i erkek 128’i kadın, mikroalbuminürik 76 hastadan 31’i erkek 45’i kadın, makroalbuminürik 64 hastadan da 29’u erkek 35’i kadındır. Üç grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p=0,20$ ). Gruplara göre cinsiyet dağılımı Tablo 4.2’ de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Normoalbuminürik n=193		Mikroalbuminürik n=76		Makroalbuminürik n=64		p
	n	yüzde	n	yüzde	n	yüzde	
Kadın	128	66	45	59	35	54	0,20
Erkek	65	34	31	41	29	46	

Bakılan değişkenlerin her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri tablo 4.3, 4.5, 4.7 ve 4.9 ’da gösterildi. İncelenen nicel ve nitel değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi ise tablo 4.4, 4.6, 4.8 ve 4.10’da ele alındı.

**Tablo 4.3:** Her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri-1

	<b>Grup 1</b> <b>normoalbuminürik</b>	<b>Grup 2</b> <b>mikroalbuminürik</b>	<b>Grup 3</b> <b>makroalbuminürik</b>
Yaş (yıl)	69(64-74)	70(61,2-75)	64(58-71)
Diyabet süresi(yıl)	15(9-23)	18(10,2-25)	19(13-25)
Takip süresi (yıl)	7(2-12)	5(2-11)	4,5(2-10,7)
VKİ(ilk başvuru)(kg/m <sup>2</sup> )	31,4(27,5-35,6)	29,9(24,5-34)	29(25,8-32,8)
VKİ(son başvuru)(kg/m <sup>2</sup> )	31,9(28,3-36,2)	29,5(26,1-35,1)	29,9(26,2-34,1)

**Tablo 4.4:** Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi-1

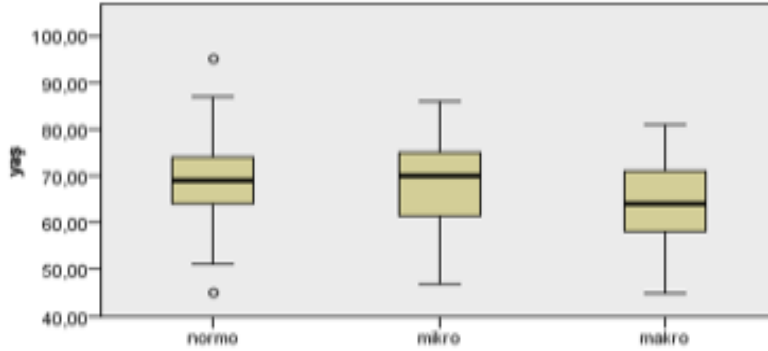
	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Yaş	10,33	<b>0,006**</b>
Diyabet süresi	5,37	0,06
Takip süresi	4,27	0,11
VKİ (ilk başvuru)	9,84	<b>0,007**</b>
VKİ(son başvuru)	7,61	<b>0,02*</b>

\*p&lt;0,05: anlamlı

\*p&lt;0,01: önemli

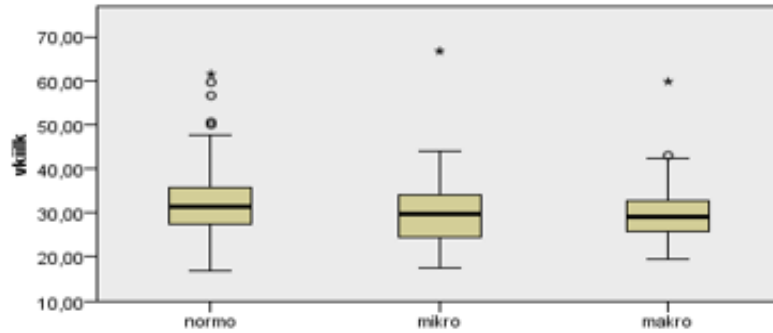
Tablo 4.3 ve tablo 4.4'den edinilenler: Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş açısından gruplar arası karşılaştırılmada, her üç grup arasında önemli düzeyde farklılık saptandı (p=0,006), alt grup analizine bakıldığında bu farkın özellikle makroalbuminürik- mikroalbuminürik (p=0,03) ve makroalbuminürik-normoalbuminürik (p=0,005) gruplarda olduğu görüldü, mikroalbuminürik-

normoalbuminürik grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (şekil 4.1). Tüm olgular değerlendirildiğinde makroalbuminürik grup , diğer iki gruptan daha gençti.



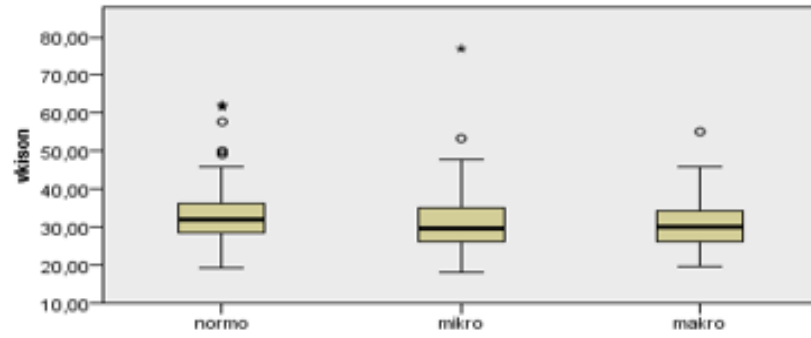
**Şekil 4.1:** Yaşın gruplar arasında karşılaştırılması

İlk başvuruda ölçülen VKİ 'ne bakıldığında her üç grup arasında önemli düzeyde farklılık vardı ( $p=0,007$ ), alt grup analizinde ise makroalbuminürik-normoalbuminürik ve mikroalbuminürik- normoalbuminürik gruplar arasında farklılık görüldü (şekil 4.2). Normoalbuminüriklerin ilk başvuruda diğer gruplara göre daha kilolu olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.2:** İlk başvuruda bakılan VKİ'nin gruplar arası karşılaştırılması

Son başvuruda bakılan VKİ'ne bakıldığında her üç grup arasında anlamlı düzeyde farklılık görüldü ( $p=0,02$ ) (Şekil 4.3). Normoalbuminüriklerin son başvuruda da diğer gruplara göre daha kilolu olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.3:** Son başvuruda bakılan VKİ'nin gruplar arası karşılaştırılması

Çalışma kapsamındaki olgularda her üç grup arasında cinsiyet, diyabet süresi ve kliniğimizdeki takip süresi değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı.

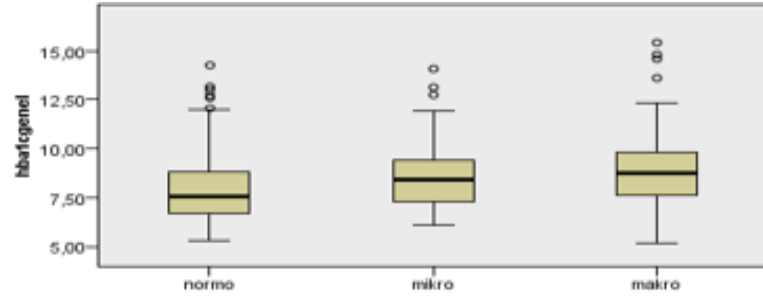
**Tablo 4.5:** Her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri-2

	<b>Grup 1 normoalbuminürik</b>	<b>Grup 2 mikroalbuminürik</b>	<b>Grup 3 makroalbuminürik</b>
Tedavi tipi			
İnsülin+OAD	n=96 %50	n=46 %61	n=25 %54
Sadece insülin	n=33 %17	n=14 %18	n=21 %33
Sadece OAD	n=64 %33	n=16 %21	n=8 %13
HbA1c (genel ortalama) (%)	7,5(6,7-8,8)	8,4(7,3-9,4)	8,7(7,5-11,7)
HbA1c (son yıl ortalaması) (%)	7,5(6,5-9)	8,4(7,1-10,3)	9(7-10,4)
Albuminüri(mg/g ün)	10(4,5-15,6)	86(50,3-144,2)	1153,9(563,3-2054,8)

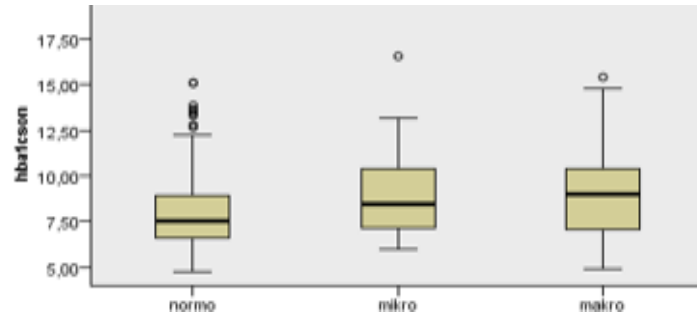
**Tablo 4.6:** Nicel ve nitel değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi-2

	X <sup>2</sup>	p
Albuminüri	260,80	<b>0,0001*</b>
Tedavi tipi	14,7	<b>0,005*</b>
HbA1c (genel ortalama)	26,14	<b>0,0001*</b>
HbA1c(son yıl ortalaması)	17,26	<b>0,0001*</b>

Tablo 4.5 ve tablo 4.6 ‘dan edinilenler: Çalışmaya dahil edilen hastalarda normoalbuminürik grupta 96 (%50), mikroalbuminürik grupta 46 (%61) ve makroalbuminürik grupta 25 (%54) hastanın tedavisinde insülinle birlikte OAD, normoalbuminürik grupta 33 (%17), mikroalbuminürik grupta 14 (%18) ve makroalbuminürik grupta 21 (%33) hastanın tedavisinde sadece insülin, normoalbuminürik grupta 64 (%33), mikroalbuminürik grupta 16 (%21) ve makroalbuminürik grupta 8 (%13) hastanın tedavisinde ise sadece OAD kullanıldığı görüldü. Verilen tedavi tipi açısından gruplar arasında önemli farklılık saptandı (p=0,005). Makroalbuminüriklerde diğer gruplara göre sadece insülin kullanım oranı daha yüksek, sadece OAD kullanım oranı daha düşüktü. HbA1c genel ve son yıl ortalamasının makroalbuminürik grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. HbA1c genel ortalaması ile gruplar arasında çok önemli düzeyde farklılık vardı (p=0,0001), alt grup analizine bakıldığında bu farkın normoalbuminürik-mikroalbuminürik ve normoalbuminürik-makroalbuminürik gruplar arasında olduğu saptandı, mikroalbuminürik-makroalbuminürik gruplar arası fark görülmedi (şekil 4.4). Benzer şekilde HbA1c son yıl ortalaması ile gruplar arasında çok önemli düzeyde farklılık görüldü (p=0,0001), alt grup analizine bakıldığında bu farkın normoalbuminürik-mikroalbuminürik ve normoalbuminürik-makroalbuminürik gruplar arasında olduğu saptandı, mikroalbuminürik-makroalbuminürik gruplar arası fark görülmedi (şekil 4.5). Normoalbuminüriklerin diğer gruplara göre HbA1c genel ve son yıl ortalaması daha düşük saptandı.



Şekil 4.4: HbA1c genel ortalamasının gruplar arasında karşılaştırılması



Şekil 4.5: HbA1c son yıl ortalamasının gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4.7: Her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri-3

	<b>Grup 1 normoalbuminürik</b>	<b>Grup 2 mikroalbuminürik</b>	<b>Grup 3 makroalbuminürik</b>
Retinopati düzeyleri(%)			
Non-proliferatif DRP	%22	%34	%37
Proliferatif DRP	%8	%25	%38
DRP+Hipertansif retinopati(HTRP)	%9	%13	%9
HTRP	%11	%3	%3
Retinopati yok	%50	%26	%13
Diyabetik ayak sorunu (%)	%5	%13	%15
Sigara kullanımı(%)	%43	%50	%63

**Tablo 4.8:** Nicel ve nitel değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi-3

	X <sup>2</sup>	p
Retinopati	69,2	<b>0,0001***</b>
Diyabetik ayak sorunu	9,71	<b>0,008**</b>
Sigara Kullanımı	7,42	<b>0,02*</b>

\*p<0,05: anlamlı      \*\*p<0,01: önemli      \*\*\*p<0,001: çok önemli

Tablo 4.7 ve tablo 4.8 ‘den edinilenler: Retinopati varlığı ve ciddiyetinin makroalbuminürik grupta daha fazla olduğu görülmektedir. Gruplar arasında retinopati düzeyleri arasında çok önemli düzeyde farklılık görülmüştür (p=0,0001). Normoalbuminürik olanlarda retinopati, diğer gruplara göre daha az ve daha hafiftir, erken safhadadır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda her üç grup arasında diyabetik ayak sorunu açısından önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (p=0,008). Normoalbuminürik olanlarda diyabetik ayak sorunu diğer gruplara göre daha düşük sıklık göstermektedir. Sigara kullanımı açısından da çalışma kapsamındaki gruplarda anlamlı fark görülmektedir (p=0,02). Normoalbuminüriklerde sigara kullanım yüzdesi, diğer gruplardan daha düşüktür.

**Tablo 4.9:** Her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri-4

	<b>Grup 1</b> <b>normoalbuminürik</b>	<b>Grup 2</b> <b>mikroalbuminürik</b>	<b>Grup 3</b> <b>makroalbuminürik</b>
Makrovasküler hastalık	n=56 %29	n=34 %45	n=24 %38
SKB ortalaması (mm/Hg)	133(125-143)	134(125-145)	140(124,7-150)
DKB ortalaması (mm/Hg)	80(75-84)	80(75,2-85)	81(72-86,7)
HDL-C (mg/dl)	42(36-48)	42(36-52)	42(35,2-51,2)
LDL-C (mg/dl)	117,2(95-140)	109,5(89,4-134,8)	118,2(92,1-154,8)

**Tablo 4.9 ‘devam’ : Her üç gruptaki sayısal parametrelerin ortanca tanımlayıcı analizleri-4**

Trigliserid (mg/dl)	168(114,2-223)	138(100,5-212,7)	184,5(254,7)
Antihiperlipidemik tedavi kullanımı ve türü			
Yok (n/%)	%40	%47	%36
Statin (n/%)	%51	%43	%53
Fenofibrat (n/%)	%5	%6	%8
Statin ve fibrat (n/%)	%4	%4	%3
Antihipertansif tedavi kullanımı(%)	%85	%80	%91
Antihipertansif tedavi sayısı			
Tekli antihipertansif	n=60 %31	n=10 %13	n=13 %20
İkili antihipertansif	n=69 %36	n=36 %47	n=28 %44
Üçlü antihipertansif	n=35 %18	n=14 %18	n=12 %19
Dörtlü antihipertansif	n=5 %2	n=1 %1	n=5 %8
RAS inhibitörü kullanımı (%)	%62	%57	%77
Takipteki ilk kreatinin düzeyi (mg/dl)	1,16(1,03-1,33)	1,29(1,10-1,40)	1,31(1,20-1,66)
Takipteki son kreatinin düzeyi (mg/dl)	1,21(1,08-1,34)	1,30(1,13-1,51)	1,55(1,25-2)



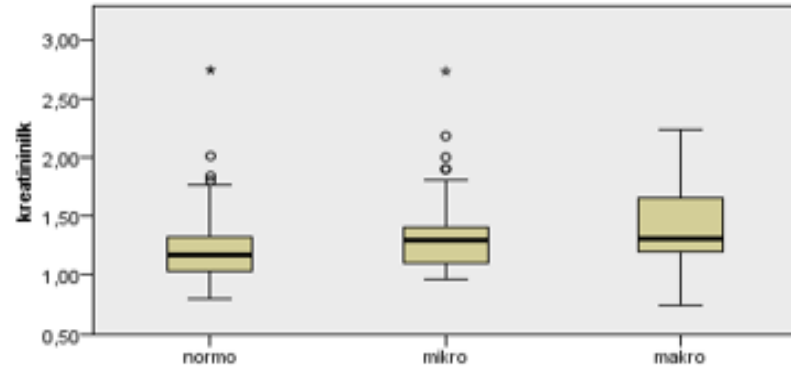
**Tablo 4.10:** Nicel ve nitel değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi-4

	X <sup>2</sup>	p
Makrovasküler hastalık	6,36	<b>0,04*</b>
SKB	5,05	0,08
DKB	0,69	0,70
HDL-K	0,78	0,67
LDL-K	3,04	0,21
TG	4,03	0,13
Antihipertansif tedavi kullanımı	3,64	0,16
Antihipertansif tedavi sayısı	19,93	<b>0,03*</b>
ACEİ/ARB kullanımı	9,48	0,05
Antihiperlipidemik tedavi	5,22	0,51
Takipteki ilk kreatinin düzeyi	32,71	<b>0,0001***</b>
Takipteki son kreatinin düzeyi	55,12	<b>0,0001***</b>

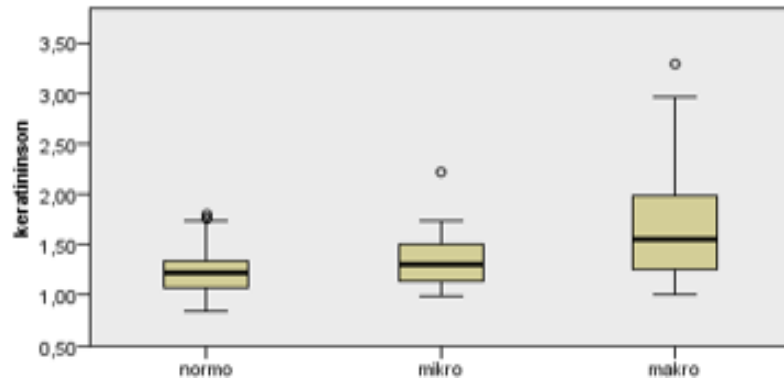
\*p<0,05: anlamlı      \*\*\*p<0,001: çok önemli

Tablo 4.9 ve 4.10'dan edinilenler: Çalışmaya dahil edilen hastalarda gruplar arası analize bakıldığında ise makrovasküler hastalık açısından anlamlı farklılık görüldü (p=0,04). Normoalbuminüriklerde makrovasküler hastalık görülme sıklığı daha düşüktü. SKB ve DKB ortalaması, HDL-K ve LDL-K düzeyleri her üç grupta benzerdi. TG düzeyleri makroalbuminürik grupta daha yüksekti. Antihipertansif tedavi kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmesi de, antihipertansif tedavi sayısına bakıldığında makroalbuminüriklerde çoklu antihipertansif tedavi kullanım oranı daha fazlaydı. Antihiperlipidemik tedavi ve ACEİ/ARB kullanımı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p>0,01). Takipte ilk ve son ölçülen kreatinin değerleri gruplar arasında çok önemli düzeyde farklılık gösterdi (p=0,0001) (Şekil 4.6, Şekil 4.7).

Normoalbuminürik olanların, diğer iki gruba göre kreatinin düzeyleri daha düşük olarak belirlendi.



**Şekil 4.6:** Takipte ilk ölçülen kreatinin değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması



**Şekil 4.7:** Takipte son ölçülen kreatinin değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grupların kendi içindeki korelasyon analizi değerlendirildiğinde normoalbuminürik grupta albuminüri düzeylerinin pozitif ve negatif ilişki gösterdiği değişkenler Tablo 4.11 'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11:** Çalışma kapsamındaki **NORMOALBUMİNÜRİK** grupta albuminüri düzeylerinin pozitif ve negatif ilişki gösterdiği değişkenler

	ALBUMİNÜRİ	
	r	p
Yaş	-0,119	0,03
Diyabet süresi	0,121	0,02
VKİ (ilk ölçülen)	-0,160	0,003
VKİ (son ölçülen)	-0,130	0,01
Makrovasküler hastalık	0,125	0,02
Retinopati düzeyleri	0,207	0,0001
HbA1c genel ortalama	0,230	0,0001
HbA1c son yıl ortalama	0,194	0,0001
SKB ortalaması	0,139	0,01
Diyabetik ayak sorunu	0,143	0,009
Sigara kullanımı	0,146	0,007
İlk ölçülen kreatinin	0,330	0,0001
Son ölçülen kreatinin	0,389	0,0001
Antihipertansif tedavi sayısı	0,109	0,04

Not: p: 0,0001: çok önemli düzeyde ilişki

p<0,01:önemli düzeyde ilişki

p<0,05:anlamlı düzeyde ilişki

Tablo 4.11 'in değerlendirilmesinden varılan sonuç: HbA1c, retinopati ve kreatinin düzeyleri daha yüksek olanlar ile diyabetik ayak sorunu olanların ve sigara kullanımı daha fazla olanların albuminüri ölçümleri daha yüksektir. VKİ arttıkça albuminüri düzeyleri azalmaktadır. Diyabet süresi, makrovasküler hastalık öyküsü ve SKB albuminüri düzeyleri üzerinde anlam taşıyan biretkiye sahiptir.

Albuminüri dışındaki diğer değişkenler arasındaki **POZİTİF** ilişkiler **NORMOALBUMİNÜRİK** grup için

-Yaş;

- Diyabet süresi ile  $r=0,299$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi sayısı ile  $r=0,182$  önemli ( $p=0,001$ ) düzeyde ilişki
- Diyabetik ayak sorunu ile  $r=0,140$  önemli ( $p=0,002$ ) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi kullanımı ile  $r=0,141$  anlamlı ( $p=0,01$ ) düzeyde ilişki
- Sigara kullanımı ile  $r=0,046$  anlamlı ( $p=0,01$ ) düzeyde ilişki
- Makrovasküler hastalık ile  $r=0,236$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki

-Diyabet süresi;

- HbA1c genel ortalama ile  $r=0,113$  anlamlı ( $p=0,03$ ) düzeyde ilişki
- HbA1c son yıl ortalaması ile  $r=0,110$  anlamlı ( $p=0,04$ ) düzeyde ilişki
- SKB ortalaması ile  $r=0,119$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi sayısı ile  $r=0,188$  önemli ( $p=0,001$ ) düzeyde ilişki
- Makrovasküler hastalık ile  $r=0,190$  önemli ( $p=0,001$ ) düzeyde ilişki
- Retinopati varlığı ve düzeyleri ile  $r=0,307$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi kullanımı  $r=0,249$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki

-İlk ölçülen VKİ;

- SKB ortalaması ile  $r=0,265$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- DKB ortalaması ile  $r=0,238$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- TG düzeyi ile  $r=0,208$  önemli ( $p=0,001$ ) düzeyde ilişki
- Sigara kullanımı ile  $r=0,242$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki

- Antihipertansif tedavi sayısı ile  $r=0,231$  ile çok önemli ( $p=0001$ ) düzeyde ilişki
- ACEİ/ARB kullanımı ile  $r= 0,190$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki

-Son ölçülen VKİ;

- SKB ortalaması ile  $r=0,279$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- DKB ortalaması ile  $r=0,221$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- TG düzeyleri ile  $r=0,202$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- Sigara kullanımı ile  $r=0,233$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi sayısı ile  $r=0,240$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- ACEİ/ARB kullanımı ile  $r=0,191$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki

-Makrovasküler hastalık;

- LDL düzeyleri ile  $r=0,225$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- Sigara kullanımı ile  $r=0,214$  önemli ( $p=0,001$ ) düzeyde ilişki
- Antihiperlipidemik tedavi kullanımı ve çeşidi ile  $r=0,196$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- Retinopati düzeyleri ile  $r=0,108$  anlamlı ( $p=0,04$ ) düzeyde ilişki
- Antidiyabetik tedavi çeşidi ile  $r=0,116$  anlamlı ( $p=0,03$ ) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi sayısı ile  $r=0,335$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki

-Retinopati düzeyleri ;

- HbA1c genel ortalaması ile  $r=0,217$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- HbA1c son yıl ortalaması ile  $r=0,194$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- Diyabetik ayak sorunu ile  $r=0,132$  anlamlı ( $p=0,01$ ) düzeyde ilişki
- İlk ölçülen kreatinin düzeyleri ile  $r=0,168$  önemli ( $p=0,002$ ) düzeyde ilişki
- Son ölçülen kreatinin düzeyleri ile  $r=0,113$  anlamlı ( $p=0,04$ ) düzeyde ilişki

- Antihipertansif tedavi sayısı ile  $r=0,221$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
  - HbA1c genel ortalaması; diyabetik ayak sorunu ile  $r=0,164$  önemli ( $p=0,003$ ) düzeyde ilişki
  - HbA1c son yıl ortalaması; diyabetik ayak sorunu ile  $r=0,119$  anlamlı ( $p=0,03$ ) düzeyde ilişki
  - SKB ortalaması; TG düzeyleri ile  $r=0,187$  önemli ( $p=0,001$ ) düzeyde ilişki
  - DKB ortalaması;
  - TG düzeyleri ile  $r=0,203$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
  - Diyabetik ayak sorunu ile  $r=0,118$  anlamlı ( $p=0,03$ ) düzeyde ilişki
  - Son ölçülen kreatinin değeri ile  $r=0,137$  anlamlı ( $p=0,01$ ) düzeyde ilişki
  - LDL düzeyleri; TG düzeyleri ile  $r=0,327$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
  - Diyabetik ayak sorunu ; sigara kullanımı ile  $r=0,149$  önemli ( $p=0,007$ ) düzeyde ilişki
  - Sigara kullanımı;
  - İlk ölçülen kreatinin değeri ile  $r=0,219$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
  - Son ölçülen kreatinin değeri ile  $r=0,298$ , çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- gösterdi.

Albuminüri dışındaki diğer değişkenler arasındaki **NEGATİF** ilişkiler **NORMOALBUMİNÜRİK** grup için;

-Yaş;

- HbA1c genel ortalama ile  $r= -0,197$  çok önemli ( $p=0,0001$ ) düzeyde ilişki
- HbA1c son yıl ortalaması ile  $r= -0,158$  önemli ( $p=0,004$ ) düzeyde ilişki
- LDL düzeyleri ile  $r= -0,150$  önemli ( $p=0,006$ ) düzeyde ilişki
- TG düzeyleri ile  $r= -0,165$  önemli ( $p=0,002$ ) düzeyde ilişki

- Takipte ölçülen ilk kreatinin değeri ile  $r = -0,122$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde ilişki

- Diyabet süresi;

- DKB ortalaması ile  $r=-0,119$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde ilişki
- LDL düzeyleri ile  $r=-0,112$  anlamlı ( $p=0,04$ ) düzeyde ilişki

-İlk ölçülen VKİ; son ölçülen kreatinin düzeyi ile  $r = -0,120$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde ilişki

- Makrovasküler hastalık; HDL düzeyi ile  $r=-0,110$  anlamlı ( $p=0,04$ ) düzeyde ilişki

- Retinopati evresi; LDL düzeyleri ile  $r = -0,154$  önemli ( $p=0,005$ ) düzeyde ilişki

-HbA1c son yıl ortalaması; DKB ortalaması ile  $r=-0,144$  önemli ( $p=0,008$ ) düzeyde ilişki

-LDL düzeyleri ; diyabetik ayak sorunu ile  $r = -0,116$  anlamlı ( $p=0,03$ ) düzeyde ilişki

gösterdi.

**MİKROALBUMİNÜRİK** grupta albuminüri düzeylerinin pozitif ve negatif ilişki gösterdiği değişkenler Tablo 4.12 'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12:** Çalışma kapsamındaki **MİKROALBUMİNÜRİK** grupta albuminüri düzeylerinin pozitif ve negatif ilişki gösterdiği değişkenler

	<b>ALBUMİNÜRİ</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>
SKB ortalaması	0,236	0,03
Sigara kullanımı	0,146	0,007
LDL düzeyi	-0,238	0,03
TG düzeyi	-0,336	0,003

Not: p: 0,0001: çok önemli düzeyde ilişki

p<0,01:önemli düzeyde ilişki

p<0,05:anlamlı düzeyde ilişki

Tablo 4.12 'nin değerlendirilmesinden varılan sonuç: Hastaların albuminüri düzeyinin sigara kullanımıyla önemli, SKB ile anlamlı paralellik gösterdiği belirlendi. LDL ve TG düzeylerinin ise albuminüri artışı ile negatif ilişki gösterdiği saptandı.

Albuminüri dışındaki diğer değişkenler arasındaki **POZİTİF** ilişkiler **MİKROALBUMİNÜRİK** grup için;

-Yaş;

- Makrovasküler hastalık ile r=0,341 önemli (p= 0,003) düzeyde ilişki
- Diyabetik ayak sorunu ile r= 0,306 önemli (p= 0,007) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi kullanımı ile r= 0,310 önemli (p=0,006) düzeyde ilişki

-Diyabet süresi;

- İnsülin + OAD ve insülin tedavi kullanımı ile r= 0,268 anlamlı (p= 0,01) düzeyde ilişki
- Retinopati evresi ile r= 0,245 anlamlı (p= 0,03) düzeyde ilişki
- Diyabetik ayak sorunu ile r= 0,384 önemli (p= 0,001) düzeyde ilişki



- Antihipertansif tedavi kullanımı  $r= 0,400$  ile çok önemli ( $p= 0,0001$ ) düzeyde ilişki
- Kullanılan antihipertansif sayısı ile  $r= 0,353$  önemli ( $p=0,002$ ) düzeyde ilişki
- ACEİ/ARB kullanımı ile  $r= 0,256$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde ilişki

-İlk ölçülen VKİ;

- SKB ortalaması ile  $r= 0,381$  önemli ( $p= 0,001$ ) düzeyde ilişki
- DKB ortalaması ile  $r=0,360$  önemli ( $p=0,001$ ) düzeyde ilişki
- LDL düzeyleri ile  $r= 0,234$  anlamlı ( $p= 0,04$ ) düzeyde ilişki
- TG düzeyleri ile  $r= 0,324$  önemli ( $p=0,004$ ) düzeyde ilişki
- İlk ölçülen kreatinin değeri ile  $r= 0,263$  anlamlı ( $p= 0,02$ ) düzeyde ilişki
- Son ölçülen kreatinin değeri ile  $r= 0,230$  anlamlı ( $p= 0,04$ ) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi kullanımı ile  $r= 0,311$  önemli ( $p= 0,006$ ) düzeyde ilişki
- Kullanılan antihipertansif sayısı ile  $r= 0,314$  önemli ( $p= 0,006$ ) düzeyde ilişki
- ACEİ /ARB kullanımı ile  $r= 0,289$  anlamlı ( $p= 0,01$ ) düzeyde ilişki

-Son ölçülen VKİ ;

- SKB ortalaması ile  $r= 0,383$  önemli ( $p= 0,001$ ) düzeyde ilişki
- DKB ortalaması ile  $r= 0,337$  önemli ( $p= 0,003$ ) düzeyde ilişki
- LDL düzeyleri ile  $r=0,238$  anlamlı ( $p= 0,03$ ) düzeyde ilişki
- TG düzeyleri ile  $r= 0,371$  önemli ( $p= 0,001$ ) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi kullanımı ile  $r= 0,291$  anlamlı ( $p= 0,01$ ) düzeyde ilişki
- Kullanılan antihipertansif sayısı ile  $r= 0,389$  önemli ( $p= 0,001$ ) düzeyde ilişki
- ACEİ/ARB kullanımı ile  $r= 0,333$  önemli ( $p=0,003$ ) düzeyde ilişki

- SKB ortalaması; HDL düzeyi ile  $r= 0,346$  önemli ( $p= 0,002$ ) düzeyde ilişki

- DKB ortalaması ;

- Son ölçüm kreatinin değerleri ile  $r= 0,266$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde ilişki
- TG düzeyleri ile  $r= 0,242$  anlamlı ( $p=0,03$ ) düzeyde ilişki

gösterdi.

Albuminüri dışındaki diğer değişkenler arasındaki **NEGATİF** ilişkiler **MİKROALBUMİNÜRİK** grup için;

- Yaş ; LDL düzeyleri ile  $r= -0,254$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde ilişki gösterdi.

**MAKROALBUMİNÜRİK** grupta albuminüri düzeylerinin pozitif ve negatif ilişki gösterdiği değişkenler Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.13:** Çalışma kapsamındaki **MAKROALBUMİNÜRİK** grupta albuminüri düzeylerinin pozitif ve negatif ilişki gösterdiği değişkenler

	<b>ALBUMİNÜRİ</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>
Yaş	0,332	0,007
Makrovasküler hastalık	0,269	0,03
SKB ortalaması	0,282	0,02
İlk ölçülen kreatinin düzeyi	0,438	0,0001

Not: p: 0,0001: çok önemli düzeyde ilişki

p<0,01:önemli düzeyde ilişki

p<0,05:anlamlı düzeyde ilişki

Tablo 4.13'ün değerlendirilmesinden varılan sonuç: Genel olarak albuminüri düzeyinin artışı hastaların kreatinin düzeylerinden, yaşından ve SKB ile altta yatan makrovasküler hastalık varlığından etkilenmektedir.

Albuminüri dışındaki diğer değişkenler arasındaki **POZİTİF** ilişkiler **MAKROALBUMİNÜRİK** grup için;

- Yaş ;

- Diyabet süresi ile r=0,320 önemli (p=0,006) düzeyde ilişki
- Makrovasküler hastalık varlığı ile r= 0,280 anlamlı (p=0,02) düzeyde ilişki
- HbA1c genel ortalaması ile r= 0,273 anlamlı (p=0,02) düzeyde ilişki

- Diyabet süresi; makrovasküler hastalık varlığı ile r= 0,376 önemli (p= 0,002) düzeyde ilişki

- Son ölçülen VKİ; antihiperglisemik tedavi için kombinasyon tedavisi ve insülin kullanımı ile r= 0,258 anlamlı (p=0,03) düzeyde ilişki

- Makrovasküler hastalık varlığı;

- Sigara kullanımı  $r= 0,333$  çok önemli ( $p= 0,007$ ) düzeyde ilişki
- HbA1c genel ortalaması ile  $r= 0,287$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde ilişki
- Antihipertansif tedavi kullanımı ile  $r=0,249$  anlamlı ( $p=0,04$ ) düzeyde ilişki
- Anithipertansif sayısı ile  $r=0,284$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde ilişki

gösterdi.

Albuminüri dışındaki diğer değişkenler arasındaki **NEGATİF** ilişkiler **MAKROALBUMİNÜRİK** grup için;

- İlk ölçülen VKİ ; HDL düzeyi ile  $r=-0,275$  anlamlı ( $p=0,02$ ) düzeyde negatif ilişki

-Son ölçülen VKİ; HDL düzeyi ile  $r=-0,312$  anlamlı ( $p=0,01$ ) düzeyde negatif ilişki

gösterdi.

## 5. TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden kronik ve progresif bir metabolizma hastalığıdır. T2DM seyirinde görülen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortaliteden esas sorumlu olan, birçok organı tutabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölüme sonuçlanabilen önemli sorunlardır.

Diyabetik nefropati (DN), persistan albüminüri, artmış arteryel kan basıncı, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) süregelen bir azalma ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinde artış ile karakterize klinik bir sendromdur (64). Son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir. Yeni başlayan diyabetik böbrek hastalığı, genellikle artmış üriner albümin atılımı (mikroalbüminüri, 30-300 mg / gün) ile birlikte görülür. Bu nedenle, diyabetes mellitusta böbrek hastalığının klasik klinik gidişi, albüminüri ve proteinüride kademeli bir artış ile karakterize olan aşamaların zamanla ilerlemesi olarak tanımlanmıştır (5). Bununla birlikte, son yıllarda T2DM'li hastalarda proteinüri yokluğunda da GFR ve böbrek fonksiyonunda hızlı bir düşüş olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (5). Bu bulgular tip 2 diyabetik böbrek hastalığında farklı fenotiplerin varlığını düşündürmektedir.

Genel olarak kronik böbrek hastalığı oluşumundan sorumlu risk faktörleri modifiye edilebilir; [HT, RAS aktivasyonu, albuminüri, diyabet, dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, sigara, anemi, diyetle yüksek miktarda protein alımı, nefrotoksinler (analjezikler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, ağır metaller)] ve modifiye edilemeyen [yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken, genetik yatkınlık ile ilişkili olan nefron sayısında intrensek azalma (prematürite yada düşük doğum ağırlığı gibi)] faktörler olarak incelenebilir. Yapılan çalışmalarda T2DM'de, nondiyabetik renal hastalık prevalansının %12 ile %81 arasında değiştiği gösterilmiştir (65).

Diyabetik nefropati etyopatogenezi ve klinik seyri heterojen özelliktedir. Glomerüler hiperfiltrasyon obezite, hiperglisemi, HT, insülin direnci ve azalmış renal kitle gibi etkenlere hemodinamik cevap olarak görülmekte ve diyabetik renal hastalık için erken risk faktörü olarak kabul edilmektedir. GFR'deki azalma ve albuminürideki

ardısıra artış iki farklı yolak olup aynı hastada ortak sonuçta birleşir ya da birleşmeyebilir. Albuminüri; insülin direnci, obezite, dislipidemi, endotel disfonksiyonu, sağlıksız diyet, subklinik inflamasyon, metabolik sendrom, yaşlanma ve sigara kullanımı gibi faktörlerden etkilenmektedir. T2DM 'li KBH olanların %50 sinde normoalbuminüri veya mikroalbuminüri olması, tipik diyabetik glomerülopati dışında farklı değişikliklerin azalmış renal fonksiyonun nedeni olabileceğini düşündürür. GFR azalması ve albuminüri birlikteliğinin yokluğu tip 2 diyabette renal hastalıkta histolojik heterojenitenin yüksek derecesi ile açıklanabilir (66). Budhiraja ve ark. (67) yaptığı çalışmada T2DM'li , eGFR<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan ve aşikar proteinürisi olmayan, böbrek kanseri nedeniyle nefrektomi yapılmış 10 olgunun sağlam dokusunda tüm olgularda kapiller duvar kalınlaşması, 8 olguda Kimmelstiel-Wilson nodülü, 2 olguda diffüz mezengiyal genişleme, afferent ve efferent arteriyollerde arteriyel hiyalinoz ve hafif tubulointerstisyel atrofi görülmüştür, bu sebeple ileri renal histolojik hasarın proteinürisiz olabileceği öngörülebilir. T2DM'de renal değişikliklerin ciddiyeti ile albuminüri ilişkisinin kesilmesi; atübüler glomerül varlığı, mikrovasküler aterosklerotik hastalık ve tübüler hasar nedeni ile (68, 69). İyi korunmuş tubulusların etkin albumin reabsorpsiyonu albuminüriyi sınırlar (70). T2DM'de diyabetik renal hastalığın nonproteinürik fenotipinin tipik tabloları tubulointerstisyel hasar ve vasküler hasar olarak bildirilmiş ve sorumlu faktörler ise HT, yaşlanma, RAS aktivasyonu, inflamasyon, hiperglisemi ve lipotoksisite olarak saptanmıştır (68, 69). Ruggenti P. ve ark. (71) çalışmasında diyabetik renal hastalığın erken safhalarında bile (normo ve mikroalbuminüriklerde) hızlı GFR azalmasının görülebileceği belirlenmiştir. Bu durum, proteinüri (aşikar nefropati) başlamadan önce, renal fonksiyon azalmasında ilave faktörlerin rol sahibi olduğunu desteklemektedir. GFR azalmasına proteinürinin yanısıra kadın cinsiyet, obezite, hipertrigliseridemi ve HT'un katkı sağladığı Porrini ve ark.(5) çalışmasında gösterilmiştir. KBH için kadın cinsiyetin protektif etkisi T2DM'de nonproteinürik diyabetik renal hastalık fenotipinde tersine dönmüş gibi gözükmektedir. Yapılan iki kohort çalışmasında , eGFR>60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan normoalbuminürik hastalar 15 yıl izlenmiş, GFR azalmasının kadınlarda , mikro ya da makroalbuminüri gelişiminin ise erkeklerde daha sık olduğu gözlenmiştir(59, 72).

Proteinürinin eşlik etmediği renal fonksiyon kaybıyla giden bir fenotip olan nonalbuminürik diyabetik renal hastalığı ele aldığımız çalışmamızda; bu fenotipin oluşmasında etkisi olan komorbiditeleri ve epidemiyolojik özellikleri araştırmayı hedefledik; bu amaçla diyabetik böbrek hastalığı görülen 40 yaş üstü T2DM'li, eGFR<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan 193 normoalbuminürik, 76 mikroalbuminürik ve 64 makroalbuminürik hastanın demografik, klinik ve biyokimyasal özelliklerini kaydederek literatürdeki çalışmalarla karşılaştırdık. MacIsaac ve ark.(54)'ın yaptığı, 43 normoalbuminürik, 38 mikroalbuminürik ve 28 makroalbuminürik hastanın dahil edildiği çalışmada, normoalbuminürik ve makroalbuminürik gruplar karşılaştırıldığında, kadınlarda normoalbuminürinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (p<0,01). Thomas ve ark.(73)'nın %55'i normoalbuminürik, %32'si mikroalbuminürik ve %13'ü makroalbuminürik olan 3892 T2DM'li olguyla yaptığı NEFRON 11 (National Evaluation of the Frequency of Renal İmpairment cOexisting with NIDDM-11) çalışmasında da normoalbuminürik böbrek yetmezliğinin, T2DM'li kadınlarda diyabetik erkeklere göre önemli ölçüde daha yaygın olduğu görülmüştür. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması-74 (UKPDS-74) ve İsveç Ulusal Diyabet Kayıt (NDR) kohort çalışmalarında (59) başlangıçta eGFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan normoalbuminürik hastalar 15 yıl kadar takip edilmiş, takip süresince eGFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ve mikroalbuminüri veya makroalbuminüri gelişen hastalar ayrı ayrı analiz edilmiştir. Kadınlarda eGFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> gelişimi daha fazla görülmüş ve erkeklerin ise takipte albuminüri artışı için yüksek risk altında oldukları saptanmıştır. Yokoyama ve ark. (56) yaptığı çalışmada benzer şekilde mikro/makroalbuminürisi ve düşük eGFR'si olanlarla karşılaştırıldığında, düşük eGFR'si olan normoalbuminürik hastaların oluşturduğu grupta kadın cinsiyetin önemli ölçüde fazlalığı dikkat çekmiştir. Dwyer ve ark. (74) tarafından yapılan DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmasında, 2586 T2DM'li ve eGFR<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan %20.5 'i normoalbuminürik, % 30.7'si mikroalbuminürik ve %35 'i makroalbuminürik olgu karşılaştırılmış ve normoalbuminürik diyabetik böbrek hastalığının kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu belirlenmiştir. Penno ve ark. (55) 'nın eGFR<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan normoalbuminürik ve albuminürik hastaları değerlendirdiği RIACE (Renal Insufficiency And Cardiovascular Events) çalışmasında,

evre 1-2 diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerle karşılaştırıldığında, normoalbuminürik evre $\geq$ 3 diyabetik böbrek hastalığı kadınlarda daha fazla görülmüştür. RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmasında böbrek hastalığının ilerlemesi için kadın cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır (72). Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları retrospektif olarak değerlendirildiğinde normoalbuminürik grubun %66'sı, mikroalbuminürik grubun %59'u ve makroalbuminürik grubun ise % 54'ü kadın cinsiyetteydi, her üç grup arasında ise cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,02$ ).

Çalışmamızda normoalbuminürik grupta yaş medyan değeri 69, mikroalbuminürik grupta 70 ve makroalbuminürik grupta 64 olarak saptanmış; gruplar arasında yaş açısından önemli düzeyde farklılık görülmüştür ( $p=0,006$ ), özellikle normoalbuminürik grubun makroalbuminük gruba göre daha yaşlı olduğu dikkat çekmiştir ( $p=0,005$ ). Yaşla birlikte normoalbuminürik grupta albuminüri düzeylerinin azaldığı, makroalbuminürik grupta ise arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda normoalbuminürik hasta popülasyonunda yaş; diyabet süresi , antihipertansif tedavi kullanımını ve sayısı, diyabetik ayak sorunu varlığı ve makrovasküler hastalık görülme sıklığı ile korelasyon göstermektedir. Yokoyama ve ark.(56) çalışmasında  $eGFR<60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan normoalbuminüriklerde ortalama yaş  $62\pm 6$ , mikroalbuminüriklerde  $64\pm 5$ , makroalbuminüriklerde  $61\pm 6$  olarak değerlendirilmiş, yaşın gruplar arasında önemli düzeyde farklılık gösterdiği ve normoalbuminüriklerin makroalbuminüriklerden daha yaşlı olduğu görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde MacIsaac ve ark (54)'nın çalışmasında da, normoalbuminürik hastaların makroalbuminürik hastalara göre daha yaşlı olduğu görülmüştür ( $p< 0.01$ ). Penno ve ark. (55) yaptığı çalışmada, normoalbuminürik diyabetik böbrek hastalığı frekansının genç hastalarda daha az sıklıkta olduğu değerlendirilmiş; 55 yaşından küçüklerde %35 ,55-64 yaş arasında % 54.8, 65-74 yaş arasında % 58.9 ve 75 yaşından büyüklerde %56.7 olarak saptanmıştır. Agrawal ve ark. (75) çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da, yapılan korelasyon analizinde yaşla birlikte diyabet süresinde artışa bağlı olarak makrovasküler komplikasyonların ve antihipertansif tedavi kullanımının da arttığı görülmüştür. Bu sonuçlar, yaşlanmaya bağlı tübülointerstisyel ve vasküler hasarın artması sonucu GFR'deki azalmanın gelişmesiyle ilişkilendirilebilir.



Çalışmamızda diyabet süreleri normoalbuminürik grupta medyan 15 yıl, mikroalbuminürik grupta medyan 18 yıl, makroalbuminürik grupta ise medyan 19 yıl olarak saptanmış ve her üç grup arasında önemli düzeyde farklılık görülmemiştir ancak korelasyon analizine bakıldığında diyabet süresinin normoalbuminüriklerde makrovasküler hastalık varlığı, SKB ortalaması ve albuminüri düzeyi ile korele olduğu görülmüştür. MacIsaac ve ark (54) çalışmasında da benzer şekilde diyabet süreleri gruplar arasında benzer bulunmuştur ( $p=0,64$ ). Yokoyama ve ark (56) yaptığı , eGFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan 262 normoalbuminürik, 105 mikroalbuminürik ve 139 makroalbuminirik hastanın dahil edildiği çalışmada, diyabet süreleri ile üç grup arasında anlamlı farklılık görülmüş ( $p<0,001$ ) ancak albuminürik grup (mikro/makroalbuminürik) bütün olarak birlikte değerlendirildiğinde normoalbuminürik grupla anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,50$ ). Afghahi ve ark.(58) yaptığı ,3667 tip 2 diyabetik olgunun 5 yıllık izleminin değerlendirildiği NDR kohort çalışmasında, %17 hastada albuminüri geliştiği ve diyabet süresinin takipte albuminüri gelişimi açısından anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Boronat ve ark.(76) 'nın çalışmasında da normoalbuminürikler mikroalbuminürik/proteinürik hasta grubuyla karşılaştırılmış ve iki grup arasında diyabet süreleri benzer bulunmuştur. Bu durum normoalbuminürik diyabetik böbrek hastalığı gelişiminde diyabet süresinin bağımsız bir risk faktörü teşkil etmediğini desteklemektedir.

Obezite, özellikle kadınlarda insülin direncinin ve kardiyovasküler hastalığın gelişimine neden olan, artmış serbest yağ asitleri, tümör nekroz faktörü, interlökin 6 ve C-reaktif protein konsantrasyonlarıyla bağlantılıdır. Obezite tanım ve derecelendirmesi vücut kitle indeksi (VKİ)'ne dayanarak "VKİ= Ağırlık (kg)/Boy / (m<sup>2</sup>)" formülü ile değerlendirilir. Yetişkinlerde VKİ $\geq$ 30 kg/ m<sup>2</sup> olması obezite olarak kabul edilir. Çalışmamızda hastaların ilk ölçülen VKİ normoalbuminürik grupta medyan 31,4 kg/ m<sup>2</sup>,son ölçülen VKİ %31,9 kg/ m<sup>2</sup> , mikroalbuminürik grupta ilk ölçülen VKİ 29,9 kg/ m<sup>2</sup>, son ölçülen VKİ 29,5 kg/ m<sup>2</sup> , makroalbuminürik grupta ise ilk ölçülen VKİ 29 kg/ m<sup>2</sup>, son ölçülen VKİ 29,9 kg/ m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. İlk ölçülen ve son ölçülen VKİ'leri her üç grup arasında anlamlı olarak farklılık göstermiştir. Normoalbuminüriklerin ilk başvuruda ve son kontrolde diğer iki gruba göre daha kilolu olması ve ayrıca korelasyon analizine de bakıldığında normoalbuminürik grupta VKİ yüksekliğinin albuminüri düzeyi ile negatif ilişki

göstermesi dikkat çekmektedir. Bu durum, obeziteyle ilişkili glomerülopatideki, iyi korunmuş tubulusların etkin albuminüri reabsorpsiyonu ile albuminüriyi sınırlayıcı etkisini desteklemektedir (70). Yokoyama ve ark. (56) çalışmasında  $eGFR < 60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan normo, mikro ve makroalbuminürik gruplarda VKİ albuminüri gelişimi açısından anlamlı düzeyde etkili görülmemiştir. MacIsaac ve ark.(54) yaptığı çalışmada VKİ ile gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ( $p=0,26$ ). Thomas ve ark. (73)'nın NEFRON 11 çalışmasında da  $eGFR < 60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan normoalbuminürik hastalar, diğer 2 gruba göre daha kilolu bulunmuştur. Afghahi ve ark. (58) çalışmasında VKİ diyabetik nefropati gelişiminde risk faktörü olarak görülmemiştir. UKPDS-74 çalışmasında normoalbuminürik  $eGFR > 60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan 4006 hastanın 15 yıllık takibinde 575 (%14) hastada renal fonksiyonlarda bozulma, 977(%24) hastada mikro ya da makroalbuminüri prezentasyonu ve 557 (%14) hastada da KBH ile birlikte mikro/makroalbuminüri geliştiği ve %16 'sında GFR azaldıktan sonra albuminürinin arttığı görülmüş ancak VKİ artışı risk faktörü olarak saptanmamıştır. Metabolik sendrom komponentleri, nonproteinürik GFR azalması ile birliktelik gösterir. Obez normoalbuminürik diyabetiklerde artmış SKB ve HbA1c düzeyleri diyabetik renal hastalığın habercisi olarak görülmektedir (71). Çalışmamızda normo ve mikroalbuminürik grupta VKİ artışının hastaların SKB ve DKB ortalamalarını, trigliserid düzeylerini, çoklu antihipertansif tedavi ve ACEİ/ARB kullanımını arttırdığı ve sigara kullanımının da VKİ üzerinde artış doğrultusunda etkili olduğu belirlenmiştir.

Yetersiz glisemik kontrol ve hipertansiyon, diyabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür. Literatürde yapılan birkaç çalışmada artmış SKB, nabız basıncı ve HbA1c konsantrasyonlarının normoalbuminürik hasta grubunda kronik böbrek hastalığı insidansını arttırdığı gözlenmiştir (58, 59, 77). Bazı kesitsel çalışmalar da, albuminürik olmayan fenotipin, artmış kan basıncı ve glukoz kontrolü ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (76, 78). Yokoyama ve ark. (56) yaptığı çalışmada,  $eGFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan normo, mikro ve makroalbuminürikler değerlendirildiğinde normoalbuminüriklerde HbA1c düzeylerinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu ve her üç grup arasında da önemli düzeyde farklılık görüldüğü saptanmıştır ( $p=0,007$ ). Thomas ve ark. (73)'nın NEFRON 11 kohortunda  $eGFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastalar yaş, cinsiyet, diyabet süresi, VKİ ve etnik kökene göre

düzenlendiğinde HbA1c düzeyleri her üç grupta farklılık göstermiş, normoalbuminüriklerin daha iyi glisemik kontrole sahip olduğu belirlenmiştir. Penno ve ark (55) çalışmasında da normoalbuminürik olan hasta grubunda albuminürik hasta grubuna göre daha düşük HbA1c seviyeleri saptanmıştır, albuminürik hastalarda eGFR'deki değişikliklerle HbA1c düzeylerinin korele olduğu görülmüştür ancak normoalbuminürik grupta HbA1c ile korelasyon görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da HbA1c genel ortalaması ve HbA1c son yıl ortalaması gruplar arasında farklılık göstermiştir ( $p=0,0001$ ); takip süresince ve son yıldaki HbA1c düzeyleri glisemi kontrolünün en iyi sağlandığı grubun normoalbuminürikler olduğunu göstermektedir. Ayrıca normoalbuminürik diyabetik böbrek hastalığı olanlarda HbA1c düzeyleri ile albuminüri artışı arasında çok önemli düzeyde korelasyon mevcuttur. Bu hasta grubunda aynı zamanda yaşlılarda HbA1c düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüş, yaşlılarda glisemi kontrolünün daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. UKPDS-74 (59) çalışmasında, glisemi kontrolünün, DM'ye bağlı mikroanjiopatik komplikasyonların gelişimini etkilediği ancak makrovasküler hastalık gelişim üzerinde önemli etki yapmadığı belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da korelasyon analizine bakıldığında normoalbuminürik grupta hastaların HbA1c düzeyleri ile retinopati evrelerinin çok önemli düzeyde paralellik gösterdiği ( $p=0,0001$ ), buna karşın makrovasküler hastalık üzerinde etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Bu açıdan çalışmamız literatürle uyum içindedir. HbA1c düzeylerindeki farklılığı destekler nitelikte, hastaların aldığı antidiyabetik tedavi tipi ile her üç grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür. İnsülin rezervinin de yeterli olduğu düşünülürse normoalbuminüriklerin 1/3'ü sadece OAD ile glisemi kontrolünün sağlandığı hastalardır. Tedavide yalnızca OAD kullanımı mikroalbuminüriklerin 1/5'i ve makroalbuminüriklerin 1/10 'unda belirlenmiştir. Çalışmamızda ayrıca normoalbuminüriklerde HbA1c düzeylerinin diyabetik ayak sorunu ile ilişki göstermesi, glisemik kontrolün en iyi olduğu normoalbuminürik grupta diyabetik ayak sorununun da en az sıklık göstermesi ile uygunluk içindedir. Bash ve ark.(77) çalışmasında, diyabetik mikrovasküler hastalığın iki ayırtedici özelliği olan hem albüminüri hem de retinopatinin yokluğunda bile, HbA1c konsantrasyonunun diyabetiklerde KBH gelişimi ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür. MacIsaac ve ark (54) çalışmasında, HbA1c düzeylerinin her üç grup arasında farklılık göstermediği görülmüş ancak hastaların kan basınçları ile birlikte

değerlendirildiğinde de DKB ve HbA1c düzeyleri arasında her üç grup arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada, SKB değerleri normoalbuminürik hastalarda daha düşük bulunmuş, ancak yaş ve cinsiyete göre değerlendirildikten sonra, mikro ve makroalbuminürik hastalarla karşılaştırıldığında belirgin farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda SKB ve DKB ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir, ancak gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde her üç grupta da, özellikle makroalbuminürik grupta, hastaların SKB ortalamaları arttıkça albuminüri düzeylerinde de artış belirlenmiştir. Bu, artmış kan basıncı seviyelerinin sadece makroanjyopati için değil, aynı zamanda diyabetik böbrek hastalığı için de önemli bir risk faktörü olduğu görüşüne uyar; albuminüri, hipertansiyonda hedef organ hasarının güvenilir bir belirteci olarak değerlendirilir (55). Yokohoma ve ark (56) , Dwyer ve ark. (74) (DEMAND) ve Penno ve ark. (55) (RIACE) yaptığı longitudinal ve UKPDS-74 (59) ve NDR (58) kohort çalışmalarında da hipertansiyonun albuminüri gelişimi için risk faktörü olduğu görülmüştür. RIACE çalışmasında ayrıca ACEİ/ARB'leri de içeren antihipertansif tedavi kullanımının normoalbuminürik diyabetik renal hastalığı olanlarda daha düşük oranlarda olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ayrıca normoalbuminürik ve mikroalbuminürik gruplarda VKİ ile kan basınçları arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Bu durum metabolik sendrom komponentlerinin domino etkisiyle diyabetik renal hastalık gelişimini destekler niteliktedir.

T2DM'de makrovasküler komplikasyonların gelişmesindeki asıl patolojik mekanizma aterosklerotik süreçlerdir. DN'li hastalarda mikroalbuminüri varlığı, artmış koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir (79). Nonproteinürik fenotipte duplex doppler USG ile eGFR<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan diyabetiklerde (normo, mikro veya makroalbuminüriklerin hepsi) ölçülen renal interlobar arterlerin rezistans indekslerinin benzer bulunması diyabetik renal hastalık gelişimine intrarenal aterosklerozun katkısını elemiştir (80). Yokohoma ve ark (56) çalışmasında DN'li normoalbuminürik grupta diğer iki gruba göre KVH prevalansı daha yüksek olduğu belirlenmiştir, ancak mikro ve makroalbuminürik grup birlikte değerlendirildiğinde, normoalbuminürik grupta KVH prevalansı daha düşük bulunmuştur. Yaptığımız çalışma kapsamında değerlendirilen olgularda normoalbuminürik grupta hastaların %29'u, mikroalbuminürik grupta %45'i ve makroalbuminürik grupta %38 'inde

makrovasküler hastalık görüldüğü saptanmış, makrovasküler hastalık her üç grup arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ( $p=0,04$ ). Normoalbuminürikler makrovasküler hastalık zemini açısından en düşük yaygınlığa sahiptir. Korelasyon analizinde de normoalbuminürik ve makroalbuminürik grupta makrovasküler hastalık varlığının, albuminüri artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür. MacIsaac ve ark (54) 'ın çalışmasında , normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik gruplar arasında makrovasküler hastalık görülme sıklığı açısından farklılık saptanmamıştır. Yokoyama ve ark. (56) çalışmasında ise , bizim çalışmamıza benzer şekilde  $eGFR < 60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan normo, mikro ve makroalbuminürik gruplar karşılaştırıldığında normoalbuminürik hastalarda makrovasküler hastalık görülme sıklığı diğer gruplara göre daha düşük olarak bulunmuştur. Bu farklı sonuçlar, nonalbuminürik diyabetik böbrek hastalığı gelişiminde makrovasküler hastalıkların rolünü belirleme açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Sigara kullanımı, DM, makrovasküler hastalıklar ve diyabetik nefropati gelişiminde risk faktörüdür. MacIsaac ve ark (54) çalışmasında normo, mikro ve makroalbuminürik gruplar arasında sigara kullanımı sırasıyla %38 ,%53 ve %62 olup sigara kullanımı ve makrovasküler hastalık öyküsü arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Yokoyama ve ark. (56) ve Dwyer ve ark.(74) yaptığı çalışmalarda nonalbuminürik diyabetik böbrek hastalığı görülen T2DM'li kişilerde sigara kullanımının, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik gruplara göre daha az sıklıkla görüldüğü saptanmıştır. Afghahi ve ark.(58)'nın NDR çalışmasında 3667 diyabetik olgunun 5 yıllık takipte KBH ve/veya mikro/makroalbuminüri gelişimi ve risk faktörleri incelenmiş, sigara, albuminüri ve diyabetik renal hastalık gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da sigara kullanım yüzdesi normo, mikro ve makroalbuminürik grupta sırasıyla %43, %50 ve %63 olarak belirlenmiş, literatüre benzer şekilde sigara kullanımının normoalbuminürik grupta diğer gruplara kıyasla daha az ve her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı olduğu görülmüştür ( $p=0,02$ ). Normoalbuminürik ve makroalbuminürik grupta sigara kullanımının, makrovasküler hastalık ile önemli paralellik gösterdiği ve normoalbuminürik grupta sigara kullanımı ve makrovasküler hastalık yaygınlığının makroalbuminürik gruptan daha az olduğu bulunmuştur. Ayrıca korelasyon analizinde, normoalbuminüriklerde albuminüri düzeylerinin, ilk başvuru ve son

ölçülen kreatinin değerlerinin ve ilk başvuru ve son başvurudaki VKİ'lerinin sigara kullanımı ile arttığı, mikroalbuminürik grupta da albuminüri düzeyleri artışının sigara kullanımı ile korele olduğu görülmüştür. Mikroalbuminüri varlığı, diyabetik nefropatide böbrek hasarının en erken klinik belirticidir; bu nedenle diyabetik hastalarda sigara kullanımı ve mikroalbuminüri arasındaki ilişkinin sigaraya bağlı glomerüler hasarın bir sonucu olduğu düşünülebilir. Literatürdeki çalışmada bu durum desteklenmiştir (81). Tüm bu literatür verileri ve çalışmamızdan da vardığımız sonuç, sigara kullanımının albuminüri gelişimi ile birlikte ileri evre diyabetik nefropati için de bağımsız risk faktörü olduğu yönündedir.

Diyabetik ayak ülseri veya diyabetik ayak enfeksiyonu alt ekstremitte amputasyonlarının başlıca nedenidir. Diyabet süresi ile ilişkili olarak risk artar. Diyabetik hastalarda, yaşamları boyunca diyabetik ayak ülseri gelişme riski % 25'ten fazla olabilir (82) ve alt ekstremitte amputasyonunun % 85'inden fazlası ayak enfeksiyonları veya ülserasyonlardan kaynaklanmaktadır. Diyabetik böbrek hastalığı ve diyabetik ayak ülseri, kronik iyileşmeyen ülserler ve amputasyonların gelişimi ile güçlü bir ilişkiye sahiptir ve bu komplikasyonlar için risk teşkil eder, bunun tersi de geçerlidir (83). Sarinapakorn ve ark.(84)'nın 593 T2DM'li hastayı diyabetik ayak ülseri gelişimi açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırarak yaptığı çalışmada; yaş, diyabet süresi, eGFR düzeyi, hipertansiyon öyküsü, dislipidemi, nefropati ve kardiyovasküler hastalık varlığı, diyabetik ayak ülseri gelişimi için yüksek risk faktörleri olarak bulunmuştur ancak HbA1c düzeyleri ile ülser gelişimi açısından anlamlı ilişki görülmemiştir. Megalla ve ark. (85) diyabetik ayak ülseri olan 180 T2DM'li hasta ile yaptığı çalışmada; yaş, diyabet süresi, hipertansiyon, sigara kullanımı, retinopati derecesi, HbA1c düzeyleri ve dislipidemi, diyabetik ayak ülseri gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada düşük ayak bileği- kol indeksi ile albuminüri düzeyleri anlamlı düzeyde ilişkili görülmüştür. Bizim çalışmamızda da diyabetik ayak sorununun, diyabet süresi daha kısa, glisemi kontrolü daha iyi, sigara kullanımı daha az ve retinopati görülme sıklığı ve derecesi daha düşük olan normoalbuminürik grupta, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik gruplara kıyasla daha az sıklıkla görüldüğü saptanmış ve diyabetik ayak sorunu gelişimi için her üç grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,008). Ayrıca normoalbuminürik grupta albuminüri düzeylerinin, hastaların yaşının ve DKB

ortalamlarının, mikroalbuminürik grupta da hastaların yaşının diyabetik ayak sorunu gelişimi ile korele olduğu görülmüştür. Bu açıdan çalışmamız da literatürdeki çalışmalarla uyum içindedir.

Mikroanjiyopatinin klinik bir belirtisi olan diyabetik retinopati, diyabetik böbrek hastalığının tanısında kullanılan bir belirteçtir. Bu mikrovasküler komplikasyon, DM süresi, kötü glisemik kontrol ve SKB artışı ile bağlantılıdır (86). T2DM'de retinopati prevalansı özellikle nonproteinürik fenotipte T1DM'de olduğundan çok daha düşüktür. 875 T2DM'li hastanın değerlendirildiği Wu Dingting ve ark.(87) çalışmasında GFR'a göre evre 1, 2 ve 3 böbrek hastalığı olanlarda retinopati prevalansı albuminüriklerde sırasıyla %42,5, %56,6 ve %66,7, normoalbuminüriklerde sırasıyla %29,4, %33 ve %50 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada GFR'a göre evre 1, 2 ve 3 böbrek hastalığı olan normoalbuminürik hastalarda düşük ayak bileği-kol indeksi prevalansı önemli ölçüde artmıştır (sırasıyla % 17.5, % 22.6 ve % 44.4) ancak albuminürik hastalarda anlamlı bir artış eğilimi görülmemiştir (sırasıyla % 19.4, % 32.4 ve %35.7). Bu durum albuminürik fenotipte mikrovasküler tutulumun baskın olduğu, makroanjiyopatinin ise albuminürik olmayan fenotipte önemli bir rol oynadığı doğrultusunda yorumlanmıştır. So WY ve ark.(88)'nin yaptığı, eGFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan %14'ü normoalbuminürik, %26'sı mikroalbuminürik ve % 60 'ı makroalbuminürik olan 528 T2DM'li olgunun dahil edildiği çalışmada, retinopati görülme yüzdesi %50 olarak belirlenmiştir. Kramer ve ark.(2)'nin 1988-1994 NIHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) popülasyonundan, 171'i eGFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ≥40 yaş T2DM'li hastalarda yürüttüğü çalışmada da olguların yüzde %30'unda albuminüri ve retinopati saptanmamıştır. Thomas ve ark. (NEFRON 11) (73) çalışmasında da 923'ü eGFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve %55' i normoalbuminürik, %32'si mikroalbuminürik ve %13 'ü makroalbuminürik olan T2DM'li kişilerde makroalbuminürisi olmayanlarda retinopati yüzdesi %14 olarak bulunmuştur. RIACE çalışmasında (89) azalmış eGFR ve mikroalbuminüri veya makroalbuminüri olan 1286 hastanın 288'inde (% 22), azalmış eGFR ve normoalbuminürisi olan hastalara kıyasla daha ileri evre retinopati görülmüştür (p <0, 001). MacIsaac ve ark. (54) çalışmasında, retinopati sıklığı normoalbuminüriklerde %26, mikroalbuminüriklerde ise %50 oranında belirlenmiştir. Dwyer ve ark (74) ve Yokohama ve ark. (56) yaptığı çalışmalarda da mikroanjiyopatik

komplike olan retinopati gelişimi açısından albuminüri risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda retinopati yüzdeleri normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik grupta sırasıyla %39, %63 ve %86 olarak belirlenmiş ve her üç grup arasında retinopati görülme sıklığı ve evreleri değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Literatüre benzer şekilde normoalbuminüriklerde retinopatinin daha erken evrelerde olduğu görülmüştür. Normoalbuminürik hasta grubunda aynı zamanda diyabet süresi ve albuminüri düzeyleri ile birlikte retinopati evresinin arttığı, ve makrovasküler hastalığı olanlarda da retinopatinin daha ileri evrelerde görüldüğü gözlenmiştir. HbA1c düzeyleri ile retinopati görülme sıklığı ve derecesinin çok önemli paralellik göstermesi de, glisemi kontrolünün mikroanjopati gelişimi üzerindeki etkisini destekler niteliktedir. Yaptığımız çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar diyabetik retinopatinin albuminüriklerde azalan böbrek fonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Kronik böbrek hastalığı ve normoalbuminüri olan hastalarda retinopati prevalansının daha az olması, T2DM'li hastalarda nonalbuminürik böbrek hastalığının bir nedeni olarak mikroanjiopatiyi tartışılabilir hale getirebilir (5).

DM'de artmış lipoproteinlerin ve lipitlerin neden olduğu glomerüler ve tübülointerstisyel hasar, DN'nin ilerlemesine katkıda bulunur. Kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olan dislipidemi, sıklıkla DN ile komplike hale gelir. DN'de dislipidemiyi yönetmek son derece önemlidir çünkü DN'li hastalar kardiyovasküler hastalıkla ilişkili mortalite açısından yüksek risk altındadır (90). Bununla birlikte, dislipidemi tedavisi üriner albümin atılımını azaltabilir (17). Yokoyama ve ark. (56), Penno ve ark. (55) (RIACE) ve Afghahi ve ark. (58) yaptığı çalışmalarda albuminüri ve diyabetik renal hastalık gelişimi için hipertrigliserideminin risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Yamashita ve ark. (91) toplam 513 T2DM'li, 148'inde diyabetik renal hastalık görülen olguları değerlendirmiş ve TG düzeylerinin mikroalbuminürik grupta daha yüksek ve anlamlı ölçüde farklı olduğu görülmüştür( $p<0,05$ ). Tien ve ark.(92) 2000 T2DM'li hastayı albuminüri düzeylerine göre gruplandırmış ve normoalbuminürik grupta TG düzeyleri daha düşük bulunmuştur. MacIsaac ve ark. (54) çalışmasında total kolesterol, LDL ve TG düzeyleri arasında her üç grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir, HDL düzeyleri



de yaşa ve cinsiyete göre düzenlendiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda her üç grup arasında TG, LDL ve HDL düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir, antihiperlipidemik tedavi kullanıma bakıldığında ise normoalbuminüriklerin %61'i, mikroalbuminüriklerin %53'ü ve makroalbuminüriklerin %64'ünün statin, fibrat ya da her iki tedaviyi kombine bir şekilde aldığı belirlenmiştir. Normoalbuminüriklerde TG ve LDL düzeyleri önemli paralellik göstermektedir. Çalışmamızda TG düzeylerinin normoalbuminürik grupta mikroalbuminürik gruptan daha yüksek olduğu saptansa da bu durumun özellikle mikroalbuminürik grupta fenofibrat kullanım yüzdesinin normoalbuminürik gruba göre daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca TG düzeylerinin normoalbuminüriklerde, TG ve LDL düzeylerinin de mikroalbuminüriklerde ilk ve son başvuruda ölçülen VKİ artışı ile korele olduğu görülmüştür. HDL düzeyleri ise normoalbuminüriklerde makrovasküler hastalığı olanlarda daha düşük bulunmuştur. Bu veriler, metabolik sendrom ile ilişkili dislipideminin KVH için risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

DM'lu kişilerde hipertansiyon, böbrek hastalığı ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ,diyabetik böbrek hastalığında önemli klinik fayda sağlar. Yapılan çalışmalar, ACEİ veya ARB'lerin son dönem böbrek hastalığı ve buna bağlı artmış mortalite riskini (93) ve makroalbuminüri insidansını azalttığını göstermiştir (94). Başlangıçta normoalbuminürik olan 1204 kişiyi içeren Ruggenenti ve ark. yaptığı çalışmada (Bergamo Nefrolojik Diyabet Komplikasyonları-A) (BENEDİCT-A) (57), ACE inhibitörlerinin mikroalbuminüriye ilerlemeyi önleyebileceğini kanıtlamıştır. Bununla birlikte, ACEİ veya ARB'lerin T2DM'li ve normoalbuminürik veya mikroalbuminürik olan kişilerde eGFR düşüşünü yavaşlattığını gösteren kanıtlar azdır. Dwyer ve ark (74) çalışmasında normalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalarda başlangıçta ACEİ alan veya almayan gruplarda yıllık GFR düşüşü benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ACEİ/ARB kullanım yüzdesi normo, mikro ve makroalbuminürik grupta sırasıyla %62, %57 ve %77, antihipertansif kullanım yüzdesi ise sırasıyla %85, %80 ve %91 olarak değerlendirilmiştir. ACEİ/ARB, antihipertansif tedavi kullanımı ile her üç grup arasında anlamlı fark görülmesi de beklendiği gibi kan basıncı artışlarıyla

antihipertansif tedavi kullanımı ve sayısı artış göstermiştir. Çoklu antihipertansif tedavi kullanımının makroalbuminürik grupta diğer gruplara kıyasla daha fazla olduğu görülmüş ve her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ( $p=0,03$ ). Çalışmamızda ayrıca normoalbuminüriklerde antihipertansif tedavi sayısının albuminüri düzeyleri, normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grupta ise yaş ve diyabet süresi ile antihipertansif kullanımın korele olduğu belirlenmiştir. Thomas ve ark (73) yaptığı NEFRON 11 çalışmasında ise her üç grupta ACEİ/ARB kullanımı normoalbuminürik grupta %80, mikroalbuminürik grupta %84 ve makroalbuminürik grupta %88 olarak bulunmuş ancak çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p<0,05$ ). MacIsaac ve ark. (54) çalışmasında da normo, mikro ve makroalbuminürik gruplar arasında herhangi bir antihipertansif ajan ya da RAS inhibitörü kullanımı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu çalışmada ayrıca normoalbuminürik grupta RAS inhibitörü alanlar ve almayanlar ayrı ayrı değerlendirilmiş ve prospektif olarak klinikte RAS inhibitörü başlanarak analiz edilmiştir. Literatürdeki bir kohort çalışması (95) RAS inhibitörü kullanımının büyük ölçüde nonalbuminürik DN prevalansını açıklamadığını ve etkilemediğini göstermiştir.

Sonuç olarak biz çalışmamızda T2DM'li hastalarda nonalbuminürik diyabetik böbrek hastalığı fenotipinde etkili olabilecek komorbiditeleri araştırmayı hedefledik. Proteinürinin eşlik etmediği renal fonksiyon kaybıyla giden diyabetik renal hastalığa sahip olgularımızın, mikro ve makroalbuminüri ile seyredenlere göre daha yaşlı, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi obezite sınırları içinde ve daha fazla, daha iyi glisemik kontrolü olan, sigara kullanımının, retinopati sıklığı ve ciddiyetinin, makrovasküler hastalık sıklığı ve diyabetik ayak sorununun daha az olduğu ve serum kreatinin düzeylerinin takipte (başlangıçta ve son kontrolde) en düşük hastalar olduğu belirlenmiştir.

Diyabetik renal hastalığın sınıflamasında daha esnek bir yaklaşımın yanısıra diyabetik renal hastalığın nonproteinürik fenotipinden ve ortaya çıkarılmamış tip 2 diyabetlilerde renal fonksiyon kaybına katkı sağlayacağından haberdar olmak önemlidir. Standart tedavinin uygun olamayabileceği bu hastalarda, bireysel davranmak, cevaba göre kan basıncı ve metabolik kontrolü ayarlamak doğru olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Diyabet süreleri benzer olan üç grup içinde normoalbuminürikler makroalbuminüriklere göre daha yaşlıydı.
- 2) Diyabet süresinin artışıyla normoalbuminüriklerde albuminüri düzeyleri, makrovasküler hastalık görülme sıklığı, HbA1c düzeyleri, antihipertansif tedavi kullanımı, retinopati varlığı ve düzeyleri ve diyabetik ayak sorunu artmaktaydı.
- 3) Normoalbuminürikler ilk başvuruda ve son kontrolde diğer iki gruptan daha kilolu ve obezite sınırı içinde yer alan hastalardı.
- 4) Normoalbuminüriklerde takip süresince ve son yıldaki HbA1c düzeyleri diğer gruplara göre daha düşüktü, bu da normoalbuminüriklerin glisemi kontrolünün daha iyi olduğunu göstermektedir.
- 5) Hipoglisemik tedaviye bakıldığında; normoalbuminüriklerin 1/3 'ünün sadece OAD tedavisi ile glisemi kontrolünün sağlandığı hastalar olduğu görüldü. Bu durum pankreas rezervinin diğer gruplara göre daha yeterli olması ile ilişkilendirildi.
- 6) Normoalbuminüriklerde retinanın diğer gruplara göre daha iyi korunduğu, retinopati varlığı ve ciddiyetinin diğer gruplara göre daha az olduğu belirlenmiştir. Bu grupta hastaların %50'sinde retinopati saptanmamıştır.
- 7) Normoalbuminüriklerin %29'unda makrovasküler hastalık saptanmıştır, bu hastalar makrovasküler hastalık zemini açısından en düşük yaygınlığa sahiptir.
- 8) Normoalbuminürik popülasyonda sigara kullanımı oranının daha az olduğu belirlenmiştir.
- 9) Normoalbuminüriklerde diyabetik ayak sorununun hastaların %5'inde görüldüğü ve diğer gruplara göre önemli düzeyde az olduğu saptanmıştır.
- 10) Tek antihipertansifin yeterli olduğu olgular normoalbuminürik grupta daha fazladır.

- 11) Takip esnasında başlangıç ve son kreatinin düzeyinin en düşük olduğu grup normoalbuminüriklerdir.
- 12) Normoalbuminüriklerde albuminüri düzeyi; retinopati , HbA1c ve kreatinin düzeyi ile çok önemli, diyabetik ayak sorunu ve sigara kullanımı ile önemli, diyabet süresi, SKB ortalaması ve makrovasküler hastalık varlığı ile anlamlı düzeyde paralellik göstermektedir. VKİ yüksekliğinin albuminüri düzeyi ile negatif ilişki göstermesi dikkat çekmektedir.
- 13) Normoalbuminüriklerde, mikroangiopati temsilcileri olan retinopati ve albuminüri düzeyi glisemi kontrolü ile çok önemli düzeyde paralellik göstermektedir. Glisemi kontrolü bu hastalarda aynı zamanda diyabetik ayak sorunu görülme sıklığı ile önemli düzeyde yakın ilişki göstermektedir.
- 14) Normoalbuminürik grupta VKİ ile SKB ve DKB ortalaması, kullanılan antihipertansif sayısı ve ACEİ/ARB kullanımı ve TG düzeyleri arasında çok önemli düzeyde paralellik görülmüştür.
- 15) Normoalbuminürik hasta popülasyonunda makrovasküler hastalık varlığı yaş, diyabet süresi, LDL düzeyi, sigara kullanımı, antihiperlipidemik kullanımı ve antihipertansif tedavi sayısı ile çok önemli, albuminüri ve retinopati görülme sıklığı ve evresi ile anlamlı paralellik göstermektedir
- 16) Normoalbuminürik grupta makrovasküler hastalık varlığının HbA1c düzeyleri ve dolayısıyla glisemi kontrolü ile ilişkisi saptanmamıştır.
- 17) SKB ve DKB ortalamaları için gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ancak her üç grupta SKB ortalamalarının albuminüri düzeyleri ile anlamlı, DKB ortalamalarının ise normoalbuminürik grupta TG düzeyleri ile çok önemli ,mikroalbuminürik grupta ise anlamlı paralellik gösterdiği görülmüştür.
- 18) Mikroalbuminüriklerde albuminüri düzeyi, sigara kullanımı ile çok önemli paralellik göstermektedir.
- 19) Mikroalbuminürik grupta yaş, makrovasküler hastalık görülme sıklığı, diyabetik ayak sorunu ve antihipertansif tedavi kullanımı ile önemli düzeyde

yakın ilişki göstermektedir. Yine bu grupta diyabet süresinin kullanılan hipoglisemik ajan çeşidi, retinopati düzeyleri, diyabetik ayak sorunu , antihipertansif tedavi kullanımı ve sayısı ile paralellik gösterdiği saptanmıştır.

20) Trigliserid ve LDL düzeyleri makroalbuminürik grupta daha yüksek bulunmuştur.

21) Antihipertansif tedavi kullanım yüzdesi, çoklu antihipertansif tedavi ve ACEİ/ARB kullanımının makroalbuminürik grupta diğer gruplara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

22) Makroalbuminüriklerde albuminüri düzeyi, ilk ölçülen kreatinin düzeyi ve yaş ile çok önemli paralellik gösterirken, SKB ortalaması ile de anlamlı paralellik göstermektedir.

23) Makroalbuminüriklerde makrovasküler hastalık varlığı diyabet süresi ve sigara kullanımı ile çok önemli, albuminüri ve glisemi kontrolü (HbA1c düzeyleri) ile anlamlı paralellik göstermektedir.

24) Sonuç olarak ; renal fonksiyon kaybıyla giden, proteinürinin eşlik etmediği diyabetik renal hastalığa sahip olgularımızın, mikro ve makroalbuminüri ile seyredenlere göre ;

- Daha yaşlı,
- Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi obezite sınırları içinde ve daha fazla,
- Daha iyi glisemik kontrolü olan,
- Sigara kullanımının, retinopati sıklığı ve ciddiyetinin, makrovasküler hastalık sıklığı ve diyabetik ayak sorununun daha az olduğu ,
- Serum kreatinin düzeylerinin takipte (başlangıçta ve son kontrolde) en düşük hastalar olduğu belirlenmiştir.

**KAYNAKLAR**

1. Collaboration ERF. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-41.
2. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C-y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003;289(24):3273-7.
3. Fioretto P, Caramori M, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia.* 2008;51(8):1347.
4. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;21(4):556-63.
5. Porrini E, Ruggenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2015;3(5):382-91.
6. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1996;39(12):1569-76.
7. Dağ İ, Güvenen G. Pre-Diyabetli Ve Yeni Tanı Almış Tip 2 Diyabetli Bireylerde Serum Fgf-21 Düzeyleri 2009.
8. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2· 7 million participants. *The Lancet.* 2011;378(9785):31-40.
9. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414(6865):782.

10. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010;87(1):4-14.
11. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
12. 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. *European Journal of Epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
13. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(5):917-25.
14. Moran A, Zhang HJ, Olson LK, Harmon JS, Poitout V, Robertson RP. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest*. 1997;99(3):534-9.
15. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000;49(12):2201-7.
16. Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, Drogan D, et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013;56(1):60-9.
17. Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Renal Replacement Therapy*. 2016;2(1):1-9.
18. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996;334(6):374-82.

19. Horita S, Seki G, Yamada H, Suzuki M, Koike K, Fujita T. Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport. *International Journal of Hypertension*. 2011;2011.
20. Ohara M, Kohata Y, Nagaike H, Koshibu M, Gima H, Hiromura M, et al. Association of glucose and blood pressure variability on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a cross-sectional study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11(1):29.
21. Chen S, Noguchi Y, Izumida T, Tatebe J, Katayama S. A comparison of the hypotensive and hypoglycaemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1a antagonist and troglitazone. *Journal of Hypertension*. 1996;14(11):1325-30.
22. Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. *American Journal of Epidemiology*. 1989;130(6):1101-8.
23. Foy CG, Bell RA, Farmer DF, Goff DC, Wagenknecht LE. Smoking and incidence of diabetes among US adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2501-7.
24. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *The American Journal of Medicine*. 2000;109(7):538-42.
25. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *American Journal of Public Health*. 1993;83(2):211-4.
26. Spijkerman AM, Nilsson PM, Ardanaz E, Gavrilu D, Agudo A, Arriola L, et al. Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study in European populations. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3164-71.



27. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*. 1996;19(2):112-8.
28. Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, et al. Cigarette Smoking and Fat Distribution in 21, 828 British Men and Women: A Population-based Study. *Obesity Research*. 2005;13(8):1466-75.
29. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(4):801-9.
30. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):10-7.
31. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*. 2014;383(9933):1999-2007.
32. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance--a population-based twin study. *Diabetologia*. 1999;42(2):139-45.
33. Caramori ML, Canani LH, Costa LA, Gross JL. The human peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARgamma2) Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(12):3010-3.
34. Liu L, Zheng T, Wang F, Wang N, Song Y, Li M, et al. Pro12Ala polymorphism in the PPARG gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33(1):144-9.
35. Azmi S, Ferdousi M, Petropoulos IN, Ponirakis G, Alam U, Fadavi H, et al. Corneal confocal microscopy identifies small-fiber neuropathy in subjects with

- impaired glucose tolerance who develop type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1502-8.
36. Bongaerts BW, Rathmann W, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C, et al. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1891-3.
  37. Tyrberg M, Melander A, Lövestam-Adrian M, Lindblad U. Retinopathy in subjects with impaired fasting glucose: the NANSY-Eye baseline report. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10(8):646-51.
  38. Tümer G, Çolak R. Tip 2 diabetes mellitusta tıbbi beslenme tedavisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29(1s):12-5.
  39. Laing S, Swerdlow A, Slater S, Burden A, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5.
  40. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
  41. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
  42. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
  43. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondü N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.

44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
45. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2013;42(4):747-87.
46. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology*. 2012;11(6):521-34.
47. Karmakar RN, Khandakar MR, Gangopadhyay PK, Ghosh K, Babu AS. Albuminuria and neuropathy in newly detected diabetics: profile and correlation. *J Indian Med Assoc*. 2011;109(6):396-9.
48. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:156-86.
49. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-8.
50. Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia*. 2013;56(1):109-11.
51. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, De Fuentes MM, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7(6):327.
52. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, et al. A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2015;6(2):242-6.
53. Fineberg D, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(12):713.

54. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(1):195-200.
55. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011;29(9):1802-9.
56. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1212-9.
57. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(19):1941-51.
58. Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S, Hadimeri H, et al. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes—the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(4):1236-43.
59. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55(6):1832-9.
60. Gades MD, Stern JS, Van Goor H, Nguyen D, Johnson PR, Kaysen GA. Estrogen accelerates the development of renal disease in female obese Zucker rats. *Kidney International*. 1998;53(1):130-5.
61. Zoccali C, Mallamaci F. Nonproteinuric progressive diabetic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2019;28(3):227-32.
62. Gohda T, Nishizaki Y, Murakoshi M, Nojiri S, Yanagisawa N, Shibata T, et al. Clinical predictive biomarkers for normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;141:62-8.

63. Campion CG, Sanchez-Ferraz O, Batchu SN. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2017;4:2054358117705371.
64. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving H-H. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney International*. 2001;59(2):702-9.
65. Chang TI, Park JT, Kim J-k, Kim SJ, Oh HJ, Yoo DE, et al. Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;92(2):198-204.
66. Ruggenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney International*. 2006;70(7):1214-22.
67. Budhiraja P, Thajudeen B, Popovtzer M. Absence of albuminuria in type 2 diabetics with classical diabetic nephropathy: Clinical Pathological Study. *J Biomed Sci Eng* 2013;6:20-5.
68. Chawla V, Roshan B. Non-proteinuric diabetic nephropathy. *Current Diabetes Reports*. 2014;14(10):529.
69. Tonolo G, Cherchi S. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014;7:107.
70. De Vries AP, Ruggenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(5):417-26.
71. Ruggenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2061-8.
72. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, Grunfeld J-P, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney International*. 2003;63(4):1499-507.

73. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009;32(8):1497-502.
74. Dwyer JP, Parving H-H, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB, et al. Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND study. *Cardiorenal Medicine*. 2012;2(1):1-10.
75. Agrawal R, Ranka M, Beniwal R, Sharma S, Purohit V, Kochar D, et al. Prevalence of micro and macro vascular complications in type 2 diabetes and their risk factors. *Age*. 2004;50:12-4.
76. Boronat M, García-Cantón C, Quevedo V, Lorenzo DL, López-Ríos L, Batista F, et al. Non-albuminuric renal disease among subjects with advanced stages of chronic kidney failure related to type 2 diabetes mellitus. *Renal Failure*. 2014;36(2):166-70.
77. Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(22):2440-7.
78. Mottl AK, Kwon K-S, Mauer M, Mayer-Davis EJ, Hogan SL, Kshirsagar AV. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the US population. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013;27(2):123-7.
79. Gall M-A, Rossing P, Skøtt P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, et al. Prevalence of micro-and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1991;34(9):655-61.
80. MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, Smith TJ, Tsalamandris C, Hao H, et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabetes Care*. 2006;29(7):1560-6.

81. Baggio B, Budakovic A, Dalla Vestra M, Saller A, Bruseghin M, Fioretto P. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(11):2730-6.
82. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
83. Wolf G, Müller N, Busch M, Eidner G, Kloos C, Hunger-Battefeld W, et al. Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(6):1896-901.
84. Sarinnapakorn V, Sunthorntepwarakul T, Deerochanawong C, Niramitmahapanya S, Napartivaumnuay N. Prevalence of diabetic foot ulcers and risk classifications in type 2 diabetes mellitus patients at Rajavithi Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2016;99(2):S99-S105.
85. Megallaa MH, Ismail AA, Zeitoun MH, Khalifa MS. Association of diabetic foot ulcers with chronic vascular diabetic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(2):1287-92.
86. Agarwal S, Raman R, Paul PG, Rani PK, Uthra S, Gayathree R, et al. Sankara Nethralaya—Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN—DREAMS 1): Study Design and Research Methodology. *Ophthalmic Epidemiology*. 2005;12(2):143-53.
87. Wu D, Xuan Y, Ruan Y, Feng X, Zhu Y, Jia C, et al. Prevalence of macro-and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and kidney disease with or without albuminuria in a single Chinese Diabetes Centre. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2016;13(1):21-30.
88. So WY, Kong AP, Ma RC, Ozaki R, Szeto CC, Chan NN, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2046-52.

89. Penno G, Solini A, Zoppini G, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, et al. Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2317-23.
90. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney International*. 2003;63(1):225-32.
91. Yamashita T, Makino H, Nakatani R, Ohata Y, Miyamoto Y, Kishimoto I. Renal insufficiency without albuminuria is associated with peripheral artery atherosclerosis and lipid metabolism disorders in patients with type 2 diabetes. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2013:15669.
92. Tien K-J, Tu S-T, Chen H-C, Hsiao J-Y, Hsieh M-C. Triglycerides are independently associated with albuminuria in Taiwanese Type 2 diabetic patients. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2012;35(9):800-3.
93. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
94. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
95. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, Jepson C, Feldman HI, Herman WH, et al. Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(5):653-61.



