

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL BİYOPSİ YAPILAN DİYABETİK HASTALARDA NON DİYABETİK
RENAL HASTALIK SIKLIĞI

Dr. Ayşe Nur ERTEKİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. Halil Zeki TONBUL

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Halil Zeki Tonbul'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan tüm çalışma arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim.

ABSTRACT

NON DIABETIC RENAL DISEASE FREQUENCY IN RENAL BIOPSIES OF DIABETIC PATIENTS

Objective: Diabetes is the most important cause of chronic kidney disease in our country and in the world. However, there are also studies showing high rates of non-diabetic renal disease in diabetic patients. This distinction can only be made by renal biopsy. The aim of our study is to determine the frequency of non-diabetic renal disease in diabetic patients with renal biopsy and its relationship with demographic, clinical and laboratory findings.

Method: The data of 131 patients with type 2 DM who underwent renal biopsy between January 2010 and August 2022 at Meram Medical Faculty Nephrology Clinic were retrospectively analyzed. Sociodemographic data of the patients, duration of diabetes, diabetic retinopathy, history of coronary artery disease and cerebrovascular accident, comorbidities such as hypertension, hyperlipidemia and low ejection fraction heart failure, body mass index, pre-biopsy renin-angiotensin aldosterone system (RAS) blocker use, blood pressure values was recorded. Creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), HbA1c, serum albumin and lipid values, proteinuria (g/day) and albuminuria (g/day) levels were recorded. According to the pathology results, the patients were divided into two groups as diabetic nephropathy (DN) and non-diabetic renal disease (NDRD). Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 18.0 package program.

Results: 131 diabetic patients who underwent renal biopsy were analyzed; 45.8% (n=60) were female, mean age was 55.32 ± 11.62 years, median diabetes duration was 4 (2-8) years. The most common biopsy cause was nephrotic level proteinuria (n=71), followed by hematuria and proteinuria (n=27), acute kidney injury (n=25), and isolated hematuria (n=8). Pathologically, non-diabetic renal disease was detected in 71.8% (n=94) of the patients. The most common NDRD diagnoses are; membranous nephropathy (n=32, 24.4%), FSGS (n=13, 9.9%), and Ig A nephropathy (n=11, 8.4%). Diabetes duration and diabetic retinopathy rate were significantly higher in the group with diabetic nephropathy ($p < 0.001$, $p < 0.001$). The rate of using antilipidemic drugs before biopsy was also higher in this group ($p = 0.025$). Total

cholesterol, triglyceride (TG), low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein (VLDL) levels were significantly higher in the NDRD group (p values, respectively; p=0.005; p=0.007; p=0.011; p=0.001). In single and multiple regression analyzes, it was observed that diabetic retinopathy and long diabetes duration increased the risk of diabetic nephropathy (p<0.01).

Conclusion: In our study, more than half of the patients (71.8%) were diagnosed with non-diabetic renal disease, and most of them were glomerulonephritis. Absence of retinopathy and short duration of diabetes were observed to be associated with non-diabetic renal disease in type 2 diabetic patients. The fact that patients do not have a known history of hyperlipidemia and anti-lipidemic drug use and high lipid values may be warning signs for nephrotic syndrome. We think that renal biopsy should be kept in mind in type 2 diabetic patients without retinopathy, short duration of diabetes, and hyperlipidemia, one of the components of nephrotic syndrome.

Keywords: Diabetic kidney disease, diabetic nephropathy, non-diabetic renal disease, renal biopsy

ÖZET

RENAL BİYOPSİ YAPILAN DİYABETİK HASTALARDA NON DİYABETİK RENAL HASTALIK SIKLIĞI

Dr. Ayşe Nur ERTEKİN, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2022

Amaç: Diyabet, ülkemizde ve dünyada kronik böbrek hastalığının en önemli sebebidir. Ancak diyabetik hastalarda non-diyabetik renal hastalığın yüksek oranlarda gösterildiği çalışmalar da vardır. Bu ayrım sadece renal biyopsi ile yapılabilir. Çalışmamızın amacı diyabetik hastalarda renal biyopsi ile non-diyabetik renal hastalık sıklığını ve bunun demografik, klinik ve laboratuvar bulgular ile ilişkisini tespit etmektir.

Yöntem: Meram Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde Ocak 2010 ve Ağustos 2022 arasında renal biyopsi yapılan 131 tip 2 DM tanılı hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların sosyodemografik verileri, diyabet süresi, diyabetik retinopati, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olay öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gibi komorbiditeleri, vücut kitle indeksi, biyopsi öncesi renin anijotensin aldosteron sistemi (RAS) blokörü kullanma durumu, kan basıncı değerleri kaydedildi. Kreatinin, tahmini glomeruler filtrasyon hızı (tGFH), HbA1c, serum albümin ve lipit değerleri, proteinüri (g/gün) ve albüminüri (g/gün) düzeyleri kaydedildi. Patoloji sonuçlarına göre hastalar diyabetik nefropati (DN) ve non-diyabetik renal hastalık (NDRH) olarak iki gruba ayrıldı. Veriler SPSS 18.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Renal biyopsi yapılan 131 diyabetik hasta incelendi; %45,8'i (n=60) kadındı, yaş ortalaması 55,32±11,62 yıl, ortanca diyabet süresi 4 (2-8) yıldır. En sık biyopsi nedeni nefrotik düzeyde proteinüriydi (n=71), bunu hematüri ve proteinüri birlikteliği (n=27), akut böbrek hasarı (n=25) ve izole hematüri (n=8) izliyordu. Hastaların %71,8'inde (n=94) patolojik olarak non-diyabetik renal hastalık tespit edildi. En sık görülen NDRH tanıları; membranöz nefropati (n=32, %24,4), FSGS (n=13, %9,9) ve Ig A nefropatisiydi (n=11, %8,4). Diyabetik nefropati tespit edilen grupta diyabet süresi ve diyabetik retinopati oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,001, p<0,001). Bu grupta biyopsi öncesi antilipidemik ilaç kullanma oranı da daha yüksekti (p=0,025). NDRH grubunda total kolesterol, trigliserit (TG),

düşük dansiteli lipoptotein ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,005; p=0,007; p=0,011; p=0,001). Tek ve çok yönlü regresyon analizlerinde diyabetik retinopati ve uzun diyabet süresinin diyabetik nefropati riskini artırdığı görüldü (p<0,01).

Sonuç: Çalışmamızda hastaların yarısından fazlası (%71,8) non-diyabetik renal hastalık tanısı almış olup çoğunluğu glomerulonefrittir. Tip 2 diyabetik hastalarda retinopati yokluğunun ve kısa diyabet süresinin non-diyabetik renal hastalık ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Hastalarda bilinen hiperlipidemi ve anti-lipidemik ilaç kullanım öyküsü olmaması ve lipit değerlerinin yüksek olması nefrotik sendrom açısından uyarıcı olabilir. Renal biyopsinin; retinopatisi olmayan, diyabet süresi kısa ve nefrotik sendrom komponentlerinden hiperlipidemi görülen tip 2 diyabetik hastalarda non-diyabetik renal hastalık açısından akılda tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, non-diyabetik renal hastalık, renal biyopsi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar	viii
ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.2. Kronik Komplikasyonlar	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Verilerin Analizi	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR.....	46

TABLULAR

Tablo 1: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2: DKA ve HHD Laboratuvar ve Klinik Özellikleri

Tablo 3: Tip 1 diyabet ve proteinürisi olan hastalarda patolojik lezyonların sıklığı

Tablo 4: Diyabetik böbrek hastalığının intersitisyel ve vasküler lezyonlarının uluslararası sınıflaması

Tablo 5: Diyabetik böbrek hastalığında glomerüler değişikliklerin uluslararası patolojik sınıflaması

Tablo 6: Hastaların Sosyodemografik ve Komorbit Hastalık Özellikleri

Tablo 7: Hastalarda Biyopsi Öncesi İlaç Kullanım Özellikleri

Tablo 8: Hastalarda Ölçülen Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Tablo 9: Renal Biyopsi Yapılma Endikasyonları

Tablo 10: Renal Biyopsi Sonuçlarının Patolojik Özellikleri

Tablo 11: Non-diyabetik Renal Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı (Biyopsi Sonuçlarına Göre)

Tablo 12: Biyopside DN Tespit Edilen Hastalarla NDRH'sı Olanların Demografik Ve Klinik Özellikler Yönünden Karşılaştırılması

Tablo 13: İki Grubun İlaç Kullanım Oranları Yönünden Karşılaştırılması

Tablo 14: İki Grubun Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Renal Biyopsi Özellikleri Yönünden İki Grubun Karşılaştırılması

Tablo 16: Biyopsi Endikasyonları Yönünden İki Grubun Karşılaştırılması

Tablo 17: Değişkenlerin Diyabetik Nefropati Riski İçin Regresyon Analizi

Tablo 18: Farklı çalışmalarda renal biyopsi sonucuna göre NDRH sıklıkları

Tablo 19: Farklı çalışmalarda non-diyabetik renal hastalık etiyolojileri

Tablo 20: Diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati özellikleri

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tip 2 diyabet gelişimi

Şekil 2. Diyabetik nefropatide glomeruler değişikliklerin ışık mikroskobu görüntüleri

Şekil 3. Glomerütübüler değişiklikler

Şekil 4. Glomerül bazal membran kalınlaşması ve mezengial genişleme

Şekil 5. Kapiller mikroanevrizma ve nodül formasyonları.

Şekil 6. Diyabetik Böbrek Hastalığında hiperfiltrasyon mekanizması

Şekil 7. Diyabette ve ACEİ/ARB sonrası nefronlarda meydana gelen değişiklikler

Şekil 8. Diyabetik böbrek hastalığında toll-like reseptörlerin rolü

Şekil 9. Diyabetik insan renal tübüllerinde; İnflamatuar sitokin, kemokin, adezyon molekülleri ve büyüme faktörlerinin aşırı üretiminin gösterilmesi

Şekil 10. Diyabetik nefropatide patogenezi ve inflamasyon

Şekil 11.1 Diyabetik nefropatinin doğal seyri

Şekil 12. Diyabet Tanı Süresinin ROC Analizi

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

AGE: Advanced glycation end products, ileri glikasyon son ürünleri

BKİ: Beden kitle indeksi

DN: Diyabetik nefropati

DM: Diyabetes Mellitus

tGFH: Estimated glomerular filtration rate, tahmini glomeruler filtrasyon hızı

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GN: glomerulonefrit

IGAN: Ig A nefropatisi

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

MDH: minimal değişiklik hastalığı

MI: Miyokard infarktüsü

MPGN: membranproliferatif glomerulonefrit

NDRH: non-diyabetik renal hastalık

SVO: serebrovasküler olay

TGF-beta: Transforming growth factor-beta

tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Tip 2 DM: tip 2 diyabetes mellitus

TİT: tam idrar tetkiki

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diyabet, dünyada diyabet vakalarının %90'dan fazlasını oluşturur ve diyabetik böbrek hastalığı hem ülkemizde hem dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir [1, 2]. Tip 2 diyabet hastalarının %25-45'inde kronik böbrek hastalığı vardır [3]. Son yıllarda obezite epidemisi nedeniyle hem diyabet prevalansında artış, hem diyabet başlangıç yaşında düşme görülmektedir. Kardiyovasküler sağ kalımın artması ile bu hastalarda diyabetin uzun dönem komplikasyonlarından olan böbrek hastalığı gelişme riski artmıştır. Ancak tip 2 diyabetin daha erken yaşlarda başlaması ve prevalansının artması, bu hastalarda non-diyabetik renal hastalık bulunma ihtimalini de artırmaktadır.

Diyabetik hastalarda yapılan renal biyopsilerde %3'ten %82'ye kadar değişen oranlarda non-diyabetik renal hastalık görülmüştür [4]. Bu hastalarda diyabet dışı böbrek hastalığını tanımak; hastalığa yönelik spesifik tedaviyi uygulama ve transplant planı olanlarda post-transplantasyon rekürrens riskini öngörme açısından önemlidir.

Birçok çalışmada diyabetik nefropatinin, non-diyabetik renal hastalıklara göre daha kötü renal ve kardiyak prognozu olduğu gösterilmiştir [5-10]. Günümüzde diyabetik nefropatide böbrek hastalığının ilerleyişini yavaşlatmaya ve proteinüriyi azaltmaya yönelik tedavi ajanları araştırma konusudur. Renal biyopsi ile bu tür ilaçların patolojik olarak kanıtlanmış diyabetik veya non-diyabetik renal hastalık gruplarında etkisini gösterebiliriz.

Diyabetik hastalarda yapılan renal biyopsiler tip 2 diyabetin böbrekteki histopatolojik değişiklikleri hakkında daha fazla bilgi edinmemizi de sağlar. Son yıllarda diyabetik hastalarda hastalık seyrinin; proteinüriden çok renal fonksiyon kaybına doğru kaydığına dair çalışmalar vardır [11]. Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan renal biyopsinin, hastalığın doğal seyrindeki bu değişimi açıklamaya da yardımcı olacağını umuyoruz.

Renal biyopsi invaziv bir işlemdir ve ileri yaş, obezite, hastanın komorbiditelerinin bulunması, anti-agregan veya anti-koagülan kullanması komplikasyon riskini artırmaktadır. Sağlık sistemi üzerine ek maliyete sebep olması da renal biyopsinin gereksiz yapılmasının negatif bir yönüdür.

Tip 2 diyabeti olan hastalarda, renal biyopsi için kesin endikasyonlar belirlenmemiştir ve farklı merkezlerin farklı yaklaşımları mevcuttur. Çalışmamızda renal biyopsi yapılan diyabetik hastaları retrospektif olarak inceleyerek; hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerine göre diyabetik nefropati veya non-diyabetik renal hastalık açısından yol gösterebilecek faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

Asya ve Avrupa bölgelerinde birçok çalışma olsa da ülkemizde İç Anadolu gibi obezite ve tip 2 diyabet prevalansının oldukça yüksek olduğu bir bölgede bu konuda yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızın bu eksikliği kapatmaya yardımcı olmasını umuyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Diyabetes Mellitus; dokularda insülin direnci ve insülin eksikliği sonucu gelişen hiperglisemi ve komplikasyonları ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır.

İnsülin pankreas beta hücrelerinde sentezlenen ve glukozun hücre içine girişini sağlayan anabolik bir hormondur.

Diyabetes Mellitus dört ana kategoriye ayrılmıştır[12]. Mutlak insülin eksikliğiyle seyreden tip 1 diyabet ve insülin direnci ile başlayan ve zamanla insülin eksikliğini de eşlik ettiği tip 2 diyabet olmak üzere başlıca 2 tipi bulunmaktadır. Bunların dışında gestasyonel diyabet ve diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri (MODY, endokrin sebepler, genetik sebepler vd.) bulunmaktadır[12].

2.1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin verilerine göre 2021 yılında yarım milyardan fazla -537 milyon- yetişkin diyabet hastası olduğu hesap edilmiştir. Bu 20-79 yaş arası dünya nüfusunun %10.5'ini oluşturmaktadır. Bu sayının 2030'da 643 milyon, 2045'te 783 milyon olması beklenmektedir. Tip 2 diyabet dünyadaki diyabet prevalansının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. 240 milyon kişinin tanı koyulmamış diyabeti olduğu tahmin edilmektedir ve yaklaşık her iki kişiden biri(%44) diyabeti olduğunun farkında değildir[1].

TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de yetişkin nüfusta diyabet prevalansı %13.7 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmaya göre ülkemizde 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir. Bu da 1998 yılına göre diyabetin 5 yıl daha erken başladığını göstermektedir[13].

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan obeziteye bağlı diyabet prevalansı artmış ve başlangıç yaşı düşmüştür. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile birlikte yayınlamış olduğu "Türkiye Diyabet Programı 2015-2020" verileri 2035 yılında Türkiye'nin diyabet prevalansında dünyada ilk 10'a gireceğini göstermektedir[14].

2.1.3. Tanı Kriterleri

Kan glukozu; 70-120 mg/dL gibi dar bir aralıkta tutulur. Diyabetes mellitusta ise insülin eksikliği veya insülin etkisine direnç nedeniyle kan glukozu normalin üzerine seyreder.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Türk Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin diyabet tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir [12, 15].

Tablo 1: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri [12]

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 saat açlık)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7 - %6.4

APG: Açlık plazma glukozu. OGTT: Oral glukoz tolerans testi PG: Plazma glukozu. A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1C}. DM: Diyabetes mellitus. BAG: Bozulmuş açlık glukozu. BGT: Bozulmuş glukoz toleransı. YRG: Yüksek risk grubu.

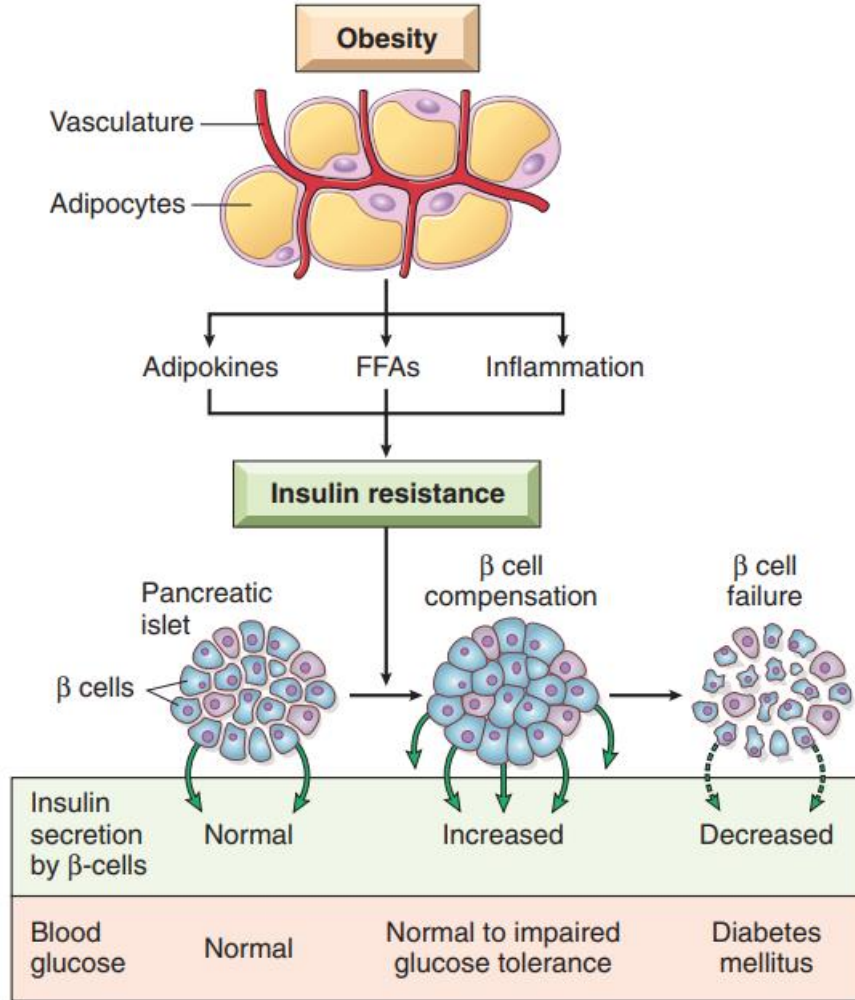
**Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir [12].*

2.1.4. Patofizyoloji

Tip 1 Diyabet; pankreas beta hücre hasarı ve mutlak insülin eksikliğiyle karakterize otoimmün bir hastalıktır. Tip 1 Diyabette, mutlak insülin eksikliği nedeniyle tanı anından itibaren insülin tedavisi kullanılır ve insülin bağımlı diyabet olarak da adlandırılır. Sıklıkla genç yaşlarda, akut olarak ortaya çıkar. Yetişkin popülasyonda da görülebilir.

Tip 2 Diyabet; genetik ve çevresel risk faktörlerinin ve inflamasyonun etkileriyle ortaya çıkan heterojen, multifaktöriyel bir hastalıktır. Tip 1 diyabetin aksine, otoimmünitenin etkisi yoktur. Tip 2 diyabetteki karakteristik iki defekt: (1) periferik dokularda insülin direnci ve (2) yetersiz insülin sekresyonuyla sonuçlanan beta hücre disfonksiyonudur.

Diyabetin erken evrelerinde insülin direnci ve buna bağlı kompensatuar beta hücre hiperfonksiyonu ve hiperinsülinemi meydana gelir. Sedaranter yaşam tarzı, kötü diyet alışkanlıkları ve genetik yatkınlık tip 2 diyabete zemin hazırlar.



Şekil 2. Tip 2 diyabet gelişimi. Obeziteyle ilişkili insülin direnci yağ dokudaki kronik inflamasyon, adipokinler ve serbest yağ asitleri ile indüklenir. Pankreatik beta hücreleri insülin sekresyonunu artırarak bu insülin direncini kompanse etmeye çalışır. Ancak zamanla beta hücrelerin kompanzasyonu, beta hücre kaybı ve diyabetle sonuçlanır. (Reproduced with permission from Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β -cell failure. J Clin Invest 116:1756, 2006.) [16]

İnsülin direnci sonucu en çok karaciğer, kas ve yağ doku etkilenir:

1. Karaciğerde glukoneogenez inhibisyonun yetersiz olmasına bağlı yüksek açlık glukozu,
2. İskelet kasınaglukoz alımı ve kasta glikojen sentezinde azalma sonucu postprandial hiperglisemi,

3. Yağ dokuda hormon bağımlı lipazın yetersiz inhibisyonuna bağılı dolaşımında serbest yağ asitlerinin artışı ve sonucunda insülin direncinde artış meydana gelir[16].

Obezite (daha çok abdominal obezite) çeşitli mekanizmalarla insülin direncine sebep olur.Obez bireylerde kas ve karaciğerde, artan serbest yağ asitlerinin alınması sonucu hücre içi trigliseritler artmıştır. İntrasellüler trigliseritler ve serbest yağ asitlerinin metabolizma ürünleri insülin sinyalinin potent inhibitörleridir ve insülin direncine sebep olur.

Adipokinler veya adipoz sitokinler yağ dokudan metabolik duruma göre salgılanan endokrin proteinlerdir. Bazı adipokinler hiperglisemiye neden olurken, bazıları –leptin, adiponektin vd. – periferik dokuda insülin duyarlılığını artırarak kan glukozunu düşürür. Obezitede adiponektin seviyelerinde düşme sonucu insülin direnci gelişir.

İnflamasyon,obezitede makrofaj ve beta hücrelerde artmış serbest yağ asitlerinininflazomu aktive etmesiyle başlar. İnflazom, sitokin interlökin (IL-1B) salınımına neden olan sitoplazmik bir komplekstir.Bu da diğer inflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve periferik dokuda insülin direncine neden olur. Böylece serbest yağ asitleri hem direk hem indirek olarak (sitokin salınımı ile) insülin sinyalini bozar[16].

İnsülin direnci tek başına bozulmuş glukoz toleransına neden olsa da beta hücre disfonksiyonu diyabetin aşık hale gelmesine yol açar. Diyabetin erken evrelerinde insülin direncini yenmek ve öglisemiye sağlamak için beta hücre fonksiyonları kompensatuar olarak artar. Ancak uzun dönem artmış ihtiyacı karşılayamaz ve zamanla rölatif insülin eksikliği oluşur. Beta hücre disfonksiyonunda; artmış serbest yağ asitlerine bağılı lipotoksisite, glukotoksisite, inkretin salınımının bozulması, adacık hücrelerinde amiloid birikmesi ve genetik polimorfizmler rol oynar[16-19].

2.1.5. Klinik Bulgular Ve Tarama Endikasyonları

Tip 2 diyabet, poliüri, polidipsi, polifaji ve noktüri gibi diyabetin klasik bulguları ile ortaya çıkabileceği gibi asemptomatik hastalarda da rutin tetkikler sırasında tespit edilebilir[12]. Diyabetik ketoasidoz (DKA) veya hiperosmolar

hiperglisemik nonketotik koma gibi diyabetin akut komplikasyonları ile başvuruabilirler. Enfeksiyon riskleri artmıştır ve kadın hastalarda vulvovajinit, erkeklerde balanit ile ortaya çıkabilir.Kontrolsüz tip 2 diyabette kilo kaybı görülebilir.

Diyabetin kronikkomplikasyonları olan; retinopatiye bağlı görme bozukluğu, nöropatiye bağlı pareteziler veya otonom nöropatiye sekonder gastrointestinal motilite bozuklukları ile kardiyak ve diğer semptomlar da klinikte görülebilir.İngiltere’de yapılan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) çalışmasında diyabetik hastaların tanı anında %25’inde retinopati, %9’unda nöropati ve %8’inde nefropati olduğu tespit edilmiştir[20].

Asemptomatik bireylerde de >40 yaş, VKİ \geq 25 kg/m² olması, birinci ve 2. derece akrabalarda diyabet bulunması ve solid organ transplantasyonu tarama endikasyonudur[12].

2.2. Kronik Komplikasyonlar

Diyabet hem büyük-orta musküler arterleri, hem küçük damarları etkiler. Diyabetin kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki ana başlıkta ele alınır.

Makrovasküler komplikasyonlar; artmış ateroskleroza bağlı miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığına neden olur.Mikrovasküler komplikasyonlar; daha çok retina, böbrekler ve periferik sinirlerde belirgindir ve diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati olarak adlandırılır.

Kronik Komplikasyonların Patogenezi

Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde etkili ana faktör hiperglisemidir ve hiperglisemi kontrol altına alınarak bu komplikasyonların gecikmesi sağlanabilir.Patogeneizde üç ana faktör rol almaktadır.

İleri glikasyon son ürünleri(AGE), hücre içi monosakkaritler ile aminoasitlerin non-enzimatik bağlanması sonucu oluşur. AGE oluşumu, hiperglisemide okdukça hızlanır. AGE’ler; inflamatuvar hücrelerde(maktofajlar ve T hücreler), endotel ve damar düz kasındaki özel reseptörlerine bağlanır[16]. Sitokin ve büyüme faktörlerinin(TGF-beta, VEGF) salınımına, endotelde reaktif oksijen türlerinin üretilmesine, endotel hücreleri ve maktofajlarda prokoagülan aktivitede artışa, damar düz kas hücrelerinde proliferasyona ve ekstrasellüler matriks artışına

neden olur[16]. Özel reseptörlerinden bağımsız olarak, ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanabilir ve LDL gibi diğer proteinleri de bağlayarak aterosklerozda artış, kapiller duvara albümin bağlayarak bazal membranda kalınlaşma gibi etkileri de vardır[16].

Protein kinaz C'nin kalsiyum veya diaçilgliserol ile aktivasyonu bir çok hücrel sinyal iletim sisteminde önemlidir. Hücre içi hiperglisemi, de novo diaçilgliserol sentezi yoluyla protein kinazı aktive eder ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi proanjiogenik moleküllerin üretimiyle diyabetik retinopateki neovaskularizyona, TGF-beta üretimiyle ekstrasellüler matriks ve bazal membran materyali üretimine sebep olur.

Nöronlar, lens, böbrekler ve damarlar gibi glukoz transportu için insüline ihtiyaç duymayan dokularda hiperglisemi, hücre içi glukoz artışına sebep olur ve bu fazla glukoz aldoz redüktaz enzimiyle bir polyol olan sorbitole metabolize edilir. Sorbitol de NADPH'ı kofaktör olarak kullanan bir reaksiyonla früktoza çevrilir. NADPH aynı zamanda hücre için önemli bir antioksidan olan glutatyon metabolizması için gereklidir ve hiperglisemi nedeniyle tüketilmesi hücreyi oksidatif strese daha duyarlı hale getirir.

2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetin göz tutulumu katarakt, retinopati veya glokom şeklinde ortaya çıkabilir. Diyabetik retinopati, 25-74 yaş arasındaki yetişkinlerde görme bozukluğunun başlıca nedenidir. İleri evrelere kadar semptomsuz seyrederek, bu nedenle diyabetik hastalarda retinopati taraması yapmak önemlidir. Non-proliferatif ve proliferatif olmak üzere iki formda görülür.

Non-proliferatif retinopati; intraretinal ve preretinal hemorajiler, retinal eksüdalar, mikroanevrizmalar, venöz dilatasyon, kapiller permeabilitede artışa bağlı ödem ve en önemlisi retinal damarlarda kalınlaşma(mikroanjiopati) ile seyrederek. Retinal eksüdalar “yumuşak” –mikroinfarktlar- ya da “sert” -plazma protein ve lipit birikimleri- olabilir. Perisit kaybına bağlı zayıflayan alanlarda dilatasyon ve mikroanevrizmalar oluşur ve oftalmoskopla küçük kırmızı noktalar şeklinde görülür. Tüm bu değişikliklerin altında kapiller perisit kaybı ve kapiller yapıda zayıflamaya neden olan mikroanjiopati vardır[16].

Retinadaki yapısal değişiklikler; perisit kaybı, kapiller bazal membran kalınlaşması ve kapiller mikroanevrizmalardır ve sonuçta retinal iskemi, kan-retina bariyerinin bozulması, vasküler permeabilitenin artması ve retinal ödem gelişir[21-23]. Zamanla progresif retinal iskemiye bağlı yeni damar ve fibröz doku oluşumu görülür. Yapısal değişiklikler ve retinal mikrotrombüs oluşumu nedeniyle gelişen retinal iskemi sonucunda insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1), platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF), fibroblast büyüme faktörü(FGF) ve VEGF gibi büyüme faktörleri salınır.

Proliferatif retinopati, yukarıda bahsedilen anjiogenez faktörlerindeki artış nedeniyle retinada neovaskülarizasyon ve fibrozis gelişimidir. Bu lezyonlar, makülayı da içerirse körlüğe kadar ilerleyebilir. Yeni oluşan kapillerlerden kanamaya bağlı vitreus hemorajisi oluşabilir ve sonucunda retinada ayrışma meydana gelebilir. VEGF, IGF-1, eritropoetin, angiopoetin 1, Tie2, FGF ve hepatosit büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri retinal neovaskülarizasyon ve maküla ödeminden sorumludur[24-35].

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması(DCCT) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması, hipergliseminin retinal doku hasarında majör başlatıcı neden olduğunu göstermiştir[20, 36]. Aynı zamanda UKPDS çalışmasında, HbA1C'deki her %1'lik düşüşün, retinopati gelişiminde %37'lik bir azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir[20].

2.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropatiden hem santral, hem periferik sinir sistemi etkilenir. En sık alt ekstremitenin hem sensörial hem motor fonksiyonlarını etkileyen simetrik, periferik nöropati görülür. Barsak ve mesane fonksiyonunda bozulma, cinsel fonksiyon bozukluğu veya kardiyak iletimle ilişkili otonom nöropati görülebilir[16]. Bazen ani el-ayak düşüklüğüyle seyreden mononöropati gelişebilir[16]. Nörolojik değişiklikler, sinirleri besleyen kapillerlerde mikroanjiopati ve permeabilite artmasına veya direk aksonal hasara bağlı gelişebilir[16].

2.2.3. Diyabetik Böbrek Hastalığı

Persistan albüminüri (>300 mg/24sa veya 200µg/dk) diyabetik nefropatinin ayırt edici özelliğidir ve diyabetik retinopati varsa ve diğer renal hastalıkların klinik ve laboratuvar bulguları yoksa; klinik olarak diyabetik böbrek hastalığı tanısı koyulabilir.

Epidemiyoloji

Diyabet, dünyada kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir[1]. Ancak diyabetik böbrek hastalığının gerçek insidans ve prevalansını bilmek, altın standart tanı yöntemi olan renal biyopsi nadiren yapıldığı için, imkânsızdır.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının %40-60'ı diyabetikken, tip 2 diyabet hastalarının %25-30'unda kronik böbrek hastalığı vardır[1, 11, 37]. Tip 2 diyabetiklerde kronik böbrek hastalığı oranı, 15 046 hastanın NHANES III(Third National Health and Nutrition Examination Survey) verileri ile yapılan çalışmada %42,3 kadar yüksektir[3]. Diyabeti olmayanlarda ise KBH prevalansı %9,4 bulunmuştur[3]. Aynı çalışmada diyabeti ve kronik böbrek hastalığı olmayanlarda tüm nedenlere bağlı 10 yıllık kümülatif mortalite %7,7, diyabeti olan ancak kronik böbrek hastalığı olmayanlarda %11,5, hem diyabet hem kronik böbrek hastalığı olanlarda %31,1 olarak tespit edildi[3]. Diyabetik böbrek hastalığı mortaliteyi artırmanın yanında, yaşam kalitesini düşürür, maluliyete sebep olur ve sağlık harcamalarını da önemli ölçüde artırır[38, 39].

Risk Faktörleri

Diyabetik böbrek hastalığı risk faktörleri; duyarlılık faktörleri(yaş, cinsiyet, ırk, aile hikayesi vd.), başlatıcı faktörler (hiperglisemi, akut böbrek hasarı vd..) ve progresyon faktörleri(hipertansiyon, beslenme alışkanlıkları, obezite vd) olarak üçe ayrılır. En iyi tanımlanmış risk faktörleri hiperglisemi ve hipertansiyondur[40].

Patoloji

Diyabet başlangıcından sonra böbrek ağırlığı ortalama %15 artar. Bu artıştan; glomeruler ve glomeruler kapiller volümde artış, intersitisyumda hipertrofi sorumludur[37].

Diyabetik böbrek hastalığında ilk patolojik değişiklik glomerül bazal membranda kalınlaşmadır. Tübüler bazal membranda kalınlaşma bu değişikliğe eşlik eder.

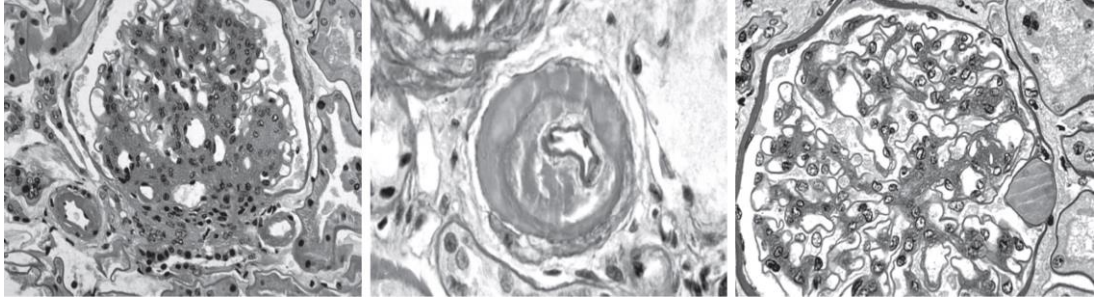
Tablo 3: Tip 1 diyabet ve proteinürisi olan hastalarda patolojik lezyonların sıklığı

Her zaman	Genellikle	Bazen
Glomerul bazal membran kalınlaşması*	Kimmelstiel-Wilson nodülleri (nodüler glomeruloskleroz)*; global glomeruler skleroz; fokal segmental glomeruloskleroz, atübüler glomerül	Hiyalin “eksüdatif” lezyonlar (subendotelyal)**
Tübüler bazal membran kalınlaşması*	Tübüler atrofi bölgesi	Kapsüler damlalar**
Mezengial matriks artışının baskın olduğu mezengial genişleme (diffüz glomeruloskleroz)*	Afferent ve efferent arteriolar hyalinozis*	Ateroskleroz
Ekstrasellüler matriks artışının baskın olduğu intersitisyel genişleme		Glomeruler mikroanevrizmalar
Glomeruler bm ¹ , tübüler bm ¹ ve Bowman kapsülünde albümin ve Ig G ile artmış boyanma*		

*Kombinasyonları diyabetik nefropati için tanısaldır.
**Diyabetik nefropati için karakteristik.
¹ bazal membran

Diyabetin başlangıcından 3-5 yıl sonra afferent ve efferent arteriyolde hyalinozis başlar. Bu, küçük damarların düz kas tabakasının tamamen mumsu, homojen ve translüsen PAS(+) materyalle yer değiştirmesine kadar gidebilir. Bu materyal; immunglobulinler, kompleman, fibrinojen, albümin ve diğer plazma proteinlerinden meydana gelir.

Arteriyolar hyalinozis, glomerüler kapiller subendotelyal hyalin(hyalin başlık) ve bowman kapsülünün pariyetal yüzeyi boyunca kapsüler damlalar diyabetik nefropatinin eksüdatif lezyonlarını temsil eder (Şekil 3).

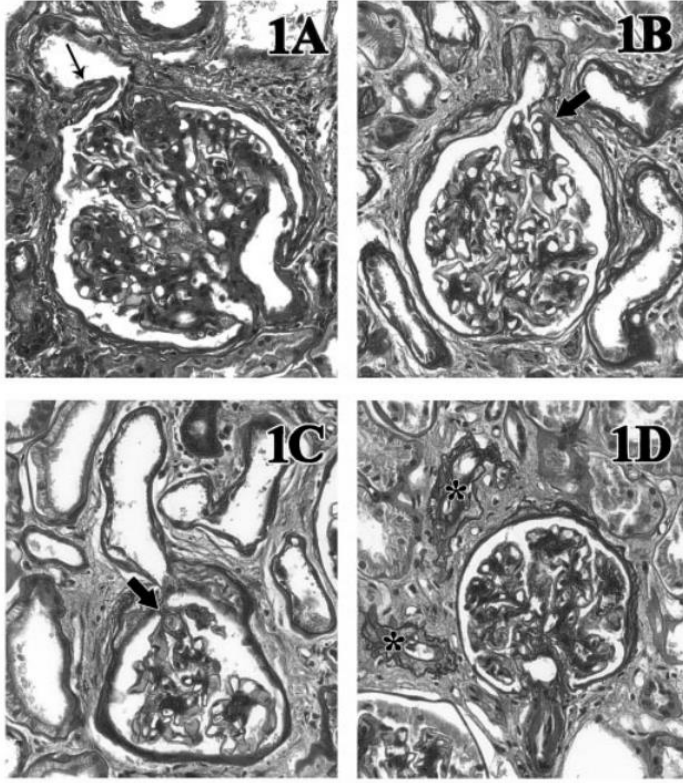


Şekil 2. Diyabetik nefropatide glomeruler değişikliklerin ışık mikroskobu görüntüleri. A, Afferent ve efferent arteriyolar hyalinozis. Glomerülde diffüz ve nodüler mezengial genişleme(PAS boyama,x120). B, Glomerüler arteriyolün düz kasının neredeyse tamamının hyalin materyal ile yer değiştirmesi ve lümende daralma(PAS boyama,x300). C, Minimal mezengial genişleme ve saat 3 yönünde kapsüler damla görülen glomerül(PAS boyama,x120). [40]

Glomerülün mezengium hacmindeki artış tip 1 diyabetlilerde hastalığın ilk 4-5 yılı gibi erken bir zamanda tespit edilebilir[41]. Bazı hastalarda 15 yıla kadar mezengial genişlemenin görülmemesi, bu bulgunun başlangıçta yavaş ve ileri evrede daha hızlı ilerlemesi –non-lineer seyir göstermesi- nedeniyle olabilir[42]. Bu mezengial genişleme çoğunlukla matriks artışına bağlıdır, hücre artışının katkısı azdır[43]. Diyabetin patolojik lezyonları farklı hızlarda gelişebilir ve bu fark tip 2 diyabette daha fazladır. Örneğin glomerul bazal membran (GBM) kalınlaşması ve mezengial genişleme($V_v = \text{mes}/\text{glom}$) birbiriyle korele değildir; bazı hastalarda belirgin GBM kalınlaşması varken mezengial genişleme minimaldir ve bazı hastalarda ise tam tersidir[44]. Proteinüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü gibi aşikar diyabetik nefropati bulguları olan tip 1 diyabet hastaların çoğunda her iki bulgu da mevcuttur[44, 45].

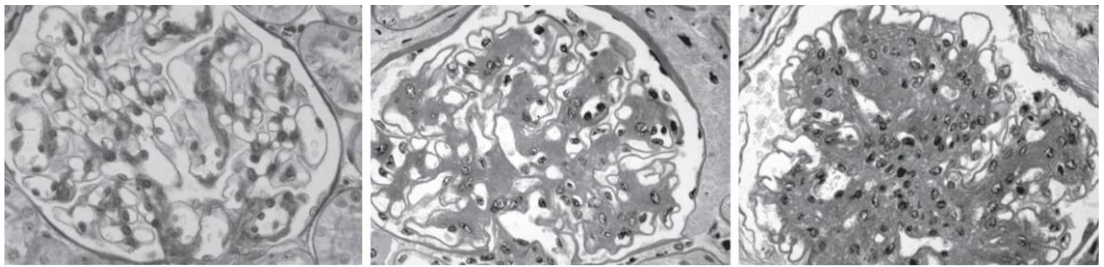
Korteks hacmindeki ilk değişiklik, V_v (intersitium/korteks) oranında düşmedir ve muhtemelen kortekste tübüler kompartmandaki ekspansiyona bağlıdır. Mezengiumdaki genişlemenin aksine, hücresel komponentin artışına bağlıdır[46]. İntersitysel ekstrasellüler matriks (ECM) fibriler kollajeninde artış daha geç bir bulgudur ve tespit edildiğinde GFR düşmüştür[47].

Glomerülotübüler bağlantı anormallikleri; fokal adezyonlar, proksimal tübülün glomerülden ayrılma noktasında obstrüksiyon ve tübülün glomerülden ayrılması(atübüler glomerül) olarak görülür ve genellikle aşikar proteinürik hastalarda görülen geç bir bulgudur(Şekil 4)[47].

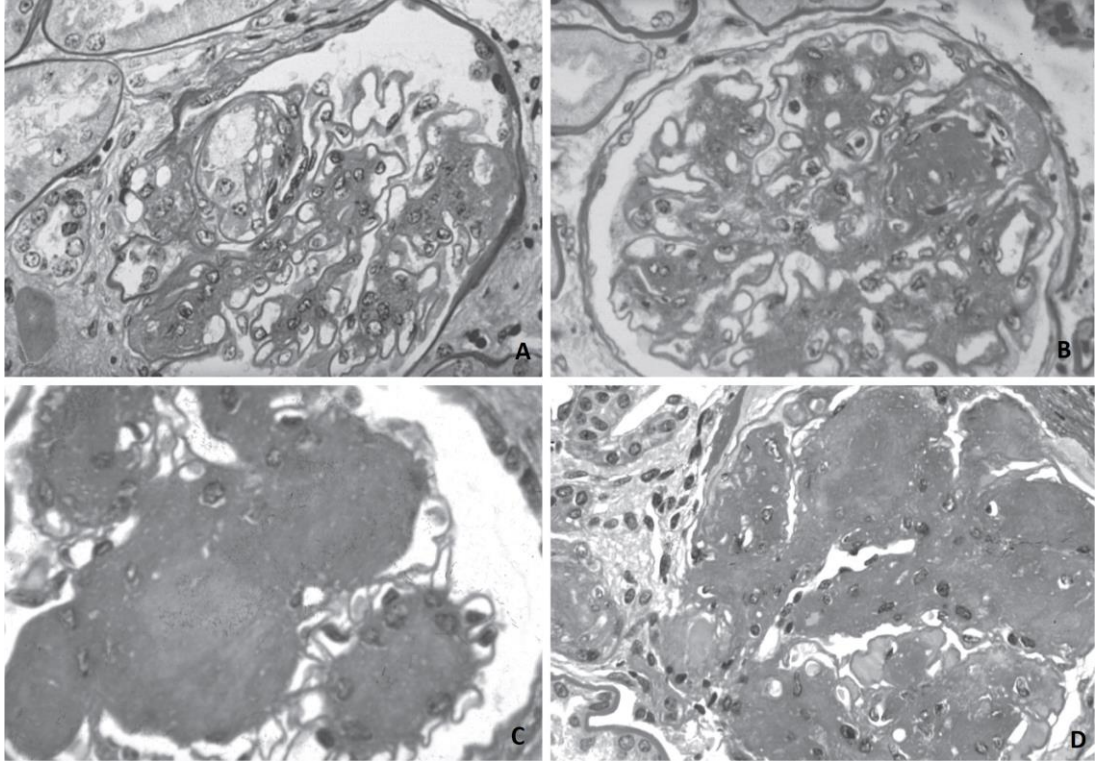


Şekil 3. Glomerütübüler değişikliklersoldan sağa; (1A) Kısa atrofik tübüle bağlanmış glomerül. Ok atrofik segmenti göstermektedir. (1B)Uzun atrofik tübüle bağlanmış glomerül. Ok atrofik segmenti ve adezyonu göstermektedir. (1C) Görünen açıklığı olmayan atrofik tübüle bağlanmış glomerül ve uç lezyon(ok). (1D) Atübüler glomerül.[47]

Diffüz ve jeneralize mezengial genişleme; diffüz diyabetik glomeruloskleroz olarak adlandırılır (Şekil 4). Nodüler glomeruloskleroz (Kimmelstiel-Wilson nodüler lezyonları), geniş, yuvarlak, fibriler mezengial alanlar ve mezengial nükleusun nodül periferinde palizatlanmasından oluşan, çevre glomeruler kapillerleri komprese eden patolojik lezyondur (Şekil 5). Mezengial bağlantı noktasından kopan glomerüler kapiller duvarın mikroanevrizma oluşturması ve artan kapiller boşluğun mezengial matriks ile dolmasıyla oluşan, fokal-segmental bir değişikliktir[48].



Şekil 4. Glomerül bazal membran kalınlaşması ve mezengial genişleme. Soldan sağa; (1) Normal glomerül, (2) glomerul bazal membran kalınlaşması ve orta derece mezengial genişleme, (3) ağır diffüz mezengial genişleme[40]



Şekil 5. Kapiiler mikroanevrizma ve nodül formasyonları. Işık mikroskopi, PAS boyama. A, saat 11 yönünde kapiller mikroanevrizma (mezangiolytic). B, Kapiller mikroanevrizma içinde nodül formasyonu. C, Nodüler glomeruloskleroz (Kimmelstiel-Wilson nodülleri). D, son dönem diyabetik glomeruler değişiklik[40].

Klinik diyabetik nefropati, primer olarak ekstrasellüler matriks birikiminin sonucudur. Yıllar geçtikçe, ECM üretim hızı, yıkım hızını geçer. Mezengial, GBM, tübüler BM ve ECM maddelerinin birikimi; tip 4 ve tip 6 kollajen, laminin, fibronektin ve henüz tanımlanmamış ECM komponentlerinin birikimiyle oluşur[49]. Skar kollajeninin birikimi, diyabetik glomerulopatide çok geç aşamada görülür ve global glomerulosklerozla ilişkilidir.

Hastalık renal yetmezliğe doğru ilerledikçe daha fazla glomerül total skleroza ilerler ve tamamen skleroze olmamış glomerullerde masif mesengial genişlemeye bağlı kapillerler kapanır. Ancak global skleroze glomerul sayısı artarken, diğer glomerullerde belirgin mezengial değişiklikler olmayabilir[50]. Hørlyck ve arkadaşları, tip 1 diyabetik hastalarda skarlı glomerüllerin böbrek kapsülüne dik olarak yerleştiğini bulmuştur ve bu bulgu skarlanmanın orta boyutlu renal arterlerin obstrüksiyonundan kaynaklanabileceğini gösterir[51]. Gerçekten de, global skleroze glomerul sayısı daha fazla olan hastalarda daha ciddi arteriyoler hiyalinozis görülür[50]. Tip 1 diyabette global glomeruler skleroz ve mezengial genişleme koreledir ancak tip 2 diyabette korelasyon görülmeyebilir[50]. Tip 1 ve tip 2 diyabette

podosit sayısı azalmıştır ve bu değişiklikler albüminüri ve hastalık progresyonu ile ilişkili olabilir[52].

Renal ekstrasellüler membranlarda, GBM, tübül bazal membranı, bowman kapsülü, immunfloresan ile plazma proteinleri -özellikle albümin ve Ig G- lineer boyanma paterni gösterebilir[53]. Bu değişiklikler tüm diyabetik hastalarda görülebilir ve hastalık riskiyle ilişkisi yoktur, bu nedenle önemli olan anti-GBM hastalığı gibi diğer patolojik durumlarla karıştırılmamasıdır. İmmunohistokimyasal çalışmalar, albüminürik diyabetik hastalarda podositlerde nefrin ekspresyonunun da azaldığını göstermiştir[54-57].

Sonuçta ciddi fonksiyonel kayıp geliştiğinde; fokal ve global glomeruloskleroz, tübüler atrofi, intersitisyel genişleme ve fibrozis ve glomerulotübüler bağlantı anormallikleri belirgin hale gelmiştir[47].

2010 yılında Terveart ve arkadaşları tarafından diyabetik nefropatisi olan hastaların glomerüler ve intersitisyel/vasküler patolojilerine göre bir sınıflama geliştirilmiştir[58].

Tablo 4: Diyabetik böbrek hastalığının intersitisyel ve vasküler lezyonlarının uluslararası sınıflaması[58]

Lezyon tipi ve kriteri	Puan
IFTA, %*	
Yok	0
<25	1
25-50	2
>50	3
İntersitisyel inflamasyon	
Yok	0
Sadece IFTA ilişkili infiltrasyon	1
IFTA olmayan alanlarda infiltrasyon	2
Vasküler lezyonlar arteriyolar hyalinozis	
Yok	0
En az bir alanda arteriyolar hyalinozis	1
Birden daha fazla alanda arteriyolar hyalinozis	2
Büyük damarlarda arteriyoskleroz	
İntimal kalınlaşma yok	0
Media kalınlığından daha az intimal kalınlaşma	1
Media kalınlığından daha fazla intimal kalınlaşma	2

***IFTA, intersitisyel fibrozis ve tübüler atrofi**

Tablo 5: Diyabetik böbrek hastalığında glomerüler değişikliklerin uluslararası patolojik sınıflaması[58]

Sınıf	Tanımlama	Dahil edilme kriterleri
1	Hafif veya nonspesifik ışık mikroskopi değişiklikleri ve elektron mikroskopisinde kanıtlanmış GBM kalınlaşması	GBM kalınlığı kadınlarda >395 nm, erkeklerde >430 nm; biyopsi sınıf 2-4 için hiçbir kriteri karşılamıyor
2a	Mezengial genişleme, hafif	Gözlenen mezengiumun >%25'inde hafif mezengial genişleme; biyopsi sınıf 3-4 kriterlerini karşılamıyor
2b	Mezengial genişleme, ciddi	Gözlenen mezengium'un >%25'inde ciddi mezengial genişleme; biyopsi sınıf 3-4 kriterlerini karşılamıyor
3	Nodüler skleroz (Kimmelstiel-Wilson lezyonları)	En az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu; biyopsi sınıf 4 kriterini karşılamıyor
4	İleri diyabetik glomeruloskleroz	Glomerüllerin %50'den fazlasında global glomeruloskleroz; sınıf 1-3'ten lezyonlar

Mezengial genişleme derecesi: hafif mezengial genişleme kapiller lümen alanından daha az bir alanı kaplar. Ciddi mezengial genişleme kapiller lümeninden daha geniş bir alanı kaplar. GBM, glomerul bazal membran.

PATOGENEZ

Diyabetik böbrek hastalığının patogenezinde; glomerüler hemodinamide değişiklikler, oksidatif stres ve inflamasyon, intersitisyel fibrozis ve tübüler atrofi gibi faktörler rol oynar.

Bunların dışında diyabetik hastalarda enfeksiyona karşı artan duyarlılığa ve nörojenik mesane disfonksiyonuna bağlı olarak üriner sistem enfeksiyonu sıklığı da artmıştır. Piyelonefritin sekonder nadir bir sebebi de papiller nekrozdur ve üriner obstrüksiyon ve orak hücre anemisinde olduğu gibi diyabette de sıklığı artmıştır[16].

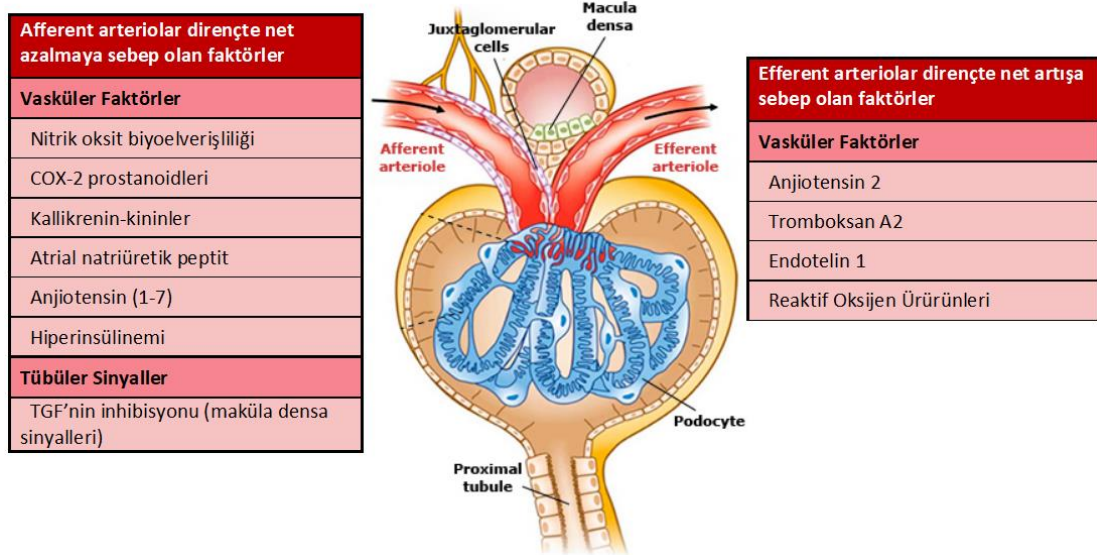
Hiperglisemiye bağlı, ileri glikozilasyon ürünleri ve reaktif oksijen türevleri oluşur. Bu metabolik ürünler, hücre içi proinflamatuvar ve profibrotik sinyal yollarını uyarır ve hücre hasarına sebep olan mediatörlerin üretimi artar[59].

Hiperglisemi merkezi bir rolde olsa da, hiperinsülinemi ve insülin direnci de patojenik mekanizmaları uyarabilir ve tip 1 ve tip 2 diyabetin patolojik farklarından sorumlu olabilir.

Patogeneizde ilk değişikliklerden biri glomeruler hiperfiltrasyondur ve birkaç farklı yolak katkıda bulunur.

Hiperglisemiye sekonder IGF-1, TGF-beta, VEGF, NO, prostoglandin ve glukagon gibi mediatörlerin artışı afferent arteriyolde vazodilatasyona neden olur. Buna karşın dolaşımda anjiotensin 2, tromboksan ve endotelin 1 gibi vazokonstriktörlerin artışı daha çok efferent arteriyolde etkilidir. Afferent vazodilatasyona karşı efferent vazokonstriksiyon gelişmesi intraglomeruler basınç ve GFR'de artışla sonuçlanır. Bu basınç farkı zamanla glomeruler skleroza yol açar.

Intraglomeruler basınç artışında, tübuler feedback de etkilidir. Hiperglisemi sonucu proksimal tübülde hipertrofi ve sodyum-glukoz kotransporter-1 (SGLT-1), SGLT-2 gibi glukoz taşıyıcılarda upregülasyon görülür. Glukozla birlikte sodyum da geri emilir ve maküla densaya ulaşan sodyum miktarı azalır. Buna yanıt olarak direk ve renin anjiotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ile afferent arteriyol direncinde azalma ve efferent vazokonstriksiyonda artış görülür. Sonuç olarak intraglomeruler basınç ve GFR artar. Anjiotensin-2 aynı zamanda proksimal tübül hipertrofisi, fibroziste artış ve sodyum geri emilimine katkı sağlar. Glomeruler hiperfiltrasyona katkı sağlayan maddeler şekil 6'da özetlenmiştir.



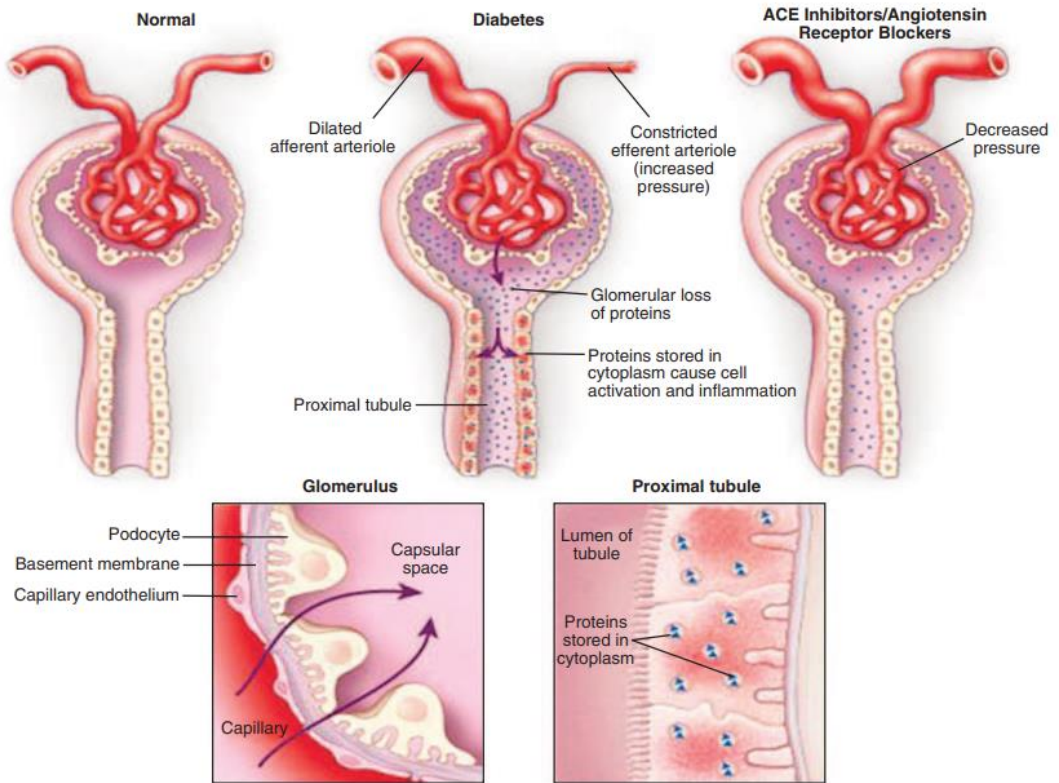
Şekil 6. Diyabetik Böbrek Hastalığında hiperfiltrasyon mekanizması [60]

Diyabette zamanla renal otoregülasyonun bozulmasına bağlı, kan basıncı artışına karşı glomerülleri koruyucu afferent tonus artışı olmaz ve bu basınç

glomerüler kapillerlere iletilir. İntraglomerüler basınç ve tek nefron GFR artışı yanında kapillerler, podositler ve mezengiumda fiziksel strese bağlı profibrotik bir yanıt da oluşur.

Tüm bu değişikliklere bağlı olarak önce tüm böbrek ve tek nefron GFR'si birlikte artar. Zamanla glomerüllerde fibrozis gelişmesiyle sağlam kalan glomerüllerin tek nefron GFR'si daha da artar ve bu glomerüller daha fazla basınca maruz kalır.

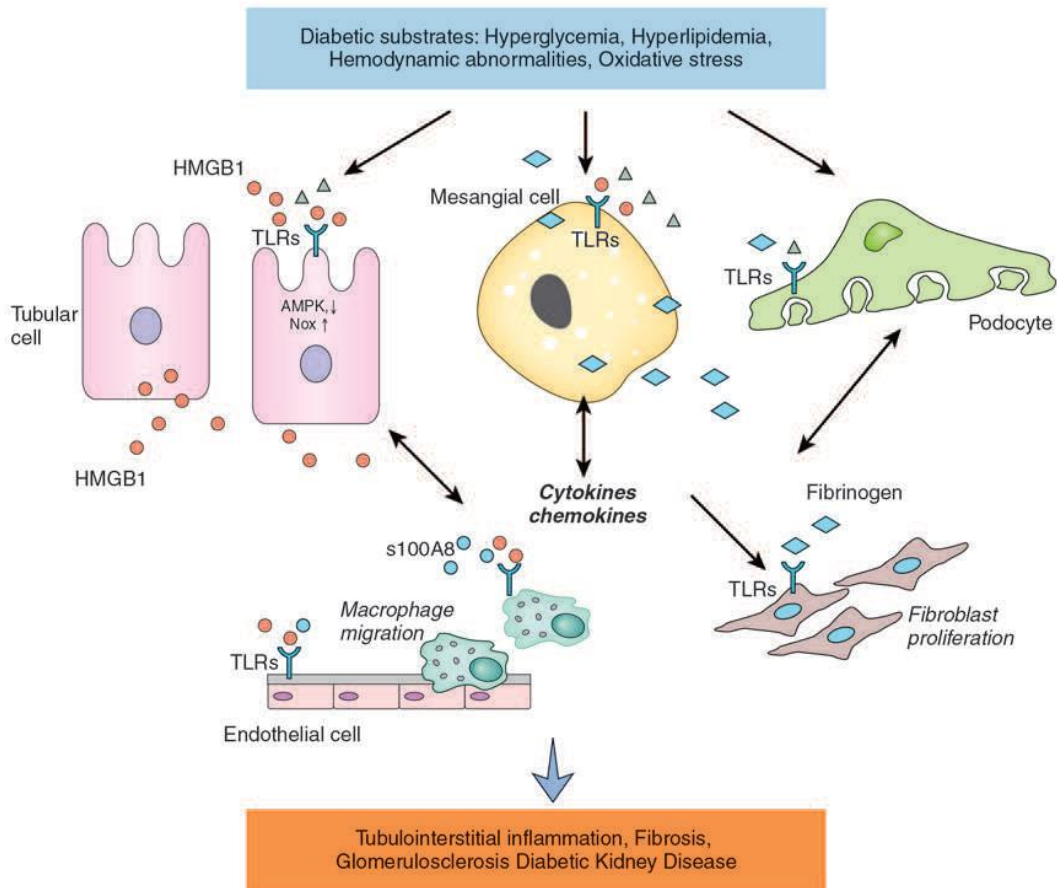
Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri (ARB), efferent arteriyolde vazodilatasyon yaparak intraglomerüler basıncı düşürür. SGLT-2 inhibitörleri ise glukozla birlikte sodyum geri emilimini de azaltarak maküla densaya ulaşan sodyum miktarını artırır ve böylece tübulo-glomerüler geri bildirim önüne geçer. Bu ki ilaç grubu başlangıçta GFR'yi bir miktar azaltsa da uzun dönemde GFR düşüş hızını ve proteinüriyi azaltmaktadır[61].



Şekil 7. Diyabette ve ACEİ/ARB sonrası nefronlarda meydana gelen değişiklikler[37].

Patogenezde önemli diğer bir mekanizma inflamasyon ve oksidatif streştir. Diyabetik böbrek hastalığının oluşumu ve ilerlemesinde doğal immünite ve inflamatuvar hücreler rol alır[62].

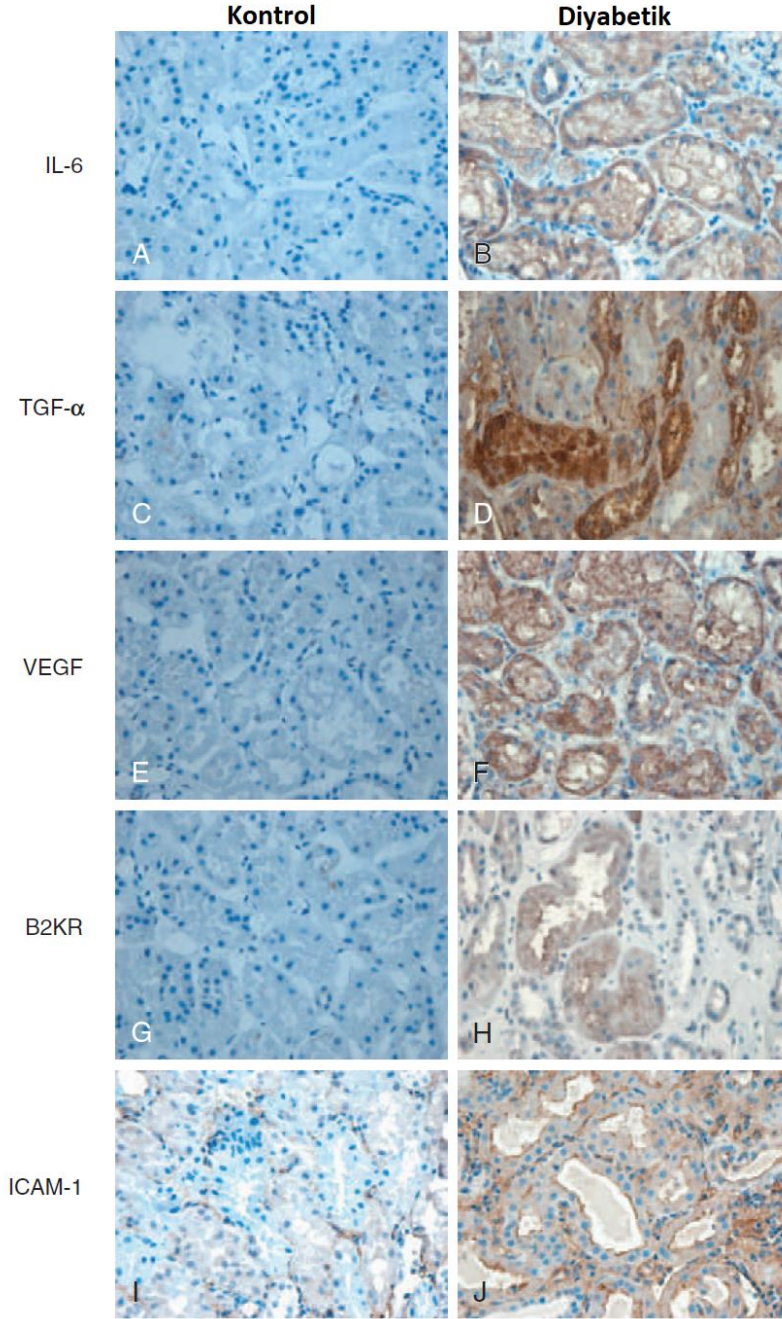
Hiperглиsemi, insülin direnci ve dislipidemi AGE oluşumunu artırır ve bunlar böbrekte birçok hücrede bulunan AGE reseptörlerine (RAGE) bağlanır[63, 64]. Bunun sonucunda NF-kappa B aktivasyonu ile tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β) gibi sitokinler salgılanır[63, 64]. Benzer bir sinyal yolağı da hiperглиsemi ve hasarlı hücre komponentlerine bağı toll-like reseptörlerin (TLR) uyarılması ile oluşur. Oksidatif stres ve inflamasyon birbirini doğuran kısır bir döngü oluşturur[59, 65].



Şekil 8. Diyabetik böbrek hastalığında toll-like reseptörlerin rolü[37].

Makrofaj infiltrasyonu diyabetik böbrek hastalığının ayırt edici özelliklerindedir ve derecesi hastalık şiddeti ile koreledir[66, 67]. İnsanda ve deneysel diyabetik böbrek hastalığı modellerinde, glomerüler ve intersitisyel monosit/makrofaj ve aktive T lenfositlerle infiltrasyon ve Nlrp-3 inflamazom aktivasyonunda artış gözlenmiştir[68]. Kemokinler ve reseptörleri; özellikle monosit

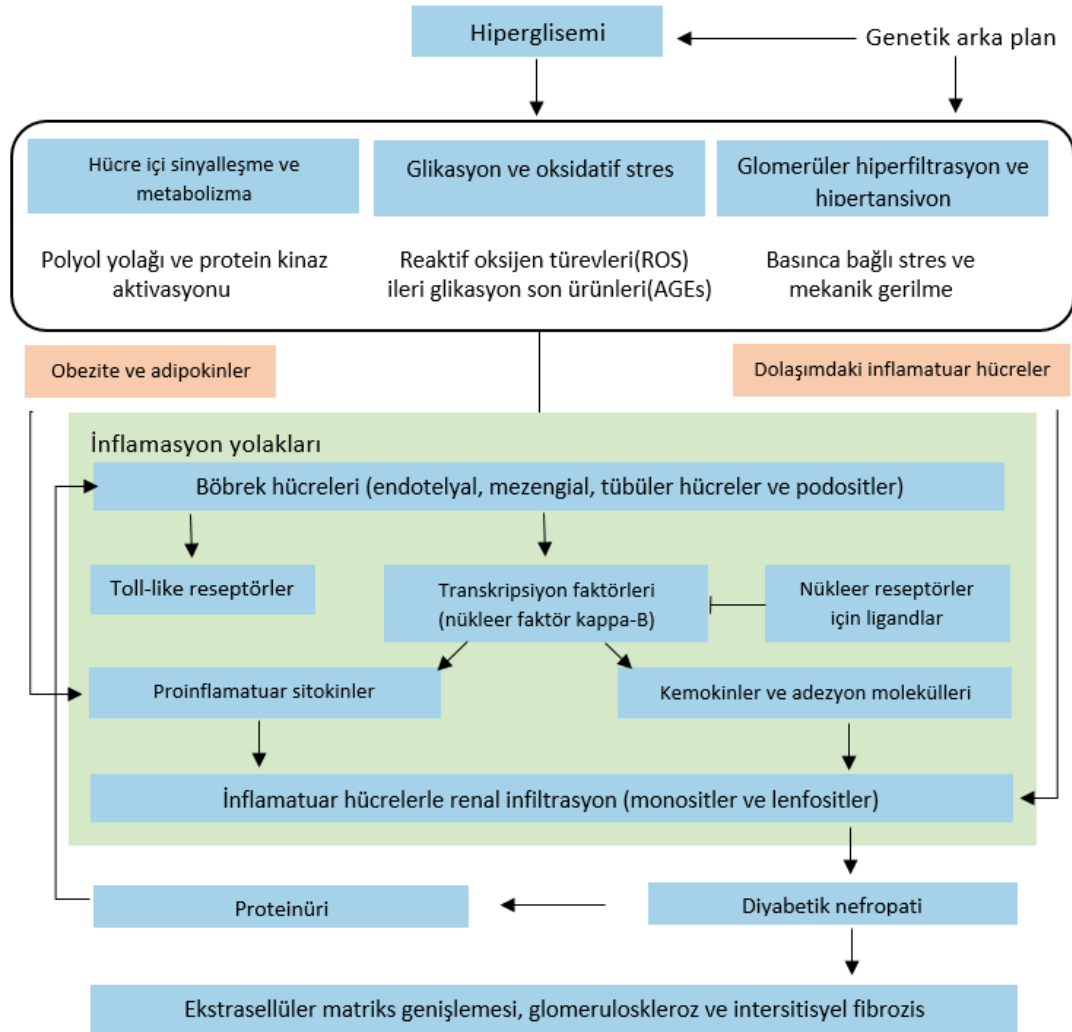
kemotaktik protein-1 (MCP-1/CCL2), RANTES/CCL5, IL-6 ve TNF reseptörleri, ICAM-1 gibi adezyon molekülleri buna katkıda bulunur[62, 69].



Şekil 9. Diyabetik insan renal tübüllerinde; İnflamatuvar sitokin, kemokin, adezyon molekülleri ve büyüme faktörlerinin aşırı üretiminin gösterilmesi[69].

Makrofajlar; hiperglisemik stres, anjiotensin-2, oksidize düşük dansiteli lipoproteinler, AGE'ler, KIM-1 tarafından inflamasyon bölgesine toplanıp aktive edilebilirler[70]. Sonuçta oksidatif stres artar ve TGF-beta, PDGF, TNF-alfa gibi sitokinler üretilir. Makrofajların zengin bir kaynak olduğu TNF-alfa pleiotropik bir

sitokindir; renal hipertrofiye, podosit ve tübüler epitelde hasara yol açar ve diğer sitokinleri tetikler[67, 71].



Şekil 10. Diyabetik nefropatide patogenezi ve inflamasyon [72].

Hiperglisemi, polyol yolağı gibi glukozun non-glikolitik şantını artırır ve oksidatif stres artışına sebep olur. Hiperglisemik ortamda, protein kinaz C aktivasyonu da artar ve eNOS üretimi azalırken, endotelin-1 ve VEGF düzeyleri artar. Bu da endotelial instabiliteye neden olur ve NF-kappaB yoluyla sitokin üretimini uyarır.

Renal hipertrofi, mezengial matriks artışı ve intersitisyel fibrozis de diyabetik böbrek hastalığındaki başlıca değişikliklerdendir. Böbreklerde büyüme erken dönemde görülür ve glomerüler ve tübüler büyümenin her ikisi de buna katkı sağlar. Glomerüler büyüme; mezengial hücre sayısında ve boyutlarında artış, kapiller

luplarda artış ile meydana gelir ve filtrasyon yüzeyi artar. Tübüler büyümeden; tübüler epitel hücrelerinde hipertrofi ve sayı artışı sorumludur.

Mezengial hücre hipertrofisi ve ekstrasellüler matriks birikimi, diyabetik glomerulosklerozun ayırt edici özelliklerindedir ve TGF-beta sistemiyle düzenlenir[73, 74]. Hiperglisemi; IGF-1, epidermal growth factor (EGF), PDGF, VEGF, TGF- β gibi büyüme faktörleri ve anjiotensin II üretimini uyarır. Aynı zamanda TGF-beta'nın potent bir aktivatörü olan trombospondin üretimi de artar. TGF-beta, glomeruler ekstrasellüler mezengial matriks üretimini artırırken; matriks metalloproteinazlarının üretimini azaltır[74]. Hiperglisemi, trombospondini de artırır ve bu da TGF-beta'nın potent bir aktivatörüdür. Sonuçta diyabetik nefropatinin patolojik lezyonları olan; mezengial genişleme, diyabetik nodüler glomeruloskleroz (asellüler Kimmelstiel-Wilson lezyonu) ve diffüz glomeruloskleroz meydana gelir[37].

Diyabetik böbrekte aynı zamanda vasküler proliferasyon ve endotelial permeabilitede artış gözlenir[75]. Bu durum, özellikle diyabetin endotelial nitrik oksit üretimini azaltmasıyla birlikte VEGF ile düzenlenir[76]. Endotelial fonksiyonu düzenlemede anjiopöietinler(ANGPT) de önemlidir ve diyabette; endoteli stabilize eden ANGPT-1 ile endotel proliferasyonunu uyarıcı ANGPT-2 arasındaki denge ANGPT-2 lehine bozulur[77].

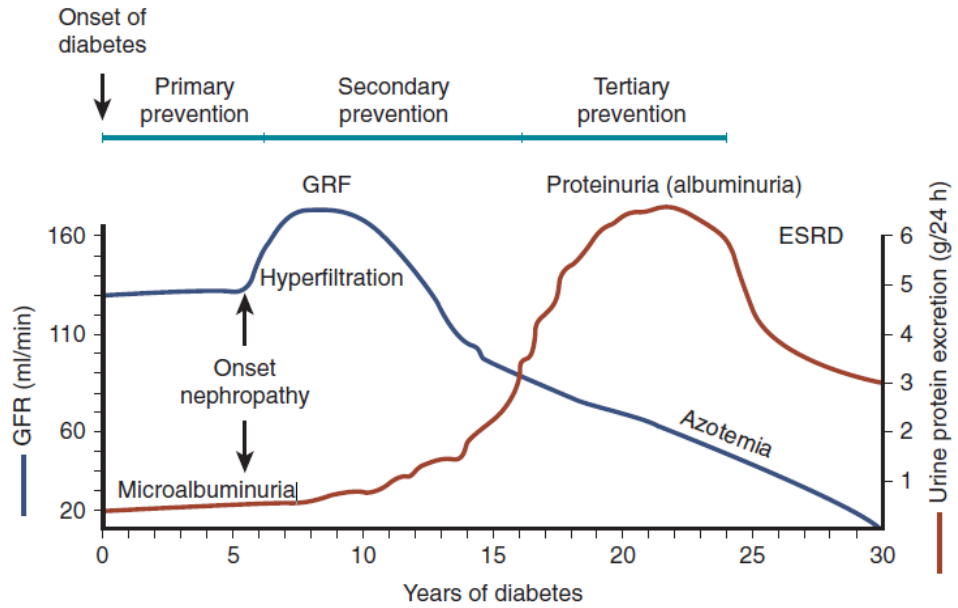
GFR düşüşü ve IFTA(intersitisyel fibrozis/tübüler atrofi) arasında net bir ilişki vardır[78]. Hiperglisemi, glukozun heksozamin yolağına şantına ve sonuçta TGF-beta ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör 1) üretiminin artışına neden olur[79]. Proksimal tübüllerin; AGE, anjiotensin-2 ve albüminüri ile hasara uğraması da TGF-beta üretimini artırır. Bunun sonucunda perisitler miyofibroblastlara (epitelial-mezenkimal transformasyon) dönüşür, makrofaj infiltrasyonu meydana gelir ve kollajen ve fibronektin aşırı üretimi ile sonuçlanır[80, 81].

KLİNİK BULGULAR VE HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ

Diyabetik hastaların %60'ında; son dönem böbrek hastalığına rağmen normal böbrek boyutları, >1 gr proteinüri gibi diyabetik böbrek hastalığının klasik bulguları görülmektedir[37]. Hastaların %13'ünde iskemik nefropatiyle birlikte atipik prezentasyon, %27'sinde diyabetle birlikte farklı bir primer böbrek hastalığı

gözenmiştir[37]. Diğer önemli bir prezentasyon şekli; geri döndürülemeyen akut böbrek hasarındır ve başlıca sebepleri arasında non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, kardiyak olaylar ve sepsisemi vardır[37]. Birçok hasta kronik böbrek hastalığı geliştikten sonra KBH'ye bağlı kilo kaybı, renal glukoneogeneze bozulma ve insülin yarı ömrünün uzamasına bağlı aşikâr diyabet semptomlarını kaybeder.

Son 20 yılda diyabetik böbrek hastalığının klinik bulgularının dağılımı değişmiştir[11]. Albüminüri düzeyi ≥ 30 mg/gün olan hasta prevalansı 1988-1994 yıllarında %20,8 iken, 2009- 2014 arasında %15,9'a düşmüştür[11]. Buna karşın, tGFH<60 ml/min/1.73m olan hasta prevalansı %10'dan %15'e yükselmiştir[11]. Günümüzde hipertansiyon ve koroner arter hastalığının tedavisindeki gelişmelerle daha fazla tip 2 diyabet hastası diyabetik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği geliştirecek kadar yaşamaktadır.



Şekil 11.3 Diyabetik nefropatinin doğal seyri[37]. ESRD: end stage renal disease, GFR: glomerular filtration rate.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde Ocak 2010 – Ağustos 2022 yılları arasında renal biyopsi yapılmış tip 2 DM tanılı 131 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri hastane sistemi ve hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Hastaların tamamı biyopsi öncesi Amerika Diyabet Derneği ve Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği kılavuzlarındaki tanı kriterlerine göre Tip 2 Diyabetes Mellitustanusı almıştı[12, 15].

Hastane sistemi kayıtları ve dosyalar incelenerek hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi); biyopsi öncesi hipertansiyon, hiperlipidemi ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu (düşük EF'li) kalp yetmezliği varlığı, koroner arter hastalığı ve SVO öyküsü, diyabet süresi, RAS blokörü kullanım öyküsü, biyopsi nedenleri kaydedildi. Hastaların yatışları süresindeki ortalama kan basınçları alındı. Diyabetik retinopati varlığı, tüm hastalarda biyopsi öncesi göz hastalıkları tarafından fundus muayenesi ve gerekli görüldüğünde daha ileri tetkikler(FFA vd.) kullanılarak yapılan incelemeler ile belirlenmişti. Biyopsi sonrası epikriz, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları incelendi ve komplikasyon gelişmiş olan hastalar kaydedildi.

Laboratuvarda; biyopsi anındaki kreatinin değeri, CKP-EPI formülüyle hesaplanmış tGFH, 24 saat idrarda gram cinsinden proteinüri ve albüminüri, TİT'te hematüri, HbA1C, serum albümin, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, VLDL değerleri kaydedildi. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle idrar sedimenti incelemesi yapılmadı.

Patoloji sonuçlarından; patolojik tanı, glomerül sayısı, skleroze glomerül sayısı, intersitisyel fibrozis varlığı, bazal membran kalınlık artışı, amiloid ve IF boyanma paternleri kaydedildi. Diyabetik nefropati tanısı tüm hastalarda nodüler glomeruloskleroz gibi diyabete spesifik bulgulara göre koyulmuştu. Tüm biyopsiler aynı patolog tarafından değerlendirilmişti.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlukalp yetmezliği kardiyoloji tarafından yapılan transtorakal ekokardiyografi (EKO) veya miyokard perfüzyon sintigrafisi ile belirlendi. Koroner arter hastalığı için; akut koroner sendrom veya diğer şikayetlerle başvuran, tarama esnasında karar verilen koroner anjiyografide koroner arter hastalığı tespit edilen hastalar tespit edildi. Serebrovasküler olay (SVO), akut SVO şüphesi ile yapılan beyin görüntülemesinde (beyin bilgisayarlı tomografisi (BT), beyin difüzyon manyetik rezonans görüntülemesi (MR), kranial MR) tespit edilen SVO çalışmada belirtildi.

Renal biyopsi tüm hastalarda girişimsel radyoloji tarafından ultrasonografi eşliğinde yapılmıştı. Tüm hastalarda biyopsi sonrası yakın vital, hemodinami ve hemogram takibi yapılmış ve hastalar sonraki gün ultrasonografi ile komplikasyon açısından değerlendirilmişti.

Renal biyopsi yapılan diyabetik hastalarda non-diyabetik renal hastalık sıklığı çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Ocak 2010 – Ağustos 2022 arasında Nefroloji Kliniğinde renal biyopsi yapılmış olan tip 2 DM tanılı 131 hastadan veya yakınlarından verilerinin anonim olarak araştırma amaçlı kullanılacağı anlatılarak yazılı onam alındı.

3.1. Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma, ortanca (1-3. çeyrek) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile incelendi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Bağımsız Gruplarda T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile incelendi.

Hastalık özellikleri, klinik ve laboratuvar ölçümlerin diyabetik nefropati varlığını tahmin etmedeki kesim nokta belirleme özellikleri ROC (Receiver

Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile değerlendirildi. Verilerin diyabetik nefropati varlığını tahmin etmesi için Binary Lojistik Regresyon analizi kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Demografik Özellikler

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde renal biyopsi yapılan 131 Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hasta bu çalışmaya dâhil edildi. Katılımcıların 60'ı (%48,5) kadındı. Yaş ortalaması $55,32\pm 11,62$ yıl, vücut kitle indeksi ortalaması $28,96\pm 4,98$ kg/m^2 , diyabet tanı süresi ortanca 4yıl (1. ve 3. çeyrek 0,5-26 yıl) olarak tespit edildi. Hastaların 99'unda (%75,6) hipertansiyon, 13'ünde (%9,9) düşük EF'li kalp yetmezliği biyopsi öncesi var olduğu görüldü. Diyabetin majör komplikasyonlarından SVO 19 hastada (%14,5), koroner arter hastalığı 33 hastada (%25,2) mevcuttu. Hastaların %26,7'sinde (n=35) diyabetik retinopati mevcuttu. Hastalara ait sosyodemografik ve komorbid değişkenlerin dağılımı Tablo 6'da özetlendi.

Tablo 6: Hastaların Sosyodemografik ve Komorbid Hastalık Özellikleri

	Ortalama \pm SS	Ortanca (1-3. çeyrek)
Yaş (yıl)	55,32 \pm 11,62	56 (45-64)
Boy (cm)	167,08 \pm 8,89	168 (160-174)
Ağırlık (kg)	80,46 \pm 12,34	80 (72-89)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	28,96 \pm 4,98	28,7 (26,2-31,3)
Diyabet Tanı Süresi (yıl)	5,66 \pm 4,94	4 (2-8)
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	60	45,8
Erkek	71	54,2
Hipertansiyon	99	75,6
Koroner Arter Hastalığı	33	25,2
Serebrovasküler Olay	19	14,5
Düşük EF'li Kalp Yetmezliği	13	9,9
Diabetik Retinopati	35	26,7

Toplam	131	100,0
---------------	-----	-------

RAS blokörü kullanma oranı %76,9 (n=100), anti-lipidemik ilaç kullanma oranı %63,4'tü (n=83) (Tablo 7).

Tablo 7: Hastalarda Biyopsi Öncesi İlaç Kullanım Özellikleri

	n	%
ARB Kullanımı	53	40,5
ACEI Kullanımı	47	35,90
Anti-lipidemik ilaç kullanımı	83	63,40
Toplam	131	100,00

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü, **ACEI:** Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

Hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 8'de sunuldu. Ortalama sistolik kan basıncı 126,9±14,96 mmHg, ortanca kreatinin 1,31 mg/dL (0,89-2,08), HbA1C 7,3 (6,6-8,7), proteinüri 7g/gün (4,5-12,9), albuminüri 4,2 g/gün(2,6-7,7) olarak bulundu. Hastaların 44'ünün (%33,6) tam idrar tetkikinde eritrosit olduğu saptandı.

Tablo 8: Hastalarda Ölçülen Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Ortalama ± SS	Ortanca (1-3. çeyrek)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	126,95±14,96	130 (120-140)
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	76,69±8,88	80 (70-80)
GFR (ml/dk)	60,34±35,1	55 (31,9-92)
Kreatinin (mg/dL)	1,80±1,51	1,31 (0,89-2,08)
HbA1C (mmol/mol)	7,82±1,69	7,3 (6,6-8,7)
Albumin (g/dL)	3,06±0,69	3 (2,5-3,6)
Total Kolesterol (mg/dL)	254,00±102,25	231 (184-294)
TG (mg/dL)	281,70±395,38	217 (149-307)
HDL (mg/dL)	46,05±15,51	43 (35-56)
LDL (mg/dL)	155,45±73,56	139 (105-192)
vLDL (mg/dL)*	40,32±16,53	39 (27-51)
Albuminüri (g/gün)	5,78±5,09	4,2 (2,6-7,7)
Proteinüri (g/gün)	9,29±7,56	7,2 (4,5-12,9)
Hematürisi olan (n, %)	44	33,60

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, **TG:** Trigliserit, **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein, **LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein, **HDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

Hastaların renal biyopsi yapılma endikasyonları Tablo 9’da incelendi. Toplamda 71 hastaya (%54,2) nefrotik düzeyde proteinüri nedeniyle biyopsi yapıldı, bunların 50’sinde diyabetik retinopati yoktu. Hematüri ve proteinürinin birlikte varlığı 27 hastada (%20,6), ABH 25 hastada (%19,1), izole hematüri 8 hastada (%6,1) renal biyopsi nedeniydi.

Tablo 9: Renal Biyopsi Yapılma Endikasyonları

	n	%
Nefrotik Proteinüri (DRP yok)	50	38,2
Nefrotik Proteinüri (DRP var)	21	16,8
Hematüri ve Proteinüri	27	20,6
Akut Böbrek Hasarı	25	19,1
İzole Hematüri	8	6,1
Toplam	131	100,0

Biyopsilerde ortalama $15,45 \pm 6,78$ glomerul mevcuttu; 9 vakada (%6,9) amiloid ile boyanma pozitif. 50 hastada (%38,2) ise IF’de immüno-depozit görüldü (Tablo 10).

Renal biyopsi sonrası 5 hastada (%3,8) komplikasyon olarak hematoma geliştiği tespit edildi. Kan transfüzyonu, girişimsel işlem veya cerrahi gerektiren ciddi komplikasyon gelişmediği ve tamamında hematoma takipte gerilediği görüldü.

Biyopsilerin %83,2’sinde (n=109) interstisyel fibrozis, %47,3’ünde (n=62) bazal membran kalınlık artışı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: Renal Biyopsi Sonuçlarının Patolojik Özellikleri

	n	%
İnterstisyel Fibrozis		
Yok	22	16,8
Evre 1	76	58,0
Evre 2-3	31	25,2
Bazal Membran Kalınlık Artışı Olanlar	62	47,3
Amiloid İle Pozitif Boyananlar	9	6,9
IF’de İmmüno-depozit Görülenler	50	38,2
	Ortalama \pm SS	Ortanca (1-3. çeyrek)

Glomerul Sayısı (ortanca)	15,45±6,78	13 (10-19)
Skleroze Glomerul Sayısı (ortanca)	2,07±2,69	1 (0-3)
Skleroze Glomerul Oranı (%)	12,88±14,69	9,09 (0-20)
Toplam	131	100,0

Renal biyopsi yapılan hastaların nefropati etyolojilerinin dağılımı Tablo 11'de sunuldu. Patolojik olarak diyabetik nefropati 37 hastada (%28,2) tespit edildi. Toplamda 94 hastada NDRH görüldü ve bu hastalarda en sık görülen patolojik tanıları; 32 hastada (%24,4) membranöz nefropati, 13 hastada FSGS (%9,9), 11 hastada Ig A nefropatisi (%8,4) ve 9 hastada amiloidoz (%6,9) idi.

Tablo 11: Non-diyabetik Renal Hastalık Etiyolojilerinin Dağılımı

	n	%
Tanı		
Membranöz Glomerulonefrit	32	24,4
FSGS	13	9,9
Ig A Nefropatisi	11	8,4
Amiloidoz	9	6,9
MPGN	7	5,3
Minimal Değişiklik Hastalığı	7	5,3
Akut Tübüler Nekroz	3	2,3
Diffüz Proliferatif Glomerulonefrit	3	2,3
Ig M Nefropatisi	2	1,5
Trombotik Mikroanjiyopati	2	1,5
Lupus Nefriti	2	1,5
C3 Glomerulonefrit	1	0,8
Kronik Tubulointerstitial Nefrit	1	0,8
Kresentrik Glomerulonefrit	1	0,8
Toplam	94	100,0

FSGS: Fokal Segmental Glomeruloskleroz, **MPGN:** Membranoproliferatif Glomerulonefrit

Patolojik olarak diyabetik nefropati tespit edilen hastaların 29'unda (%78) nodüler glomeruloskleroz, 8'inde (%21) diffüz glomeruloskleroz görüldü.

Hastaların tamamında patolojik diyabetik nefropati tanısı; glomeruler ve tübüler bazal membran kalınlaşması ile birlikte mezengial genişleme ve diffüz glomeruloskleroz, afferent ve efferent arteriyolar hyalinozis, nodüler glomeruloskleroz (Kimmelstiel-Wilson nodülleri), subendotelial hyalin (eksüdatif) lezyonlar gibi diyabetik nefropatiye spesifik bulguların varlığında koyulmuştu.

Renal biyopsi sonucu diyabetik nefropati olan ve olmayan gruplarda sosyodemografik ve komorbid değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 12’de sunuldu. Diyabetik nefropatisi olan grupta diyabet süresi ve diyabetik retinopati oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$).

Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hipertansiyon varlığı, koroner arter hastalığı, SVO ve düşük EF’li kalp yetmezliği varlığı ile anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 12: Biyopside DN Tespit Edilen Hastalarla NDRH’sı Olanların Demografik Ve Klinik Özellikler Yönünden Karşılaştırılması

	Diyabetik Nefropati (n=37)	Non-diyabetik renal hastalık (n=94)	p
Yaş (yıl)	55,95±11,30	55,02±11,82	0,671*
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	29,11±6,93	28,90±4,01	0,859**
Cinsiyet			
Kadın	17 (28,3)	43 (71,7)	0,983***
Erkek	20 (28,2)	51 (71,8)	
Diyabet Tanı Süresi (yıl)	6 (4-15)	3 (2-6)	<0,001**
Diabetik Retinopati	20 (57,1)	15 (42,9)	<0,001***
Hipertansiyon	31 (31,3)	68 (68,7)	0,170***
Koroner Arter Hastalığı	8 (24,2)	25 (75,8)	0,555***
Serebrovasküler Olay	3 (15,8)	16 (84,2)	0,192***
Düşük EF’li Kalp Yetmezliği[†]	4 (30,8)	9 (69,2)	1,000****

*: Independent Samples T Testi

** : Mann Whitney U Testi

***: Pearson Ki-kare Testi

****: Fisher’in Kesin Ki-kare Testi

[†]Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

Diyabetik nefropati olan ve olmayan gruplarda ilaç kullanım karşılaştırılması Tablo 13’te verildi. Diyabetik nefropati grubunda ACEİ, ARB ve anti-lipidemik ilaç kullanma oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p değerleri sırasıyla; $p=0,021$; $p=0,047$; $p=0,025$).

Tablo 13: İki Grubun İlaç Kullanım Oranları Yönünden Karşılaştırılması

	Diyabetik Nefropati (n=37)	Non-diyabetik Renal Hastalık (n=94)	p
ARB Kullanımı	20 (37,7)	33 (62,3)	0,047*
ACEI Kullanımı	19 (40,4)	28 (59,6)	0,021*

Anti-lipidemik ilaç	29 (34,9)	54 (65,1)	0,025*
----------------------------	-----------	-----------	---------------

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri, **ACEI:** Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

*: Pearson Ki-kare Testi

Renal biyopsi sonucu diyabetik nefropati olan ve olmayan hasta grubunda klinik ve laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 14’te özetlendi. Non-diyabetik renal hastalık tespit edilen grupta; total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserit düzeyleri istatistiki olarak daha yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,005; p=0,011; p=0,001, p=0,007).

İki grup arasında; kan basıncı, kreatinin ve tGFH, HbA1C, serum albümin, albüminüri ve proteinüri düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo 14: İki Grubun Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Diyabetik Nefropati (n=37)	Non-diyabetik Renal Hastalık(n=94)	p
Sistolik KB (mm/Hg)	130 (120-140)	125 (120-140)	0,446*
Diastolik KB (mm/Hg)	80 (70-85)	80 (70-80)	0,794*
tGFH (ml/dk)	63 (35,5-92,5)	52 (29-92)	0,299*
Kreatinin (mg/dL)	1,24 (0,86-1,68)	1,38 (0,89-2,22)	0,292*
HbA1C (mmol/mol)	7,9 (6,84-8,95)	7,3 (6,5-8,7)	0,151*
Albumin (g/dL)	2,9 (2,6-3,85)	3,1 (2,47-3,6)	0,442*
Total Kolesterol (mg/dL)	202 (164,5-268)	235 (206-305)	0,005*
TG (mg/dL)	158,5 (110-259)	228 (165-312)	0,007*
HDL (mg/dL)	44 (33-57,5)	42 (35-55)	0,771*
LDL (mg/dL)	112 (92,5-176)	149,5 (114,75-197,5)	0,011*
VLDL (mg/dL)	28,5 (21-39,25)	43 (32-55)	0,001*
Albuminüri (g/gün)	4,20 (2,85-8,91)	4,10 (2,45-7,45)	0,792*
Proteinüri (g/gün)	7,40 (4,37-14,07)	7,00 (4,56-12,80)	0,519*
Hematürisi olan	11 (26,20)	33 (37,10)	0,069**

Ortanca (1-3. çeyrek), n(%)

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, **TG:** Trigliserit, **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein, **LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein, **VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

*: Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

DM tanılı hastalarda yapılan renal biyopsi sonucu diyabetik nefropati ve non-diyabetik renal hastalık grupları arasında biyopsi özelliklerinin karşılaştırılması Tablo

15'te sunuldu. Diyabetik nefropati grubunda intersitisyel fibrozis varlığı anlamlı olarak daha fazla(p=0,011), immunfloresan ile immünderpozit görülmesi anlamlı olarak (p<0,001) daha düşüktü. Ayrıca DN grubunda skleroze glomerul sayısı ve skleroze glomerul oranı daha yüksek tespit edildi (p=0,007; p=0,003).

Komplikasyon gelişimi, bazal membran kalınlık artışı, incelenen glomerül sayısında anlamlı fark gözlenmedi

Tablo 15: Renal Biyopsi Özellikleri Yönünden İki Grubun Karşılaştırılması

	Diyabetik Nefropati (n=37)	Non-diyabetik Renal Hastalık (n=94)	
İntersitisyel Fibrozis			
Yok	2 (5,4)	20 (21,3)	
Evre 1	20 (54,1)	56 (59,6)	0,011*
Evre 2-3	15 (40,5)****	18 (19,1)	
Bazal Membran Kalınlık Artışı Olanlar	20 (54,1)	42 (44,7)	0,333*
Amiloid İle Pozitif Boyananlar	0 (0)	9 (9,6)	0,060**
IF'de İmmünderpozit Görülenler	1 (2,7)	48 (51,1)	<0,001*
Glomerül Sayısı (ortanca)	14 (11-18,5)	13 (10-19)	0,76***
Skleroze Glomerül Sayısı (ortanca)	2 (1-4)	1 (0-2,25)	0,007***
Skleroze Glomerül Oranı (%)	13,3 (7,29-27,63)	7,6 (0-14,7)	0,003***

Ortanca (1-3. çeyrek), n(%)

IF: İmmünfloresan

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Fisher'ın Kesin Ki-kare Testi

***: Mann Whitney U Testi

****: Farkın kaynaklandığı grubu belirtmektedir.

Biyopsi endikasyonu açısından iki grup karşılaştırıldığında fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Biyopsi Endikasyonları Yönünden İki Grubun Karşılaştırılması

	Diyabetik Nefropati (n=37)	Non-diyabetik Renal Hastalık (n=94)	p
Biyopsi Nedeni			
Nefrotik Proteinüri	27 (64,30)	44 (49,40)	0,11*
Hematüri ve Proteinüri	8 (19,00)	19 (21,30)	0,34*
Akut Böbrek Yetmezliği	5 (11,90)	22 (22,50)	0,35*

*: Pearson Ki-kare Testi

Diyabetik nefropati riskini belirlemek için cinsiyet, yaş, diyabet tanı süresi, diyabetik retinopati, serum kreatinin ve proteinüri değişkenleri ile tek yönlü ve çok yönlü regresyon analizi yapıldı. Tek yönlü regresyon analiz sonucunda diyabet tanı süresi arttıkça diyabetik nefropati riskinin 1,17 kat arttığı ve diyabetik retinopatinin diyabetik nefropati riskini 6,19 kat arttırdığı tespit edildi ($p < 0,001$). Bu değişkenlerin tamamı ile kurulan modelde multivariate regresyon analizi yapıldı. Diyabet tanı süresinin artmasının 1,18 kat, diyabetik retinopatinin ise 5,41 kat diyabetik nefropati riskini arttırdığı belirlendi (Tablo 17).

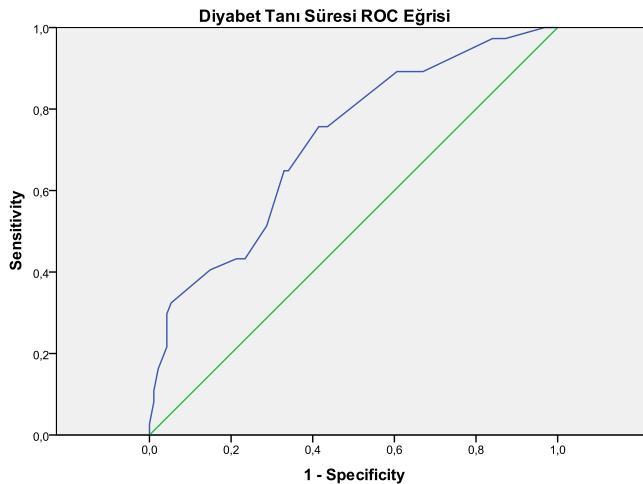
Tablo 17: Değişkenlerin Diyabetik Nefropati Riski İçin Regresyon Analizi

	Univariate Analiz		Multivariate Analiz	
	OR (CI)	p	OR (CI)	p
Cinsiyet (Kadın)				
Erkek	0,992 (0,462-2,128)	0,983	1,332 (0,534-3,321)	0,539
Yaş	0,993 (0,961-1,026)	0,665	0,949 (0,906-0,993)	0,024
Diyabet Tanı Süresi	1,173 (1,079-1,275)	<0,001	1,188 (1,064-1,326)	0,002
Diyabetik Retinopati	6,196 (2,648-14,499)	<0,001	5,417 (1,986-14,778)	0,001
Serum Kreatinin	0,912 (0,693-1,198)	0,507	0,827 (0,589-1,161)	0,272
Proteinüri	0,975 (0,922-1,031)	0,375	0,957 (0,882-1,039)	0,299
Constant			6,393	0,133

Odds Ratio (Confidence Interval)

Cox Snell R Square:0,228 Nagelkerke R Square: 0,328

Hastalık özellikleri, klinik ve laboratuvar ölçümlerin diyabetik nefropati varlığını tahmin etmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC analizi yapıldı. Diyabet tanı süresi 4,75 yıl ve daha yüksek değerlerin diyabetik nefropati olma durumunu %64,9 sensitivite ve %67 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,719 ($p < 0,001$; Güven Aralığı 0,623-0,815) olarak bulundu (Şekil 13).



Şekil 12.Diyabet Tanı Süresinin ROC Analizi

5.TARTIŞMA

Tip 2 diyabet ülkemizde ve dünyada önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan prevalansı yüksek bir hastalıktır. Son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebebidir[1]. Ancak tip 2 DM hastalarında da, toplumun kalanı gibi non-diyabetik renal hastalıklar görülebilmektedir ve sıklığın %3 ile %82 arasında değişebildiği gösterilmiştir [4]. Bu hastalarda renal biyopsi ile primer renal hastalıkların tanısı koyulabilir ve doğru tedavi ile progresyon yavaşlatılabilir.

Çalışmamızda tip 2 diyabet tanısı olan ve 2010-2022 yılları arasında renal biyopsi yapılmış 131 hastanın 94'ünde (%71,8) non-diyabetik renal hastalık gözlemlendi.Non-diyabetik renal hastalık grubunda diyabet tanı süresi daha kısa ($p<0,001$), diyabetik retinopati oranı daha düşük($p<0,001$), total kolesterol, LDL ve trigliserit değerleri daha yüksek(p değerleri sırasıyla; $p=0,005$; $p=0,011$; $p=0,007$) bulundu.

Diyabet hastalarında renal biyopsi endikasyonları net olarak belirlenmemiştir ve merkezler arasında farklılık göstermektedir. Çalışmamızda nefrotik düzeyde proteinüri en sık biyopsi endikasyonuydu($n=71$) ve bu hastaların 50'sinde diyabetik retinopati yoktu. Diğer endikasyonlar sıklık sırasına göre hematüri ve proteinürinin birlikte görülmesi ($n=27$), akut böbrek hasarı ($n=25$) ve izole hematüriydi($n=8$).

Diğer çalışmalarda;aktif idrar sedimenti, akut başlangıçlı nefrotik düzeyde proteinüri, akut böbrek hasarı, pozitif romatolojik veya immünfiksasyon testleri, diyabetik retinopati yokken veya diyabet süresi <5 yıl iken proteinüri görülmesigibi biyopsi endikasyonları vardı[4, 82].

Bermejo ve arkadaşları makalelerinde diyabetik hastalarda renal biyopsi için majör ve minör önerikriterlerinde bulunmuştur[83]. Majör öneriler; sistemik hastalık şüphesi, ABH, hematüri, DRP yokluğunda 5 yıldan kısa süredir olan diyabette

nefrotik sendrom veya nefrotik düzeyde proteinüri olmasıdır[83]. Minör öneriler; DRP yokluğunda mikroalbüminüri, proteinüride hızlı artış ve DM süresi 5 yıldan az olan hastalarda proteinüride artış olarak belirlenmiştir[83].

Fiorentino ve arkadaşlarının 48 çalışmayı incelediği meta-analizde(n=4876) diyabetik nefropati prevalansı %6,5-94 arasında, non-diyabetik renal hastalık prevalansı %3-82,9 arasında değişmekteydi [4]. Diyabetik ve non-diyabetik renal hastalığın patolojik özelliklerinin birlikte görüldüğü mikst form %4-45,5 oranında görüldü [4]. Liang ve arkadaşlarının meta-analizinde 1990-2012 arasında yayınlanan 26 çalışma ve toplam 2322 hasta incelendi ve %50,2 gibi yüksek bir oranda non-diyabetik renal hastalık görüldü [84]. Başka bir meta-analizde 1977-2019 arasında yayınlanan 40 çalışma ve 5302 hasta incelendi ve izole non-diyabetik renal hastalık %18,1, diyabetik nefropati ile birlikte NDRH %40,6 oranında tespit edildi [85].

Ülkemizde yapılan çalışmalardan; Heybeli ve arkadaşlarının 115'yı incelediği retrospektif çalışmada hastaların %40'ında non-diyabetik renal hastalık, %28.7'sinde diyabetik nefropati ve NDRH mikst formu tespit edildi [86]. Artan ve arkadaşları, 54 tip 2 diyabet hastasının renal patolojilerini retrospektif olarak incelediğinde 38 (%60,4) hastada NDRH görüldü [82]. Erdoğan ve arkadaşlarının 48 hastayı inceledikleri çalışmada hastaların %50'sinde NDRH görüldü[87].

2015 sonrası yapılan 15 retrospektif çalışma incelendiğinde (n=206-2813 arasında)izole NDRH oranları %27-68,7 arasında, DN ve NDRH'nin birlikte görüldüğü hasta oranı %3,2-37 arasında değişmekteydi[5, 7-10, 88-98]. Çalışmaların sonuçları Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: Farklı çalışmalarda renal biyopsi sonucuna göre NDRH sıklıkları

	Yıl	Ülke	Hasta Sayısı	İzole NDRH* %	NDRH + DN** %	İzole DN %
Mazzucco ve ark.[99]	2002	İtalya	393	42,1	22	35,9
Sharma ve ark.[90]	2013	ABD.	620	36	27	37
Li ve ark.[91]	2017	Çin	328	36,8	5,7	57,3
Tan ve ark.[7]	2017	Y.Zelanda	263	27	37	36
Liu ve ark.[94]	2018	Çin	773	59,7	8	32,3
Wang ve ark.[8]	2019	Çin	505	34,5	5,7	59,8

Bermejo ve ark.[10]	2020	İspanya	832	49,6	10,8	39,5
Kim ve ark.[5]	2020	G. Kore	2813	68,7	3,2	28,1
Eswarappa ve ark.[93]	2022	Hindistan	236	18,6	33	48,4
Zhang ve ark.[92]	2022	Çin	929	64,5	-	35,4

*NDRH: non-diyabetik renal hastalık , **DN: diyabetik nefropati

Çalışmamızda, NDRH grubunda sırayla en sık membranöz glomerulonefrit (%24,4), ikinci sıklıkta FSGS (%9,9), üçüncü olarak Ig A nefropatisi (%8,4) görüldü. Amiloidoz(n=9), membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) (n=7), minimal değişiklik hastalığı (MDH) (n=7), akut tübüler nekroz, Ig M nefropatisi, trombotik mikroangiopati, C3 glomerulonefrit, lupus nefriti, kronik tübülointersitisyel nefrit, kresentrik GN ve diffüz proliferatif GN diğer tanılardı.

TSN-GOLD(Turkish Society of Nephrology Primary Glomerulopathy Working Group)raporuna göre;2009-2022 arasında 3858 renal biyopsi sonucunda ülkemizde en sık görülen primer glomerulonefrit (GN) tanıları; Ig A nefropatisi, MN ve FSGS olarak bulundu[100].Yaşa göre sıklık değişmekteydi ve 65 yaş üzeri en sık görülen tanı membranöz nefropatiydi(%40,2)[100].Ortalama yaşın 56 olduğunu çalışmamızda membranöz nefropatinin diyabetik hastalarda da en sık primer GN olarak görülmesi toplum prevalansı ile uyumluydu. Diğer tanılar topluma göre daha az sıklıkta görüldü.

Artan ve arkadaşları NDRH grubunda(n=38) en sık tanılar sırası ile FSGS (%25,9), membranöz nefropati (%11,1) ve RPGN (%7,4) olarak tespit edildi [82]. Heybeli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; NDRH tespit edilen 79 hastadan 46'sında glomeruler, 19'unda tübülointersitisyel hastalık görüldü[86]. Tübülointersitisyel hastalıklar; diyabetik nefropati ve NDRH'nin birlikte görüldüğü grupta, izole NDRH grubuna göre anlamlı olarak daha sık görüldü(p=0.001)[86]. En sık patolojik tanılar sırasıyla; FSGS(%10,1), MN(%10,1) ve akut intersitisyel nefrit(%8,8)[86].

İspanya'dan Bermejo ve arkadaşlarının 832 tip 2 diyabet hastasının renal biyopsilerini incelediği çalışmada; %49,6 hastada NDRH ve %10,8 hastada DN ve NDRHbirlikte görüldü[10]. NDRH grubunda en sık görülen patolojik tanılar

sırasıyla; nefroanjioskleroz (n=87, %9.3), Ig A nefropatisi (n=44, %4,7) ve membranöz nefropati (n=43, %4.6) idi[10]. Sharma ve arkadaşları; 2011 yılında 620 tip 2 diyabetik hastanın renal biyopsi sonucunu inceledi ve hastaların %37'sinde diyabetik nefropati, %36'sında NDRH ve %27'sinde her ikisi birlikte görüldü[90]. İzole NDRH grubunda; FSGS %22, hipertansif nefroskleroz %18, ATN %17, Ig A nefropatisi %11, MN %8 ve pauci-immun GN %7 oranlarında gözlemlendi[90]. Diyabetik nefropati ve NDRH bulgularının birlikte görüldüğü grupta; ATN %43, hipertansif nefroskleroz %19, FSGS %13 ve Ig A nefropatisi %7 oranlarında görüldü[90].

Bizim çalışmamızda ise akut tübüler nekroz ve nefroanjioskleroz gibi tanıların bu iki çalışmadan(Sharma et al, Bermejo et al) daha düşük oranda tespit edilmesi; hasta grubumuzda ortalama ve ortanca kreatinin değerlerinin bu iki çalışmaya göre daha düşük olmasına bağlı olduğu düşünüldü [10, 90]. Sharma ve arkadaşlarının çalışmasında median kreatinin 2.5 mg/dl (1.6–4.4), Bermejo ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama kreatinin değeri 2.8 ± 2.2 idi[83, 90]. Bizim çalışmamızda ise median kreatinin 1,31 (0,89-2,08), ortalama kreatinin $1,80 \pm 1,51$ bulundu.

Farklı çalışmalarda tip 2 diyabetik hastalarda renal biyopsi sonuçlarında sık görülen NDRH etyolojileri Tablo 19'da belirtilmiştir.

Tablo 19: Farklı çalışmalarda non-diyabetik renal hastalık etyolojileri

	Yıl	Hasta Sayısı	En sık NDRH nedenleri ve oranları %		
Sharma ve ark.	2013	620	1. FSGS %22	2. Hipertansif nefroskleroz %18	3. ATN %17
Li ve ark.	2016	328	1. MN %33	2. IgAN %27	3. MDH %16
Liu ve ark.	2018	773	1. MN %33	2. IgAN %32	3. MPGN %7
Wang ve ark.	2019	302	1. MN %32	2. IgAN %22	3. MDH %17
Bermejo ve ark.	2020	832	1. Benign Nefroanjioskleroz %17	2. IgAN %8,7	3. MN %8,5
Kim ve ark.	2020	2813	1. IgAN %23	2. MN %14,5	3. FSGS %11
Zhang ve ark.	2022	929	1. MN %32	2. IgAN %31	3. Mezengio-proliferatif GN %6
Kendi çalışmamız	2022	131	1. MN %33	2. FSGS %13	3. IgAN %11

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz **IgAN:** Ig A nefropatisi **ATN:** akut tübüler nekroz **MN:** membranöz nefropati **MPGN:** membranoproliferatif GN **MDH:** minimal değişiklik hastalığı

Tong ve arkadaşlarının 1977-2019 yıllarındaki 40 çalışmayı değerlendirdiği literatür değerlendirmesinde hastaların %40.6'sında NDRH, %18.1'inde NDRH ve DN birlikteliği görüldü[85]. Asya, Afrika(özellikle Fas ve Tunus) ve Avrupa'da en sık izole NDRH membranöz nefropatiydi (%24.1, %15.1, %22.6)[85]. Kuzey Amerika ve Okyanusya'da FSGS en sık görülen izole NDRH sebebiydi(%22; %63.9)[85].

Çalışmamızda patolojik olarak diyabetik nefropati tespit edilen grupta diyabet süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu(median 6 yıl ve 3 yıl) ($p<0,001$). Diyabetik retinopatisi olan hastalarda retinopati olmayan hastalara göre diyabetik nefropati görülme oranı daha yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Tek yönlü regresyon analiz sonucunda diyabet tanı süresi arttıkça diyabetik nefropati riskinin 1,17 kat arttığı ve diyabetik retinopatinin diyabetik nefropati riskini 6,19 kat arttırdığı tespit edildi ($p<0,001$). Çok yönlü regresyon analizinde; diyabet tanı süresinin artmasının 1,18 kat, diyabetik retinopati varlığının ise 5,41 kat diyabetik nefropati riskini arttırdığı belirlendi. ROC analizinde diyabet tanı süresi 4,75 yıl ve daha yüksek değerlerin diyabetik nefropati olma durumunu %64,9 sensitivite ve %67 spesifite ile öngörebileceği belirlendi.

Diyabetik retinopatisi olan 16 hastada non-diyabetik renal hastalık tespit edilmiş ve diyabetik retinopatisi olmayan 17 hastada DN görülmüştür (Tablo 12). Diyabetik retinopati; diyabetik nefropati açısından yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olsa da diğer bulgularla birlikte değerlendirilmesi daha anlamlı sonuç verecektir.

Tablo 20: Diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati özellikleri

		Diyabetik Retinopati	
		YOK	VAR
Diyabetik Nefropati	YOK	79	16
	VAR	17	19

Heybeli ve arkadaşları; çok yönlü regresyon analizinde diyabetik retinopati yokluğu ve anormal hastalık kronolojisini (akut gelişen proteinüri veya akut böbrek hasarı) NDRH ile ilişkili buldu[86]. Artan ve arkadaşlarının %60,4 oranında NDRH

tespit ettiği çalışmada; DN tespit edilen hastalarda proteinüri anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.044$) ve tek değişkenli regresyon analizi diyabetik retinopati varlığının artmış DN riskiyle ilişkili olduğunu gösterdi($p=0.048$)[82]. Ülkemizde yapılan bu iki çalışma da, bizim çalışmamız gibi diyabetik retinopatinin diyabetik nefropati risk faktörlerinden olduğunu göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda diyabetik nefropati ve NDRH tespit edilen gruplar arasında proteinüri düzeyleri arasında fark gözlenmedi.

Sharma ve arkadaşları 620 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, çok yönlü regresyon analizi ile daha uzun diyabet süresinin DN ile ilişkili olduğunu ve eklenen her yılın NDRH riskini %5 düşürdüğünü gösterdi(odds ratio,0.95; 95% confidence interval, 0.91 to 0.98; $P=0.004$)[90].Bu çalışmadaki hastaların %85'inin diyabetik retinopati verisi olmadığı için retinopati ile diyabetik nefropati ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Bermejo ve arkadaşlarının 832 hastayla yaptığı çalışmada, NDRH için bağımsız risk faktörleri; mikrohematüri varlığı, ileri yaş ve diyabetik retinopati yokluğu olarak bulundu(p değerleri sırasıyla 0.033, <0.001 ve <0.001)[10]. Çalışmamızın aksine diyabet süresi NDRH riski ile ilişkili bulunmadı($p=0,086$)[10].Bizim çalışmamızda mikrohematüri ile NDRH varlığı arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Liu ve arkadaşları 2007-2016 arasında 773 diyabetik hastayı değerlendirdi. Bu çalışmada DN grubunda; diyabetik retinopati oranı (%79,2 DN grubu - %11,8 NDRH grubu)($p<0.001$) ve diyabet süresi (DN grubunda ortalama 120 ay, NDRH grubunda 36 ay) (<0.001) anlamlı olarak daha yüksekti [94].

Liang ve arkadaşlarının 1990-2012 arasında yayınlanan, 26 çalışmayı inceledikleri ($n=2322$)meta-analizde; diyabetik retinopati yokluğunun ve kısa diyabet süresinin non-diyabetik renal hastalığı predikte ettiği görüldü ($p=0.00001$, $p=0.00001$)[84].

Lee ve ark. 220 renal biyopsiyi inceledikleri çalışmada, hastaları hafif-orta düzey proteinüri ve ağır proteinüri gruplarına ayırdı. Ağır proteinüri grubunda DN ve NDRH grupları arasında diyabet süresi arasında anlamlı fark gözlenmedi ancak hafif-orta düzey proteinüri grubunda NDRH grubunda DM süresi anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0,003$)[9].

On beşi 2015 sonrasında yayınlanan 20 retrospektif çalışma ve 3 meta-analiz incelendi [4, 5, 7-10, 82, 84-90, 92-99, 101]. Diyabetik retinopati, bu çalışmalar içinde değerlendirmeye alındığı tüm çalışmalarda diyabetik nefropati gelişimi ile ilişkili bulundu[5, 7-9, 88, 91, 92, 95, 96]. Kısa diyabet süresi de çalışmamıza benzer şekilde birçok çalışmada NDRH ile ilişkiliydi[7, 8, 88, 90-92, 95, 96].

Çalışmamızda diyabetik nefropati grubunda total kolesterol, trigliserit, LDL ve VLDL düzeyleri istatistiki olarak daha düşük tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,005; p=0,011; p=0,007; p=0,001). Bu grupta anti-lipidemik ilaç kullanma oranı daha yüksekti (p=0,036). NDRH grubunda nefrotik sendrom oranının yüksek olmasına bağlı lipit değerlerinin yüksek olduğunu ve DN grubunda daha uzun diyabet süresine bağlı daha fazla oranda statin kullanımı ve daha iyi lipit kontrolü nedeniyle lipit değerlerinin daha düşük olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamıza benzer şekilde lipit düzeylerinin NDRH grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu çalışmalar vardı. Liu ve arkadaşlarının 773 hastanın verilerini retrospektif incelediği çalışmada vücut kitle indeksi, hemoglobin ve kolesterol değerleri NDRH grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştu (p değerleri sırasıyla p=0.001, <0.001, <0.001)[94]. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında (n=929) DN grubunda total kolesterol ve TG düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,01; p<0,01) [92].

Liang ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen meta-analizinde NDRH grubunda total kolesterol seviyesi daha düşükken; trigliserit ve vücut kitle indeksi daha yüksek bulunmuştu [84]. Total kolesterol seviyesinin NDRH grubunda daha düşük olması çalışmamızdan farklıydı.

Çalışmamızda DN grubunda, renal biyopsi öncesi RAS blokörü kullanma oranı anlamlı olarak daha yüksekti (ACEİ ve ARB için p değerleri sırasıyla 0,021; 0,047). Bunun diyabet süresinin daha uzun olmasına ve proteinürinin daha önceden mevcut olmasına bağlı olduğunu düşündük.

Çalışmamızda gruplar arasında; yaş, VKİ, HT varlığı ve kan basıncı değerleri, KAH veya SVO varlığı, sistolik KY varlığı, tGFH, kreatinin, HbA1C, serum albümin, proteinüri ve albüminüri düzeyleri ve hematüri varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

İncelediğimiz çalışmaların ikisinde HbA1C düzeyleri gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Yeni Zelanda'dan 263 renal biyopsinin incelendiği bir çalışmada izole NDRH grubunda ortalama HbA1C %7,3, izole DN grubunda %8,0 idi ($p<0,05$) [7]. Wang ve ark.'nın Çin'de yapılan, 505 renal biyopsiyi inceledikleri çalışmada HbA1C düzeyi diyabetik nefropati ve NDRH'nın birlikte görüldüğü grupta anlamlı olarak daha yüksekti (DN grubunda 7,4; NDRH grubunda 7,1; mikst grupta 8,7) ($p=0,002$) [8].

Bizim çalışmamızda anlamlı ilişki bulunmasa da DN grubunda proteinüri düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu çalışmalar vardı.

Sharma ve ark.(n=620) çalışmasında izole DN grubunda median proteinüri 5 gram/gün, izole NDRH grubunda 2,9 gram/gündü ($p<0,05$) [90]. Kim ve ark. (n=2813) çalışmasında DN grubunda ortalama proteinüri $6,1\pm 5,1$ g/gün; NDRH grubunda $4,6\pm 4,9$ g/gün olarak bulunmuştu ($p<0,001$)[5]. Zhang ve ark. (n=929) çalışmasında DN grubunda medyan proteinüri değeri 3,8 g/gün (2,12-6,15); NDRH grubunda 2,5 g/gün (1-4,92) olarak bulunmuştu ($p<0,001$)[92].

Hasta sayımızın az olması nedeniyle böyle bir farkın görülmediğini düşündük. Bu çalışmalarda proteinüri düzeyleri arasında anlamlı fark izole DN ve izole NDRH grupları arasında görülmüştü ve fark 2 g/günden daha azdı.

Yine bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamakla birlikte NDRH grubunda tGFH'nin anlamlı olarak daha yüksek, kreatinin değerinin daha düşük olduğu çalışmalar vardı[5, 7, 9, 91, 92, 95]. Bunun daha uzun diyabet süresi nedeniyle daha kötü renal fonksiyona bağlı olduğunu düşündük ancak böbrek fonksiyonlarıyla ilişkinin gösterilemediği birçok çalışma da vardı. Tamamı 2000 sonrası yayınlanan 20 retrospektif yayın ve 3 meta-analizde böbrek fonksiyonlarının NDRH grubunda daha kötü olduğuna dair bir bulgu yoktur ve bu çalışmaların çoğunluğunda DM süresinin uzunluğu, DN gelişimi ile ilişkilidir[4, 5, 7-10, 82, 84-90, 92-99, 101]. Bu durum, akut yükselmeler dışında, kreatinin yüksekliğinin de uzun diyabet süresi gibi diyabetik nefropati lehine olduğunu düşündürmektedir.

Zhang ve ark.(n=929), Kim ve ark. (n=2813) ve Li ve arkadaşlarının(n=328)retrospektif çalışmalarında sistolik kan basıncı değerleri diyabetik nefropati grubunda anlamlı olarak daha yüksekti[5, 91, 92]. DN ve NDRH gruplarında SKB ortalamalarını; Zhang ve ark. 182 ± 23 ve 161 ± 26 ($p<0,001$), Kim

ve ark. 140 ± 23 ve 130 ± 20 ($p < 0,001$) ve Li ve arkadaşları 146 ± 24 ve 130 ± 18 ($p < 0,001$) olarak buldu[5, 91, 92]. Zeng ve arkadaşları ve Wang ve arkadaşları ise biyopsi öncesi HT tanısı olmayan hastalarda NDRH görülme oranını daha yüksek buldu (p değerleri sırasıyla 0,008; $< 0,001$)[8, 95]. Çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri ve hipertansiyon varlığı ile NDRH arasında ilişki gözlenmedi ($p = 0,44$; $p = 0,79$; $p = 0,17$).

Çalışmamızda hematüri ile NDRH arasında ilişki gösterilmemişken ($p = 0,069$); Zhang ve arkadaşları ($n = 929$) DN grubunda %5,8 ve NDRH grubunda %24,2 oranında hematüri gördü ($p < 0,001$)[92]. Garcia-Martin ve arkadaşları ($n = 207$) ise DN grubunda %9,5, NDRH grubunda %53,1 oranında mikrohematüri tespit etti[96]. Hematüri ve NDRH ilişkisi birçok çalışmada gösterilemedi. Bizim çalışmamızda, DN tespit edilen 37 hastanın 9'unda TİT'te hematüri vardı. Bu nedenle diyabetik hastalarda, özellikle TİT'e göre hematüri düşünülerek renal biyopsi yapılması uygun bir endikasyon olmayabilir. İdrar sediment incelemesinde eritrosit silendirleri görülmesi gibi glomeruler hastalığa spesifik bulgular bu konuda daha yol gösterici olacaktır[102].

Çalışmamızda KAH ve SVO gibi diyabetin majör komplikasyonları ile DN arasında ilişki gösterilememiştir ($p = 0,55$; $p = 0,19$). Zhang ve ark. 929 hastayı değerlendirdikleri çalışmada KAH veya SVO bulunan hasta oranını; DN grubunda %30,7, NDRH grubunda %16,8 olarak bulmuştur ($p < 0,001$)[92]. Hasta sayımızın az olması ($n = 131$) ve bu komplikasyonların bir çok başka faktörle de ilişkili olması (HT, sigara, obezite, yaş, aile hikayesi vd.) nedeniyle bu farkın çalışmamızda gözlenmediğini düşünmekteyiz.

Biyopsi özellikleri değerlendirildiğinde çalışmamızda median 13 (10-19) glomerul incelenmişti. Biyopsilerin %83,2'sinde intersitisyel fibrozis, % 47,3'ünde bazal membran kalınlık artışı, %38,2'sinde IF ile immüno-depozit ve %6,9'unda amiloid ile pozitif boyanma görüldü. Median skleroze glomerul oranı %9,09 (0-20) olarak bulundu.

Diyabetik nefropati grubunda interstisyel fibrozis varlığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,011$). DN grubunda IF ile boyanma daha düşük, skleroze glomerul sayısı ve skleroze glomerul oranı daha yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,007$; $p = 0,003$).

IF ile boyanma olan grupta en sık; %58 oranında Ig G ve % 42 oranında C3 görüldü.

Mazzucco ve arkadaşlarının çalışmasında IF ile en sık Ig G, C3 ve Ig M boyanma paterni görüldü [99]. Artan ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama $21,48 \pm 10,63$ glomerül incelenmişti[82].

Toplam 131 hastadan 5'inde (%3,8) komplikasyon olarak hematom gelişti. Hiçbirinde invaziv girişim, cerrahi veya kan ürünleri replasmanı ihtiyacı olmadı ve tamamı takiple geriledi.

Fransa'da 2010-2018 arasında renal biyopsi yapılan 52 138 hastanın değerlendirildiği çalışmada %5 oranında (n=2765) majör kanama (kan transfüzyonu, anjiyografik girişim veya nefrektomi gereken) tespit edilmişti[103]. Bu çalışmada diyabetik hastalarda (n=11 448) komplikasyon oranı(%5) genel popülasyondan yüksek değildi[103].

Bir meta-analizde 8334 renal biyopsi incelendi ve biyopsi sonrası rutin görüntüleme ile hematom tespit edilme oranı %17, semptomatik hastalara yapılan ultrasonografilerde %5 oranında bulunmuştu[104]. Farklı bir meta-analizde ise 118 064 renal biyopsi incelenmişti ve %11 oranında hematom görülmüştü[105]. Merkezimizde tüm biyopsiler ultrasonografi eşliğinde girişimsel radyoloji tarafından yapılmıştı ve majör komplikasyon hiç gelişmemişken, hematom komplikasyonu da literatüre göre düşük orandaydı (%3,8). Komplikasyon gelişen hastalarda diyabet süresi median 13 yıl (12,5-14) iken, gelişmeyen hastalarda 4 yıl (2-7,5) bulundu ($p < 0,001$). Komplikasyon gelişen hasta sayısı az olduğu için (n=5) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızın eksik yönleri retrospektif olması ve hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmamız retrospektif olduğundan hematüri, TİT'e göre belirlenmiştir. İdrar sedimenti incelemesi yapılamamıştır. Birçok çalışmada patolojik olarak diyabetik nefropati ve non diyabetik renal hastalık özelliklerinin birlikte görüldüğü hasta grubu varken, bizim çalışmamızda patoloji sonuçlarında böyle bir grup tespit edilmedi. Çalışmamız retrospektif olduğu için hastaların biyopsi öncesi proteinüri değerlerine ulaşamadığından biyopsi öncesi proteinüri seyri hakkında bilgi edinilemedi.

6. SONUÇ

Tip 2 diyabet hastalarındarenal biyopsinin mantıklı kullanımı ile primer glomerulonefrit gibi diyabetten farklı tedaviye ihtiyaç duyulan hastalıkların tanısı doğru bir şekilde koyulabilir.

Çalışmamızda da hastaların yarıdan fazlası (%71,8) non-diyabetik renal hastalık tanısı almış olup çoğunluğu glomerulonefrittir.

En sık görülen non-diyabetik renal hastalık etyolojileri membranöz glomerulonefrit (%24,4), FSGS (%9,9) ve Ig A nefropatisiydi (%8,4) ve bu toplumumuzdaki prevalansa benzerdi.

Non-diyabetik renal hastalık grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede; diyabetik retinopati oranı daha düşük, diyabet süresi daha kısa ve lipit değerleri (t. Kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL) daha yüksek bulundu.

Hastalarda önceden bilinen hiperlipidemiye bağlı antilipidemik ilaç kullanımı olmaması ve proteinüriyle birlikte lipit değerlerinde yükselmenin de görülmesinin nefrotik sendrom açısından uyarıcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tek yönlü regresyon analizinde diyabet süresi arttıkça diyabetik nefropati riskinin 1,17 kat arttığı, diyabetik retinopatinin diyabetik nefropati riskini 6,19 kat arttırdığı tespit edildi ($p<0,001$). Çok yönlü regresyon analizinde; diyabet süresinin artmasının 1,18 kat, diyabetik retinopatinin ise 5,41 kat diyabetik nefropati riskini arttırdığı belirlendi.

Ciddi bir komplikasyon gelişmemekle birlikte %3,8 oranında hematoma görüldü. Görüntüleme eşliğinde yapılan renal biyopsinin komplikasyon oranı düşüktür ve riski artıran faktörlerin dikkate alınması bu oranı daha da düşürecektir.

Toplumda tip 2 diyabet prevalansı yüksektir ve bu hastalarda non-diyabetik renal hastalık bulunma riski de vardır. Proteinüri, böbrek fonksiyon bozukluğu veya idrar sediment anormallikleri bulunan tüm diyabetik hastaların diyabetik nefropati kabul edilmek yerine; hasta özellikleri göz önünde bulundurularak (retinopati yokluğu, kısa diyabet süresi) renal biyopsi yapılması non-diyabetik renal hastalıkların tespitini ve doğru tedavisini sağlayacaktır.

Çalışmamızda da %70'denfazla oranda non-diyabetik renal hastalık tespit edilmiştir ve bu Tip 2 diyabeti olan hastalarda renal biyopsinin önemini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;183:109119.
2. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>.
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(2):302-8. doi: 10.1681/asn.2012070718.
4. Fiorentino M, Bolognani D, Tesar V, Pisano A, Biesen WV, Tripepi G, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;32(1):97-110. doi: 10.1093/ndt/gfw070.
5. Kim K, Lee SH, Lee SW, Lee JP, Chin HJ. Current findings of kidney biopsy including nephropathy associated with hypertension and diabetes mellitus in Korea. *The Korean journal of internal medicine*. 2020;35(5):1173-87. Epub 2020/08/14. doi: 10.3904/kjim.2020.195. PubMed PMID: 32784355; PubMed Central PMCID: PMC7487301.
6. Wang Y, Zhou T, Zhang Q, Fei Y, Li Z, Li S, et al. Poor Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. *Kidney & blood pressure research*. 2020;45(3):378-90. Epub 2020/03/27. doi: 10.1159/000505919. PubMed PMID: 32209792.
7. Tan J, Zwi LJ, Collins JF, Marshall MR, Cundy T. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ open diabetes research & care*. 2017;5(1):e000412. Epub 2017/09/08. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000412. PubMed PMID: 28878938; PubMed Central PMCID: PMC5574462.
8. Wang J, Han Q, Zhao L, Zhang J, Wang Y, Wu Y, et al. Identification of clinical predictors of diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease in Chinese patients with type 2 diabetes, with reference to disease course and outcome. *Acta Diabetologica*. 2019;56(8):939-46.
9. Lee YH, Kim KP, Kim YG, Moon JY, Jung SW, Park E, et al. Clinicopathological features of diabetic and nondiabetic renal diseases in type 2 diabetic patients with nephrotic-range proteinuria. *Medicine*. 2017;96(36):e8047. Epub 2017/09/09. doi: 10.1097/md.0000000000008047. PubMed PMID: 28885376; PubMed Central PMCID: PMC6392986.
10. Bermejo S, González E, López-Revuelta K, Ibernón M, López D, Martín-Gómez A, et al. Risk factors for non-diabetic renal disease in diabetic patients. *Clinical Kidney Journal*. 2020;13(3):380-8. doi: 10.1093/ckj/sfz177.
11. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *Jama*. 2016;316(6):602-10. Epub 2016/08/18. doi: 10.1001/jama.2016.10924. PubMed PMID: 27532915; PubMed Central PMCID: PMC5444809.

12. Derneği TEvM. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2020 2020.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag 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.
14. Kurumu THS. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. In: Kurumu THS, editor.: T.C. Sağlık Bakanlığı.
15. Care D. Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45:S17.
16. Kumar V, Abbas AK, Aster J. Robbins basic pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.
17. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9467):1333-46. Epub 2005/04/13. doi: 10.1016/s0140-6736(05)61032-x. PubMed PMID: 15823385.
18. Poitout V, Robertson RP. Minireview: secondary β -cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002;143(2):339-42.
19. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6. Epub 2006/12/15. doi: 10.1038/nature05482. PubMed PMID: 17167471.
20. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;48(5):643.
21. Hammes HP, Lin J, Renner O, Shani M, Lundqvist A, Betsholtz C, et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2002;51(10):3107-12. Epub 2002/09/28. doi: 10.2337/diabetes.51.10.3107. PubMed PMID: 12351455.
22. Roy S, Ha J, Trudeau K, Beglova E. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. *Current eye research*. 2010;35(12):1045-56. Epub 2010/10/12. doi: 10.3109/02713683.2010.514659. PubMed PMID: 20929292.
23. Kohner EM, Dollery CT. The rate of formation and disappearance of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1970;90:369-74. Epub 1970/01/01. PubMed PMID: 5283414.
24. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nature medicine*. 1999;5(12):1390-5. Epub 1999/12/02. doi: 10.1038/70963. PubMed PMID: 10581081.
25. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1998;116(7):874-86. Epub 1998/07/31. doi: 10.1001/archophth.116.7.874. PubMed PMID: 9682700.
26. Sharp PS, Fallon TJ, Brazier OJ, Sandler L, Joplin GF, Kohner EM. Long-term follow-up of patients who underwent yttrium-90 pituitary implantation for treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 1987;30(4):199-207. Epub 1987/04/01. doi: 10.1007/bf00270416. PubMed PMID: 2439401.
27. Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D. VEGF localisation in diabetic retinopathy. *The British journal of ophthalmology*. 1998;82(5):561-8. Epub 1998/08/26. doi: 10.1136/bjo.82.5.561. PubMed PMID: 9713066; PubMed Central PMCID: PMC1722605.
28. Katsura Y, Okano T, Noritake M, Kosano H, Nishigori H, Kado S, et al. Hepatocyte growth factor in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy and other retinal disorders. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1759-63. Epub 1998/10/17. doi: 10.2337/diacare.21.10.1759. PubMed PMID: 9773744.
29. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a Retinal Angiogenic Factor in Proliferative Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(8):782-92. doi: 10.1056/NEJMoa041773. PubMed PMID: 16120858.

30. Aiello LP. Angiogenic Pathways in Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(8):839-41. doi: 10.1056/NEJMe058142. PubMed PMID: 16120866.
31. Katsura Y, Okano T, Matsuno K, Osako M, Kure M, Watanabe T, et al. Erythropoietin Is Highly Elevated in Vitreous Fluid of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2252-4. doi: 10.2337/diacare.28.9.2252.
32. Campochiaro PA, Peters KG. Targeting Tie2 for Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Current diabetes reports*. 2016;16(12):126. Epub 2016/10/26. doi: 10.1007/s11892-016-0816-5. PubMed PMID: 27778249.
33. Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L. Basic Fibroblast Growth Factor Levels in the Vitreous of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1990;108(6):869-72. doi: 10.1001/archopht.1990.01070080113046.
34. Frank RN. Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(1):48-58. doi: 10.1056/NEJMra021678. PubMed PMID: 14702427.
35. Ruberte J, Ayuso E, Navarro M, Carretero A, Nacher V, Haurigot V, et al. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(8):1149-57. Epub 2004/04/16. doi: 10.1172/jci19478. PubMed PMID: 15085194; PubMed Central PMCID: PMC385397.
36. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86. Epub 1993/09/30. doi: 10.1056/nejm199309303291401. PubMed PMID: 8366922.
37. Richard Johnson JF, Jurgen Floege, Marcello Tonelli. *Comprehensive Clinical Nephrology*: Elsevier; 2018 2018. 1334 p.
38. Wylde MLR, Morton RL, Aouad L, Magliano D, Polkinghorne KR, Chadban S. The impact of comorbid chronic kidney disease and diabetes on health-related quality-of-life: a 12-year community cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2021;36(6):1048-56. Epub 2020/03/15. doi: 10.1093/ndt/gfaa031. PubMed PMID: 32170940.
39. Nichols GA, Ustyugova A, Déruaz-Luyet A, O'Keefe-Rosetti M, Brodovicz KG. Health Care Costs by Type of Expenditure across eGFR Stages among Patients with and without Diabetes, Cardiovascular Disease, and Heart Failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(7):1594-601. Epub 2020/06/04. doi: 10.1681/asn.2019121308. PubMed PMID: 32487562; PubMed Central PMCID: PMC7350988.
40. Alan S, Chertow GM, Luyckx V, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. *Brenner and Rector's The Kidney E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
41. Osterby R. Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. *Acta Med Scand Suppl*. 1974;574:3-82.
42. Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE, Mauer SM. Cell and matrix components of the glomerular mesangium in type I diabetes. *Diabetes*. 1992;41(6):679-84.
43. Drummond K, Mauer M, Group IDNS. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(5):1580-7.
44. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland D, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *The Journal of clinical investigation*. 1984;74(4):1143-55.
45. Caramori ML, Kim Y, Huang C, Fish AJ, Rich SS, Miller ME, et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):506-13.

46. Katz A, Caramori MLA, Sisson-Ross S, Groppoli T, Basgen JM, Mauer M. An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients. *Kidney international*. 2002;61(6):2058-65.
47. Najafian B, Crosson JT, Kim Y, Mauer M. Glomerulotubular Junction Abnormalities Are Associated with Proteinuria in Type 1 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(4 suppl 2):S53-S60. doi: 10.1681/asn.2005121342.
48. Saito Y, Kida H, Takeda S-c, Yoshimura M, Yokoyama H, Koshino Y, et al. Mesangiolytic in diabetic glomeruli: its role in the formation of nodular lesions. *Kidney international*. 1988;34(3):389-96.
49. Zhu D, Kim Y, Steffes MW, Groppoli TJ, Butkowski RJ, Mauer SM. Glomerular distribution of type IV collagen in diabetes by high resolution quantitative immunocytochemistry. *Kidney international*. 1994;45(2):425-33.
50. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE, Mauer SM. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. *Kidney international*. 1991;40(1):107-14.
51. Hørlyck A, Gundersen H, Østerby R. The cortical distribution pattern of diabetic glomerulopathy. *Diabetologia*. 1986;29(3):146-50.
52. Toyoda M, Najafian B, Kim Y, Caramori ML, Mauer M. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2007;56(8):2155-60.
53. Mauer SM, Miller K, Goetz FC, Barbosa J, Simmons RL, Najarian JS, et al. Immunopathology of renal extracellular membranes in kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1976;25(8):709-12.
54. Dalla Vestra M, Masiero A, Roiter AM, Saller A, Crepaldi G, Fioretto P. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(4):1031-5.
55. Langham R, Kelly D, Cox A, Thomson N, Holthöfer H, Zaoui P, et al. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia*. 2002;45(11):1572-6.
56. Toyoda M, Suzuki D, Umezono T, Uehara G, Maruyama M, Honma M, et al. Expression of human nephrin mRNA in diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(2):380-5.
57. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S, Abbate M, Ruggenenti P, Kalluri R, et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy. *Kidney international*. 2004;65(6):2193-200.
58. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(4):556-63. Epub 2010/02/20. doi: 10.1681/asn.2010010010. PubMed PMID: 20167701.
59. Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *American journal of physiology Renal physiology*. 2017;312(4):F716-f31. Epub 2016/08/26. doi: 10.1152/ajprenal.00314.2016. PubMed PMID: 27558558; PubMed Central PMCID: PMC6109808.
60. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(4):1023-39. Epub 2017/02/02. doi: 10.1681/asn.2016060666. PubMed PMID: 28143897; PubMed Central PMCID: PMC6109808.
61. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH, editors. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Seminars in nephrology*; 1997.

62. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(6):2333-40.
63. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2005;83(11):876-86. Epub 2005/09/01. doi: 10.1007/s00109-005-0688-7. PubMed PMID: 16133426.
64. Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2020;16(4):206-22. Epub 2020/01/17. doi: 10.1038/s41581-019-0234-4. PubMed PMID: 31942046.
65. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Hojs N. Markers of Inflammation and Oxidative Stress in the Development and Progression of Renal Disease in Diabetic Patients. *Nephron*. 2016;133(3):159-62. Epub 2016/06/28. doi: 10.1159/000447434. PubMed PMID: 27344598.
66. Nguyen D, Ping F, Mu W, Hill P, Atkins RC, Chadban SJ. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2006;11(3):226-31. Epub 2006/06/08. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00576.x. PubMed PMID: 16756636.
67. Tesch GH. Macrophages and diabetic nephropathy. *Seminars in nephrology*. 2010;30(3):290-301. Epub 2010/07/14. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.03.007. PubMed PMID: 20620673.
68. Shahzad K, Bock F, Dong W, Wang H, Kopf S, Kohli S, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. *Kidney international*. 2015;87(1):74-84.
69. Tang SC, Chan LY, Leung JC, Cheng AS, Chan KW, Lan HY, et al. Bradykinin and high glucose promote renal tubular inflammation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(3):698-710.
70. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Movahedi Naini S, Wang N, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(9):4023-35. Epub 2013/08/28. doi: 10.1172/jci45361. PubMed PMID: 23979159; PubMed Central PMCID: PMC3755983.
71. Awad AS, You H, Gao T, Cooper TK, Nedospasov SA, Vacher J, et al. Macrophage-derived tumor necrosis factor- α mediates diabetic renal injury. *Kidney Int*. 2015;88(4):722-33. Epub 2015/06/11. doi: 10.1038/ki.2015.162. PubMed PMID: 26061548; PubMed Central PMCID: PMC4589442.
72. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clinical science*. 2013;124(3):139-52.
73. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-De La Cruz MC, Hong SW, Isono M, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(14):8015-20. Epub 2000/06/22. doi: 10.1073/pnas.120055097. PubMed PMID: 10859350; PubMed Central PMCID: PMC16662.
74. Border WA, Brees D, Noble NA. Transforming growth factor-beta and extracellular matrix deposition in the kidney. *Contributions to nephrology*. 1994;107:140-5. Epub 1994/01/01. doi: 10.1159/000422972. PubMed PMID: 8004960.
75. Cooper ME, Vranes D, Youssef S, Stacker SA, Cox AJ, Rizkalla B, et al. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. *Diabetes*. 1999;48(11):2229-39. Epub 1999/10/27. doi: 10.2337/diabetes.48.11.2229. PubMed PMID: 10535459.
76. Nakagawa T, Sato W, Kosugi T, Johnson RJ. Uncoupling of VEGF with endothelial NO as a potential mechanism for abnormal angiogenesis in the diabetic nephropathy. *Journal of diabetes research*. 2013;2013:184539. Epub 2014/01/05. doi: 10.1155/2013/184539. PubMed PMID: 24386643; PubMed Central PMCID: PMC3872226.

77. Gnudi L. Angiopoietins and diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2016;59(8):1616-20. Epub 2016/05/22. doi: 10.1007/s00125-016-3995-3. PubMed PMID: 27207083; PubMed Central PMCID: PMC4930459.
78. An Y, Xu F, Le W, Ge Y, Zhou M, Chen H, et al. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(2):257-66. Epub 2014/07/27. doi: 10.1093/ndt/gfu250. PubMed PMID: 25063425.
79. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25. Epub 2005/05/28. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615. PubMed PMID: 15919781.
80. Bonventre JV. Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes? *Seminars in nephrology*. 2012;32(5):452-62. Epub 2012/10/16. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.07.008. PubMed PMID: 23062986; PubMed Central PMCID: PMC3595316.
81. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Comprehensive Physiology*. 2011;1(3):1175-232. Epub 2011/07/01. doi: 10.1002/cphy.c100049. PubMed PMID: 23733640; PubMed Central PMCID: PMC36029262.
82. Artan AS, Gürsu M, Çoban G, Elçioğlu ÖC, Kazancıoğlu R. Renal Biopsy in Patients with Diabetes: Indications, Results, and Clinical Predictors of Diabetic Kidney Disease. *Turkish journal of nephrology (Online)*. 2021;30(1):2-8.
83. Bermejo S, García-Carro C, Soler MJ. Diabetes and renal disease-should we biopsy? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2021;36(8):1384-6. Epub 2019/12/29. doi: 10.1093/ndt/gfz248. PubMed PMID: 31883322.
84. Liang S, Zhang X-G, Cai G-Y, Zhu H-Y, Zhou J-H, Wu J, et al. Identifying parameters to distinguish non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(5):e64184.
85. Tong X, Yu Q, Ankawi G, Pang B, Yang B, Yang H. Insights into the role of renal biopsy in patients with T2DM: a literature review of global renal biopsy results. *Diabetes Therapy*. 2020;11(9):1983-99.
86. Heybeli C, Oktan MA, Arda HU, Yildiz S, Unlu M, Demir T, et al. Predictors and histopathological characteristics of non-diabetic renal disorders in diabetes: a look from the tubulointerstitial point of view. *Internal Medicine Journal*. 2019;49(12):1524-33.
87. Erdogmus S, Kiremitci S, Celebi ZK, Akturk S, Duman N, Ates K, et al. Non-diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients: prevalence, clinical predictors and outcomes. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2017;42(5):886-93.
88. Imtiaz S, Salman B, Nasir K, Drohliya MF, Ahmad A. Clinical variables differentiating diabetic from nondiabetic kidney disease in patients with diabetes: A single-center study. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(2):307.
89. Jiang S, Fang J, Yu T, Liu L, Zou G, Gao H, et al. Novel model predicts diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *American journal of nephrology*. 2020;51(2):130-8.
90. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, et al. The Modern Spectrum of Renal Biopsy Findings in Patients with Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(10):1718-24. doi: 10.2215/cjn.02510213.
91. Li L, Zhang X, Li Z, Zhang R, Guo R, Yin Q, et al. Renal pathological implications in type 2 diabetes mellitus patients with renal involvement. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31(1):114-21.
92. Zhang W, Liu X, Dong Z, Wang Q, Pei Z, Chen Y, et al. New Diagnostic Model for the Differentiation of Diabetic Nephropathy From Non-Diabetic Nephropathy in Chinese Patients. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:913021. Epub 2022/07/19. doi:

- 10.3389/fendo.2022.913021. PubMed PMID: 35846333; PubMed Central PMCID: PMC9279696.
93. Eswarappa M, Suryadevara S, R R, K BM, K CG, Tyagi P, et al. Non-diabetic Kidney Disease in Diabetic Population: A Single-Center Study From South India. *Cureus*. 2022;14(4):e23899. Epub 2022/05/10. doi: 10.7759/cureus.23899. PubMed PMID: 35530914; PubMed Central PMCID: PMC9077023.
94. Liu XM, Dong ZY, Zhang WG, Liu MY, Zhou JH, Wang Q, et al. Validation of the 2007 kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guideline for the diagnosis of diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease in Chinese patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;147:81-6. Epub 2018/11/26. doi: 10.1016/j.diabres.2018.11.008. PubMed PMID: 30472256.
95. Zeng Y-q, Yang Y-x, Guan C-j, Guo Z-w, Li B, Yu H-y, et al. Clinical predictors for nondiabetic kidney diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study from 2017 to 2021. *BMC Endocrine Disorders*. 2022;22(1):1-9.
96. García-Martín F, Monte EG, Martínez EH, Bosch TB, Jiménez NEB, Terente MP. When to perform renal biopsy in patients with type 2 diabetes mellitus? Predictive model of non-diabetic renal disease. *Nefrología (English Edition)*. 2020;40(2):180-9.
97. Liu S, Guo Q, Han H, Cui P, Liu X, Miao L, et al. Clinicopathological characteristics of non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus in a northeastern Chinese medical center: a retrospective analysis of 273 cases. *International urology and nephrology*. 2016;48(10):1691-8.
98. Dong Z, Wang Y, Qiu Q, Zhang X, Zhang L, Wu J, et al. Clinical predictors differentiating non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in a large population of type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2016;121:112-8.
99. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Bernardi M, Leutner M, Boldorini R, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(4):713-20.
100. Gül CB, Küçük M, Öztürk S, Demir E, Eren N, Şumnu A, et al. Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. *International urology and nephrology*. 2022;54(9):2285-94. Epub 2022/02/03. doi: 10.1007/s11255-022-03123-6. PubMed PMID: 35107695.
101. Li L, Zhang X, Li Z, Zhang R, Guo R, Yin Q, et al. Renal pathological implications in type 2 diabetes mellitus patients with renal involvement. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31(1):114-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.024>.
102. Dong Z-y, Wang Y-d, Qiu Q, Hou K, Zhang L, Wu J, et al. Dysmorphic erythrocytes are superior to hematuria for indicating non-diabetic renal disease in type 2 diabetics. *Journal of diabetes investigation*. 2016;7(1):115-20. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12371>.
103. Halimi J-M, Gatault P, Longuet H, Barbet C, Bisson A, Sautenet B, et al. Major Bleeding and Risk of Death after Percutaneous Native Kidney Biopsies. A French Nationwide Cohort Study. 2020;15(11):1587-94. doi: 10.2215/cjn.14721219.
104. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases*. 2012;60(1):62-73.
105. Poggio ED, McClelland RL, Blank KN, Hansen S, Bansal S, Bombardieri AS, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;15(11):1595-602. doi: 10.2215/cjn.04710420.