T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA GLOMERÜLER HİPERFİLTRASYONUN RENAL PROGRESYON, MORTALİTE VE MORBİDİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. İlayda Güncel Ayten

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Taner Baştürk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL,2023

TEŞEKKÜRLER

Asistanlığım ve tez süresince bilgi ve tecrübesiyle her aşamada yardım eden, klinik deneyimlerinden, bilgisinden faydalandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Taner Baştürk'e

İç Hastalıkları kliniğinde başladığım ilk günden beri her ihtiyacım olduğunda yol gösteren, mesleki ve hayat tecrübelerinden faydalandığım için kendimi çok şanslı saydığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Yüksel Altuntaş'a,

Desteğini her zaman gösteren, şefkatini üzerimizden eksik etmeyen kliniğimiz idari sorumlusu sayın Uzm. Dr. Çiğdem Yazıcı Ersoy'a ve kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Abdulkadir Ünsal'a,

Genel dahiliye nosyonu kazanmamda büyük emeği olan değerli hocam sayın Uzm. Dr. Fatih Borlu'ya,

Uzmanlık eğitimime tecrübeleri ve bilgileriyle katkıda bulunan kliniğimiz değerli hekimleri sayın Başasistan Uzm. Dr. Ayda Damar'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Aslıhan Çalım'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Mehmet Yavuz Gürler'e,

Asistanlık dönemim boyunca üzerimde sayısız emeği olan bana mesleğimi sevdiren hocalarım sayın Prof. Dr. Canan Alkım'a, sayın Prof. Dr. Hüseyin Alkım'a, sayın Prof. Dr. Elbis Ahbap'a, sayın Doç. Dr. İlker Şen'e, sayın Doç. Dr. Mustafa Sevinç'e, sayın Doç. Dr. Tamer Sakacı'ya, sayın Doç. Dr. Rümeysa Selvinaz Erol'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. M. Masum Canat'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Esra Çil Şen'e,

Klinik tecrübe ve bilgilerinden her daim yararlandığım sayın Uzm. Dr. Emrah E. Mazı'ya, sayın Uzm. Dr. Tarık Onur Tiryaki'ye,

Asistanlığım süresi boyunca her zorlukla birlikte mücadele ettiğim, asistanlık sürecimin en güzel anılarını paylaştığım yollarımızın hiçbir zaman ayrılmayacağına inandığım, çok kıymetli eş kıdemlerim Dr. Hakan Kaygusuz, Dr. Gizem Leyla Kokoğlu, Dr. Zeynep Saraç, Dr. Gizem Oral, Dr. Fatma Tozyılmaz, Dr. Efe Kaan Ülker'e, Dr. Çağatay Taşkın'a,

Son olarak her zaman destekçim, her anımda benimle olan hayat arkadaşım sevgili eşim Dr. Ali Ayten'e, ve çocukları olduğum için çok şanslı hissettiğim, beni emek emek

bugünlere getiren, sevgi ve desteklerini hiç eksik etmeyen sevgili annem ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İlayda Güncel Ayten

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. DİYABETES MELLİTUS **3**
2.2. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI **5**
2.2.1. Giriş ve Tanım **5**
2.2.2. Epidemiyoloji **6**
2.2.3. Evreleme **6**
2.2.4. Diyabetik Böbrek Hastalığının Tedavisi **7**
2.3. GLOMERÜLER HEMODİNAMİ **11**
2.3.1. Renal kan akımı otoregülasyonu **12**
2.3.2. Hormonal Regülasyon **12**
2.4. GLOMERÜLER HİPERFİLTRASYON **14**
2.4.1. Fizyolojik Durumlar **15**
2.4.2. Adaptif Maldaptif Durumlar **15**
2.4.3. Patolojik Durumlar **16**
3. GEREÇ VE YÖNTEM **18**
4. BULGULAR **22**
5. TARTIŞMA **36**
6. SONUÇ **42**
KAYNAKÇA **43**

KISALTMALAR

ACEİ: Anjiyoversin converting enzim inhibitörü

ADA: American Diabetes Association

AKO: Albumin Kreatinin Oranı

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü

DM: Diyabetes Mellitus

DBH: Diyabetik Böbrek Hastalığı

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate

GBM: Glomerüler Bazal Membran

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HD: Hemodiyaliz

HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hasarı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MDRD: Modification of Diet and Renal Disease

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PD: Periton Diyalizi

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron sistemi

RHF: Renal Hiperfiltrasyon

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SGLT: Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2

SVO: Serebro Vasküler Olay

TEMD: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TGF: Tübüloglomerüler Feedback

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetes Mellitus tanı kriterleri…..…….....4

Tablo 2. Hastaların demografik ve genel bilgileri……...……. 22

Tablo 3. Hiperfiltrasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve genel…….. bilgileri…….……..23

Tablo 4. Hastaların başlangıç ve takip süresindeki HbA1c değerleri……..……23

Tablo 5. Hiperfiltrasyonu olan ve olmayan hastaların başlangıçta ve takipteki laboratuvar değerleri……..24

Tablo 6. Hiperfiltrasyon olan ve olmayan grupta başlangıç ve son ölçülen GFH değerlerine göre GFH'deki azalma miktarı…….……..…….....25

Tablo 7. GFH düşüş hızına etki eden faktörler……...26

Tablo 8. GFH düşüş hızını belirleyen faktörler çok değişkenli Lineer Regresyon Analizi……..26

Tablo 9. Sonlanım noktalarına ulaşan hasta sayısı……..……..27

Tablo 10. Primer sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastalarda demografik ve genel özellikler…… ..27

Tablo 11. Primer sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastaların başlangıçta ve takipteki laboratuvar değerleri……...28

Tablo 12. Primer sonlanım risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon Analizi.....29

Tablo 13. Primer Sonlanım risk faktörleri çok değişkenli Cox Regresyon Analizi…29

Tablo 14. GFH değerlerine göre Primer Sonlanımsız sağkalım karşılaştırması…….30

Tablo 15. Sekonder sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastalarda demografik ve genel özellikler…… ……...31

Tablo 16. Sekonder sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastaların başlangıç ve takip süresindeki HbA1c değerleri…….32

Tablo 17. Sekonder sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastaların başlangıçta ve takipteki laboratuvar değerleri…….33

Tablo 18. Sekonder Sonlanım risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon Analizi ……34

Tablo 19. Sekonder Sonlanım risk faktörleri çok değişkenli Cox Regresyon Analizi…….34

Tablo 20. GFH değerlerine göre Sekonder Sonlanımsız sağkalım karşılaştırması…..35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Diyabetik Nefropatiye yol açan faktörler…….7

Şekil 2. SGLT2 inhibitörlerinin etki mekanizması……9

Şekil 3 SGLT2 inhibitörleri ve RAAS blokörlerinin glomerüler basınç ve tek nefron filtrasyonuna etkisi……..……10

Şekil 4. Glomerül yapısı ve renal kan akımına etki eden faktörler……...14

Şekil 5. Glomerüler Hiperfiltrasyonun izlendiği durumlar……...16

Şekil 6. GFH ≥120 ve GFH<120 olan grupların takiplerinde GFH düşüş hızı grafiği…….25

Şekil 7. RHF olan ve olmayan grupta primer sonlanımsız sağkalım grafiği....30

Şekil 8. GFH alt gruplarına göre primer sonlanımsız sağkalım grafiği…..…...30

Şekil 9. RHF olan ve olmayan grupta sekonder sonlanımsız sağkalım grafiği…….35

Şekil 10. GFH alt gruplarına göre sekonder sonlanımsız sağkalım grafiği…..…35

ÖZET

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA GLOMERÜLER HİPERFİLTRASYONUN RENAL PROGRESYON, MORTALİTE VE MORBİDİTE İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Çalışmamızda Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda glomerüler hiperfiltrasyonun renal progresyon, mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerini ve buna etki eden faktörleri incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hastanemiz Nefroloji ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalar alınmıştır. Hastalara ait veriler hastane elektronik kayıt sistemi taranarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Buna göre uygun hastalar değerlendirilip yaş, cinsiyet, VKİ, Ek Hastalık, DM süresi açısından 1:1 eşleştirilerek aynı hasta sayısına sahip n=51'er tane iki grup oluşturulmuştur. Hastalar MDRD formülüne göre eGFR hesaplanarak glomerüler hiperfiltrasyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Primer sonlanım noktası olarak kreatininde 2 kat artış, ve/veya SDBY gelişimi (eGFR<15 ml/dk/1,73m2) kabul edilmiştir. Primer sonlanım noktasına n=11 hasta ulaşmıştır. Sekonder sonlanım noktası ise; RRT tedavisi (diyaliz ya da böbrek transplantasyonu) başlanması ve/veya ölüm gelişmesi olarak kabul edilmiştir. Sekonder sonlanım noktasına n=23 hasta ulaşmıştır. Hasta grupları glomerüler hiperfiltrasyona etkili faktörler, renal prognoz yönünden incelenmiştir.

Bulgular: Glomerüler Hiperfiltrasyon olan grupta hem başlangıç ve son ürik asit düzeyleri düşük (p=0,028 ve p=0,018), hem de takip boyunca HbA1c ortalamaları yüksek saptandı (p<0,001). Primer sonlanım yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) ancak GFH düşüşü Glomerüler Hiperfiltrasyon grubunda daha yüksek bulundu (p<0,001). Bu düşüşe etki eden faktörler incelendiğinde hastalara sadece başlangıçta bakılan HbA1c değeri anlamlı saptandı (r=0,315 p<0,001). Sekonder sonlanım yönünden gruplar arasında istatiksel fark saptanmadı (p>0,05). Primer sonlanım için İKH varlığı (p=0,023 HR 4,321 %95 CI 1,228 15,200), son Ürik asit (p=0,003 HR 2,062 %95 CI 1,285 3,308) ve Albumnüri (p=0,043 HR 1,002 %95 CI 1,000 1,004) risk faktörleri olarak saptandı. Sekonder sonlanım için İKH varlığı (p=0,023 HR 2,688 %95 CI 1,147 6,299), PAH varlığı (p=0,001 HR 7,796 %95 CI 2,273 26,734), DM süresi (p= 0,028 HR 1,075 %95 CI 1,008 1,147), son Ürik asit (p=0,031 HR 1,270 %95 CI 0,564

2,944) ve Albuminüri (p=0,001 HR 1,001 %95 CI 1,000 1,002) risk faktörleri olarak saptandı.

Sonuç: Glomerüler Hiperfiltrasyon, sonlanım noktalarına ulaşım açısından etkili bulunmasa da GFH düşüş hızına etkili bir faktör olarak saptanmış olup dolayısıyla renal prognozu öngörmede anlamlı bir parametre olabilir.

Anahtar kelimeler: Glomerüler Hiperfiltrasyon, Son Dönem Böbrek Yetmezliği, Kreatinin 2 kat artış, Mortalite

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF GLOMERULAR HYPERFILTRATION WITH RENAL PROGRESSION, MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Aim : Our study aimed to examine the effects of glomerular hyperfiltration on renal progression, mortality and morbidity in patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus

Materials&Methods : Patients diagnosed with Type 2 DM who applied to the Nephrology and Endocrinology outpatient clinic of our hospital were included in the study. The data of the patients were evaluated retrospectively by scanning the hospital electronic record system. Accordingly, suitable patients were evaluated and matched 1:1 in terms of age, gender, BMI, and comorbidities, and two groups with the same number of patients, n = 51 each, were created. Patients were divided into two groups as those with and without glomerular hyperfiltration by calculating eGFR according to the MDRD formula. A 2-fold increase in creatinine and/or development of ESRD (eGFR<15 ml/min/1.73m2) was accepted as the primary endpoint. The primary endpoint was achieved by n=11 patients. The secondary endpoint was accepted as the initiation of RRT treatment (dialysis or kidney transplantation) and/or the development of death. The secondary endpoint was reached by n=23 patients. Patient groups were examined in terms of factors affecting glomerular hyperfiltration and renal prognosis.

Results : In the group with Glomerular Hyperfiltration, both initial and final uric acid levels were low (p=0.028 and p=0.018), and HbA1c averages were found to be high throughout the follow-up (p<0.001). There was no significant difference between the groups in terms of the primary outcome (p>0.05), but the GFR decrease rate was found to be higher in the Glomerular Hyperfiltration group (p<0.001). When the factors affecting this decrease were examined, only the HbA1c value measured at the beginning of the patients was found to be significant (r=0.315 p<0.001). There was no statistical difference between the groups in terms of secondary outcome (p>0.05). For the primary outcome, presence of IHD (p=0.023 HR 4.321 95% CI 1.228 15.200), final Uric acid (p=0.003 HR 2.062 95% CI 1.285 3.308) and Albumunuria (p=0.043 HR 1.002 95% CI 1.000 1.004) were detected as risk factors. For secondary outcomes, presence of IHD (p=0.023 HR 2.688 95% CI 1.147 6.299), presence of PAH (p=0.001 HR 7.796 95% CI

2.273 26.734), duration of DM (p= 0.028 HR 1.075 95% CI 1.008 1.147), last Uric acid (p=0.031 HR 1.270 95% CI 0.564 2.944) and Albuminuria (p=0.001 HR 1.001 95% CI 1.000 1.002) were detected as risk factors.

Conclusion : Although Glomerular Hyperfiltration was not found to be effective in reaching the end points, it was found to be an effective factor in the rate of GFR decline and therefore may be a significant parameter in predicting renal prognosis.

Keywords : Glomerular Hyperfiltration, End Stage Renal Disease, a doubling of serum creatinine level, Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, hipertansiyon, hiperürisemi, obezite, hiperlipidemi gibi böbrek hasarı ile ilişkilendirilen kronik hastalıkların gün geçtikçe artması ile birlikte Kronik Böbrek Hasarı (KBH) ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. KBH %13,4'lük küresel prevalansı ile önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). KBH gelişiminde bu kronik hastalıklardan olan Diyabetes Mellitus'un (DM) çok güçlü rol oynadığı ve KBH gelişme riskini 3 kata yakın arttırdığı bilinmektedir (2). Tip 2 DM hastalarında böbrek yetmezliği gelişmesinin açıklanmasında; tübüler hasarlar, renal vasküler hastalıklar, proinflamatuar süreçler, bazal glomerüler membranların kalınlaşması gibi glomerüler yaralanmalar, renin anjiyotensin sisteminin yetersizliği gibi etmenler öne sürülmüştür (3). Diyabette böbrek değişiklerinin değerlendirildiği sınıflandırmalar hem klinik çalışmalarda hem de araştırma faaliyetlerinde faydalı olabilir. 10-20 yıllık bir süre içinde böbrekteki eş zamanlı olarak yapısal bileşenler genişler ve hiperfonksiyon gelişir. Daha sonra hastaların büyük bir kısmında (yaklaşık %30-50) böbrek fonksiyonları bozulmaya başlar. Bu hiperfonksiyon dönemi Glomerüler (Renal) Hiperfiltrasyon olarak adlandırılır. Normal veya hafif yükselmiş GFH ile birlikte normal boyutlarda veya hafif büyümüş böbrekler ile karakterizedir (4). KBH veya diyabetik böbrek hastalığında profilaksiyi sağlamak, ilerlemesini engellemek için hastalığın erken evresinin patofizyolojisinin tam olarak anlaşılması zorunludur. RHF'nin, Tip 1 ve Tip 2 diyabette sırasıyla %10-67 ve %6-73'lük bir prevalans ile diyabette böbrek hasarının en erken belirteci ve KBH ve mortalitenin öngörücüsü olduğu belirtilmiştir (5). RHF her ne kadar Diyabetik Böbrek Hastalığı (DBH) erken evresi olarak bilinse de yeni çalışmalarda RHF'nin mortalite ile bağımsız bir ilişkisi olduğu da bulunmuştur (6,7).

Glomerüler hiperfiltrasyonun henüz ortak olarak netleştirilmiş evrensel bir tanımı yoktur. Genel olarak, glomerüler hiperfiltrasyon, sağlıklı bireylerin ortalama GFH'sinden iki standart sapma üstünde olması olarak tanımlanmıştır.

Biriken kanıtlar, glomerüler hiperfiltrasyonun DBH başlangıcında ve ilerlemesinde prognostik ve patojenik bir rol oynadığını göstermektedir. Bununla birlikte hiperfiltrasyonun erken tanımlanması, tedavide hedeflenmesinin renal progresyonu iyileştirip iyileştirmediğini doğrulamak için özel prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmamızda Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda glomerüler hiperfiltrasyonu olan ve olmayan hastaları karşılaştırarak hiperfiltrasyonun renal progresyon üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

Tarihçe

Diyabet tanımı 3400 yıl öncesine dayanmaktadır (8). MS. 2. yüzyılda 'Diabetes' kelime anlamı olarak Arataeus tarafından 'idrara geçen' olarak tanımlanmış. 17. yüzyılda İngiltere'de Dr. Thomas Willis tarafından idrarın şeker içermesi sebebi ile bal gibi manasına gelen 'Mellitus' kelimesi 'Diabetes'in yanına eklenmiştir. 19. yüzyılda Claude Bernard karaciğerin glukoz yapıcı özelliğini, Oskar Minkowski ise yine benzer zamanlarda diyabetin pankreas kaynaklı bir hastalık olduğunu kanıtlamıştır. Yirminci yüzyılda ise John Macleod, Charles Best ve Frederick Banting insülini keşfetmişlerdir (9).

Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2021 yılında yaklaşık 537 milyon yetişkin (20-79 yaş arası) diyabet ile yaşamaktadır. Diyabetle yaşayan toplam insan sayısının 2030 yılına kadar 643 milyona, 2045 yılına kadar da 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. 2021 yılında diyabet en az 966 milyar dolarlık sağlık harcamasına neden olarak tüm sağlık harcamalarının yaklaşık %9' unu oluşturmaktadır. 2021 yılında 6.7 milyon insan diyabet kaynaklı nedenlerle yaşamını yitirmiştir. 2021 yılında 1.2 milyondan fazla çocuk ve ergende (0-19 yaş) Tip 1 diyabet görülmektedir. 6 canlı doğumdan 1'i gebelik sırasında diyabetten etkilenmektedir. 541 milyon yetişkin Tip 2 diyabet olma riski altındadır (10,11). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından diyabet prevalansı hakkında yayımlanan güncel veriler, Türkiye'de 20-79 yaş aralığında yaklaşık 7 milyon DM hastası olduğunu ve bu rakamın toplam yetişkin nüfusun yaklaşık %15'ine denk geldiğini göstermektedir.

Klinik Bulguları

DM klinik olarak sık su içme, sık idrara çıkma, aşırı yemek yeme isteği ve kilo kaybı gibi semptomlar ile ortaya çıkmaktadır. Daha az sıklıkla ise bulanık görme, kaşıntı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve diğer enfeksiyonlara yatkınlık görülebilmektedir. Kan glukozu 180 mg/dL'yi aştığında glikozüri osmotik diüreze sebep olur ve poliüri gelişmektedir. Poliüri sebebi ile vücutta su kaybı ve hipovolemi görülür, ağız kuruluğu saptanır ve polidipsi ortaya çıkar.

Tanı Kriterleri

Kan glukozu; 70-120 mg/dL gibi dar bir aralıkta tutulur. DM'de ise bu aralık korunamaz, insülin eksikliği veya insülin etkisine direnç nedeniyle kan glukozu normalin üzerine seyreder. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Türk Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin (TEMD) diyabet tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir (12).

Tablo 1: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

	Aşikar 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 A1C. DM: Diyabetes mellitus. BAG: Bozulmuş açlık glukozu. BGT: Bozulmuş glukoz toleransı. YRG: Yüksek risk grubu.

Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetin Akut Komplikasyonları; Diyabetik Ketoasidoz (DKA), Hiperglisemik Hiperosmolar Durum (HHD), Laktik Asidoz (LA) ve hipoglisemi, diyabetin akut ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlarıdır. DKA ve şiddetli hipoglisemi, Tip 1 diyabette daha sık görülürken, HHD Tip 2 DM ile daha sık ilişkilidir.

Diyabetin Kronik Komplikasyonları; Diyabet süresince hiperglisemiye bağlı olarak çeşitli mekanizmalarla kronik komplikasyonlar oluşmaktadır. Bu komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonları koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıkları oluşturmaktayken, mikrovasküler komplikasyonları diyabetik nefropati (DN), diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik periferik nöropati (DPN) oluşturmaktadır.

2.2. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI

2.2.1. Giriş ve Tanım

Diyabetik nefropati; kılcal damarların glomerül içi hasarına bağlı olarak ortaya çıkan, böbrek işlevinde ilerleyici bozulma yapan mikrovasküler bir komplikasyondur. Ödem, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile karakterize olup ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur (13). Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. TEMD son kılavuzunda diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'Diyabetik Böbrek Hastalığı' teriminin kullanılmasını önermektedir.

Diyabetik Nefropati taraması; Tip 1 DM tanılı erişkinlerde diyabet başlangıcından 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren yılda bir yapılmaktadır. Albuminüri düzeyi tanı anında ve daha sonra yılda 1 kez olacak şekilde bakılmaktadır. Diyabetik nefropati sonucu son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) var ise kan ve idrar testleri 3-6 ayda bir tekrarlanmaktadır. Üriner enfeksiyon, hipovolemi, kontrolsüz hipertansiyon, yoğun egzersiz, ateş, belirgin glukoz yüksekliği ve dekompanse kalp yetmezliği gibi durumlar albuminüri ve GFH düşüklüğü yapabileceği için bu problemler düzelene kadar nefropati taraması yapmamak gerekmektedir.

Erken dönemde nefropati araştırması albuminüri ve eGFR ölçümü ile yapılır. Albuminüri taraması sabah ilk idrarda bakılan Albumin kreatinin oranı (AKO) ile yapılmaktadır. KDIGO 2022 kılavuzuna göre AKO<30 mg/g ise normal, hafif artmış albuminuri, AKO 30-299 mg/g ise orta derecede artmış albuminüri ve AKO≥300 mg/g ise ciddi artmış albuminüri kabul edilmektedir. 3-6 ay içerisinde bakılan 3 idrar numunesinde en az 2 defa anormal değer saptanması albuminüri tanısı koydurur (14). Persistan albuminüri (>300mg/24sa veya 200µg/dk) diyabetik nefropatinin ayırt edici özelliğidir, diyabetik retinopati varsa ve diğer renal hastalıkların klinik ve laboratuvar bulguları yoksa klinik olarak DBH tanısı konulabilir.

Nefropati değerlendirilmesinde kullanılan eGFR için serum kreatinin düzeyi ölçülmektedir. Bu sebeple günümüzde CKD-EPI veya MDRD formülleri tercih edilmektedir. Önceki çalışmalar, uygulanan denklemler nedeniyle GFH tahmininin

metodolojik yönlerinde bazı farklılıklar bildirmiştir (15,16). GFH'yi tahmin etmek için kullanılan en yaygın denklemler Renal Hastalıkta Diyetin Modifikasyonu (MDRD) çalışma denklemi ve Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) denklemidir. Diyabetli 24.516 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, CKD-EPI denklemi ile karşılaştırıldığında, MDRD denklemi için daha yüksek doğruluk daha küçük sapma oranları gözlemlenmiştir (17).'Diyetin Değiştirilmesi ve Böbrek Hastalığı (Modification of Diet and Renal Disease: MDRD) Çalışması'ndan çıkarılan MDRD formülü yardımı ile eGFR hesaplanabilir. Özellikle yaşlı diyabetlilerde Cockroft formülüne göre daha doğru sonuç verdiği ileri sürülmüştür.

Kısaltılmış MDRD denklemi ile tahmini eGFR hesaplanması:

eGFR = 186 x (Serum Kreatinin)-1.154 x (Yaş)-0.203 x (Kadın ise 0.742) x (1.21 siyah ırk ise)

2.2.2. Epidemiyoloji

Diyabet, dünyada KBH ve SDBY'nin en önemli nedenidir (10). Ancak DBH'nin gerçek insidans ve prevalansını bilmek, altın standart tanı yöntemi olan renal biyopsi nadiren yapıldığı için imkansızdır. SDBY hastalarının %40-60'ı diyabetikken, Tip 2 diyabet hastalarının %25-30'unda KBH vardır (10,18). Tip 2 diyabetiklerde KBH oranı, 15046 hastanın NHANES III(Third National Health and Nutrition Examination Survey) verileri ile yapılan çalışmada %42,3 kadar yüksek saptanmıştır. Diyabeti olmayanlarda ise KBH prevalansı %9,4 bulunmuştur. Aynı çalışmada diyabeti ve KBH olmayanlarda tüm nedenlere bağlı 10 yıllık kümülatif mortalite %7,7, diyabeti olan ancak KBH olmayanlarda %11,5, hem diyabet hem KBH olanlarda %31,1 olarak tespit edilmiştir (19). Diyabetik böbrek hastalığı mortaliteyi artırmanın yanında, yaşam kalitesini düşürür, maluliyete sebep olur ve sağlık harcamalarını da önemli ölçüde artırır (20,21)

2.2.3. Evreleme

DN sınıflaması ilk olarak 1983'te Mogensen ve arkadaşları tarafından erken hipertrofi-hiperfonksiyon, klinik bulgu olmadan glomerüler hasar, DN başlangıcı, aşikâr DN ve SDBY olmak üzere 5 evre olarak tanımlanmıştır. DN klinik gelişiminde 5 aşama tanımlanmaktadır (22);

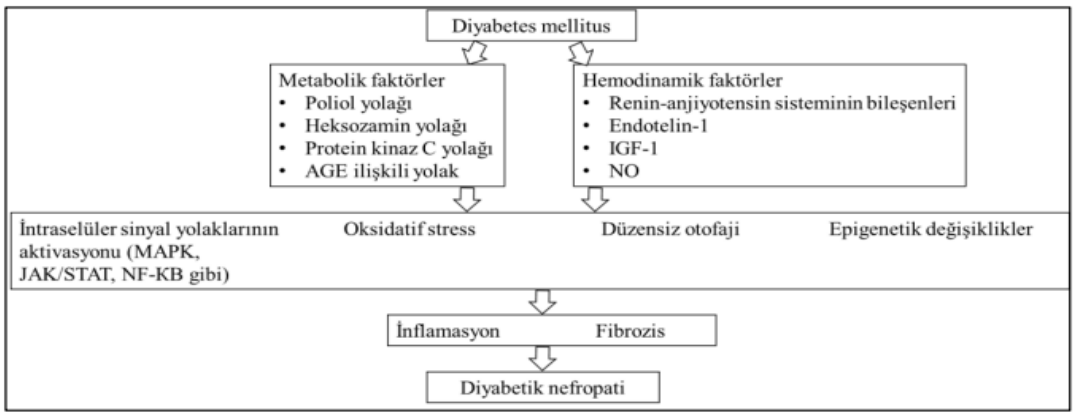
Evre 1, Erken hipertrofi ve hiperfonksiyon (1-3 yıl): Değişiklikler diyabet başlangıcında başlar. Hiperfiltrasyon ve renal hipertrofi ile karakterizedir. GFH %25-50 oranında artmıştır. Tip 2 diyabette kan basıncı yüksekliği görülebilir.

Evre 2, Klinik bulgu olmadan glomerüler hasar (1-5 yıl): Diyabetin 2. ila 3. yılında gelişmeye başlar. Genellikle GFH normaldir. Böbrekte sürekli hiperfiltrasyon ve Glomerüler Bazal Membran (GBM) kalınlaşması, mezengial genişleme gibi yapısal değişiklikler gelişmeye başlar. Genellikle düşük seviyede albuminüri eşlik eder (<30mg/gün).

Evre 3, Başlangıç Nefropati (6-15 yıl): Tip 1 DM'nin 7-15. yılında, Tip 2 DM'nin ise %20'sinde tanı anında mevcuttur. Albuminüri (30-300mg/gün) ve hipertansiyon görülür. GFH bu aşamada azalmaya başlar. Mezengial genişleme, GBM kalınlaşması ve arteriyolar hyalinizasyon belirginleşmiştir.

Evre 4, Aşikar Nefropati (15-25 yıl): Albuminüriden 5-15 yıl sonra gelişir. Diffüz ya da nodüler glomerulosklerozis (Kimmelstiel-Wilson lezyonları), tübülointerstisyel fibrozis gelişir. Sürekli proteinüri (>300 mg/g) olur ve GFH azalır. Hipertansiyon ve retinopati ile ilişkili olabilir.

Evre 5, Son Dönem Böbrek Yetmezliği (20-30 yıl): Histolojik model kötüleşir ve GFH azalmaya devam eder, böbrek replasman tedavisi gerekir.



Şekil 1. Diyabetik Nefropatiye yol açan faktörler

2.2.4. Diyabetik Böbrek Hastalığının Tedavisi

DBH tedavisinin ilk ve en önemli basamağını sigaranın bırakılması, tuz tüketiminin azaltılması, kilo kaybı ve fiziksel aktivite gibi hayat tarzı değişiklikleri

oluşturmaktadır. Sonraki basamakta kan basıncı kontrolü, iyi glisemik kontrol, hiperlipidemiyi önlemek amacı ile tıbbi tedaviler gelir.

Diyabetik nefropatili hastalarda yoğun kan basıncı kontrolü, mortaliteyi azaltmak ve kardiyovasküler morbiditeyi önlemektedir. Ayrıca, ileri derece albuminürisi olan hastalarda daha yoğun kan basıncı kontrolü, SDBY'e gidişatı önleyebilir. Bu tedaviler anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) ya da anjiyotensin reseptör blokerinden (ARB) oluşmaktadır. Ek tedavi gerektiğinde tansiyonu düşürmek için dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri eklenebilir. Ancak ileri derecede albuminürisi olan hastalarda dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri yerine non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri veya diüretik tercih edilmelidir.

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda HbA1c %7 ve altında tutulmaya çalışılır. Ancak hipoglisemi riski mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hipoglisemi riski, düşük eGFR olan hastalarda daha fazladır (23).

Nefroprotektif Tedaviler:

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

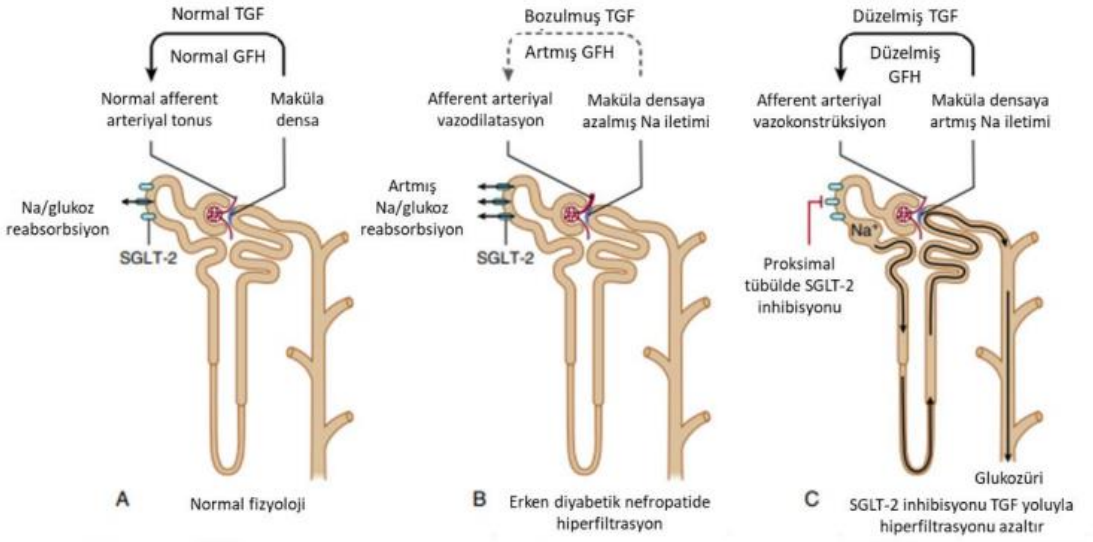
ACE inhibitörleri çeşitli mekanizmalarla böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır. Böbrek koruyucu etkisini efferent arteriyol vazokonstriksiyonunu hafifleterek sistemik ve glomerüler hipertansiyonu azaltarak gösterir (24). ACEİ ayrıca mezenjiyal proliferasyonu ve fibrozisi de azaltır. ACEİ ACE'nin etkisini bloke eder ve Ang II seviyesini azaltır. Bu işlem sırasında bradikininin parçalanmasından sorumlu olan kinaz II enzimini de bloke eder. Bu bradikinin birikimi efferent arteriyol dilatasyonuna ve intraglomerüler basınç azalmasına neden olur. ACEİ ayrıca kollajenaz enziminin bozulmasını da azaltarak mezenjial fibrozis ve skar gelişimini azaltır (25).

Ang II'nin AT1 reseptörü üzerindeki etkileri, ARB'ler tarafından bloke edilir. Böylece efferent glomerüler direncin kırılmasına ve intraglomerüler hipertansiyonun azalmasına neden olur (26,27). Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) çalışması ve diğer büyük birkaç çalışmada anjiyotensin inhibisyonunun, normal-hafif artmış albuminüriden orta derecede artmış albuminüriye, ve orta derecede artmış albuminüriden ileri derecede artmış albuminüriye ilerleme riskini azalttığını göstermektedir (28,29).

Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörleri

DM'de tek nefron hiperfiltrasyonu, glomerülün afferent ve efferent arteriyollerinin tonusunu modüle eden vazoaktif faktörler arasındaki dengesizliğe sekonder olarak ortaya çıkar. Hiperglisemi, glukoz filtrasyonunu arttırır ve SGLT2 aracılı sodyum-glikoz yeniden emilimi artar, bu da makula densaya NaCl iletimini azaltır ve afferent arteriyolü genişleterek hiperfiltrasyona neden olur. Makula densada artmış glukoz konsantrasyonunun son çalışmalarda SGLT-1 aracılığıyla NO sentetaz aktivitesinde de artışa neden olduğunu gösterilmiştir. Kidokoru ve ark. çalışmasında SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda GFH düşüşü ile beraber artmış adenozin üriner atılımı görülmüş olup bu hastalara Adenozin reseptör blokörü verildiğinde bu etkilerin ortadan kalktığı görülmüştür. Bu çalışmalar SGLT2 inhibisyonu üzerinden GFH hızını azaltan yolakta Adenozin ve Tübüloglomerüler Feedback (TGF) mekanizmasının anahtar rol oynadığını göstermektedir (30,31).

DBH'de SGLT-2 inhibitörü etkisi Şekil-2'de gösterilmiştir.



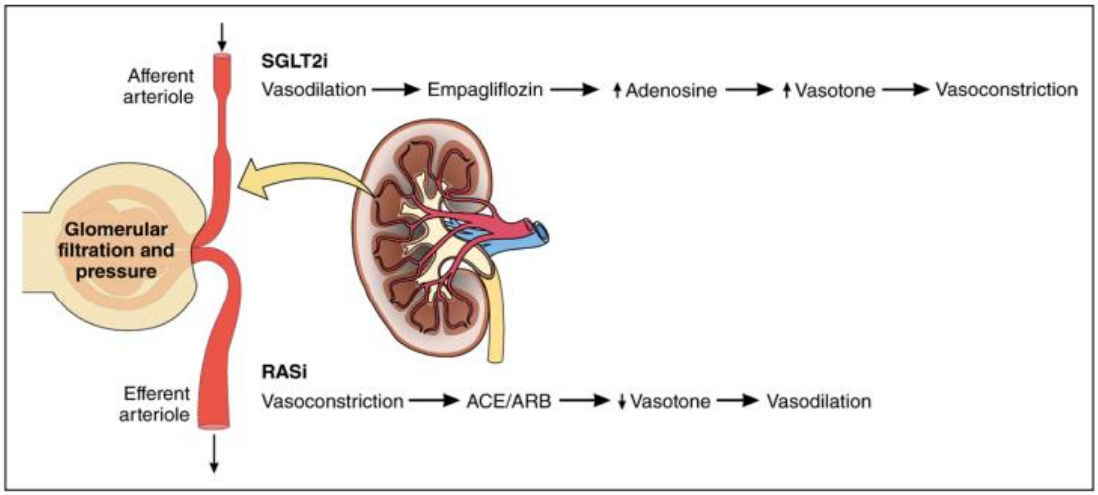
Şekil 2. SGLT inhibitörlerinin etki mekanizması

SGLT inhibitörlerinin kullanımı ile tahmini GFH'deki ilk düşüş 3 ila 5 ml/dak/1,73m2 aralığındadır. SGLT2 inhibitörleri ayrıca albuminüriyi yaklaşık %30 oranında azaltır ve kan basıncında 4-5 mm Hg azalmaya neden olur. Böylece böbrek ve kalp açısından uzun süreli koruyucu olumlu sonuçlara sebep olur (32,33). Diyabetik olan ve olmayan böbrek yetmezliği hastaları ile yapılan çalışmalarda SGLT2 inhibitörlerinin etkinliğini ve yararını kanıtlayan bulgular vardır (34).

SGLT-2 inhibitörlerinin KBH ilerlemesi üstünde etkilerini gösteren ilk sonuçlar EMPA-REG OUTCOME çalışmasının alt analizlerinde ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada, plaseboya göre SGLT-2 inhibitörü tedavisiyle GFH'de önce akut bir azalma ve akabinde zamanla daha yavaş bir azalma olduğu görülmüştür. SDBY'e ilerleme, serum kreatininde iki katına yükselme ve böbrek kaynaklı ölüm riskinde %46'lık bir düşüş olduğu gösterilmiştir (35).

SGLT-2 inhibitörlerinin KBH ilerlemesi üzerindeki muhtemel etkilerini araştıran başka çalışmalar The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD), Canagliflozinand Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE) ve devam eden EMPA-KIDNEY çalışmasıdır. CREDENCE çalışmasında, spot idrar AKO >300 mg/g ve GFH 30-89 ml/dak/1,73 m2 olan 4.401 T2DM hastada plasebo ile kanagliflozin karşılaştırıldı. Bu araştırma ile, kanagliflozinin serum kreatininin iki katına yükselmesi, SDBY insidansı, kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış riskini belirgin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (34).

Bu kanıtlara bağlı olarak, son kılavuzlar DBH ve konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerini tedavide öncelikli tercih edilmesini önerilmektedir.



Şekil 3. SGLT2 inhibitörleri ve RAAS blokörlerinin glomerüler basınç ve tek nefron filtrasyonuna etkisi (31)

Steroid Olmayan Selektif Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

Finerenon, yüksek bağlanma afinitesi, yüksek mineralokortikoid reseptör (MR) seçiciliği ve kısa plazma yarı ömrü olan yeni bir steroidal olmayan MR

antagonistidir. KHB ve Tip 2 DM hastalarında yapılan iki önemli son nokta odaklı klinik çalışmada (FIDELIO-DKD ve FIGARO-DKD), finerenon önemli kardiyorenal koruyucu etkileri indüklemiştir ve yakın zamanda bu hastaların tedavisi için onaylanmıştır (36). ACEİ veya ARB'ye ek olarak SGLT2i tedavisine rağmen AKO ≥30 mg/gün olan hastalara steroid yapıda olmayan mineralokortikoid reseptör antagonisti (özellikle finerenon) ile tedavi önerilmektedir (serum potasyumu ≤4,8 mEq/L ve eGFR ≥25 ml/dak/1,73 m2 olmak koşulları ile). Finerenonun SGLT2i ile kombinasyon tedavisi yakın zamanda tartışılmıştır. Bu kombinasyonun, kardiyorenal riskin daha da azaltılması ve özellikle hiperkalemi olmak üzere yan etkilerin hafifletilmesi açısından ilave faydalı eylemlere aracılık ettiği görülmektedir. Böyle bir kombinasyon terapisinin faydasını göstermek için şu anda prospektif randomize klinik çalışmalar yürütülmektedir (37,38).

2.3. GLOMERÜLER HEMODİNAMİ

Böbrek mikrovasküler dolaşımı iki kapiller ve iki arteriyolar yataktan oluşur. Kapiller yatak glomerüler ve postglomerüler kapiller sistemlerden ve postglomerüler kapiller sistem ise vasa recta ve peritübüler kapillerden oluşur. Her bir glomerüler kapiller yatak besleyici bir afferent arteriyole ve efferent arteriyole sahiptir. Bu kapiller yatağın yapısında mezenjiyal hücreler, mezenjiyal matriks ve podosit adı verilen özelleşmiş epitel hücreleri bulunur (39).

Glomerüler filtrasyon bariyeri, plazmadaki küçük ve orta büyüklükteki çözünenlere karşı yüksek iletkenlik gösteren, ancak makromoleküllere göreceli geçirimsizliği koruyan oldukça uzmanlaşmış bir kan filtrasyon arayüzüdür. Bütünlüğü, üç çekirdek bileşeni (glomerüler endotel hücresi, bazal membran ve viseral epitel hücresi olan podosit) arasındaki fizikokimyasal ve sinyal etkileşimi ile korunur (40). Filtrasyon bariyerinin bütünlüğünü korumak için hem hücresel bileşenler hem de GBM gereklidir ve bu bileşenlerden herhangi birinin bozulması glomerulusun gelişimsel veya fonksiyonel anormalliklerine neden olur. Ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin glomerüler gelişim ve bütünlükteki önemi, genetiği değiştirilmiş farelerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (41).

2.3.1. Renal kan akımı otoregülasyonu

Böbrek vasküler sistemi, kan basıncındaki belirgin değişimler karşısında kan akışını, GFH'yi ve glomerüler kılcal basıncı sabit tutmak için dikkate değer bir kapasite sergiler (39). Bu yanıta nöral veya hormonal etkiler haricinde preglomerüler dirençteki değişiklikler aracılık eder. Efferent arteriyol direnci nispeten sabit kalır. TGF ve miyojenik mekanizma, böbrek otoregülasyonuna ve böylece homeostazın sağlanmasına katkıda bulunur (42). Bu, glomerüler filtrasyonun ince koordinasyonunu, vücut ihtiyaçlarına göre idrar atılımı ve sıvı ve elektrolitlerin yeniden emilmesini sağlamış olur. TGF, renal kan akımı ve GFH'nin otoregülatuar stabilizasyonuna katkıyı hem direkt hem de myojenik sistem üzerinden dolaylı sinerjistik etki ile sağlamış olur (43). Makula densaya ulaşan sodyum ve klorür iletimi, ekstraglomerüler mezenjiyal hücrelerde, vasküler düz kas hücrelerinde, jukstaglomerüler granüler hücrelerde artan hücre içi kalsiyum seviyelerine yol açan bir dizi adımı tetikler. Bu, afferent arteriyolün kasılmasına ve renin salınımının azalmasına neden olur (44). Böylece distal nefrona sodyum iletimini azaltmak için filtratı azaltarak GFH'de bir düşüş sağlanmış olur. Ayrıca, farmakolojik olarak veya diyet tuzu alımının azaltılması yoluyla makula densaya sodyum klorür iletimindeki ani bir azalmada, organizma distal nefrona sodyum iletimini artırmaya çalışırken, afferent arteriyolde vazodilatasyona ve GFH'de artışa yol açar. Diyabet gibi belirli durumlarda, SGLT'ler proksimal tübül tarafından artan glukoz ve aynı zamanda sodyum alımına neden olarak makula densaya sodyum iletiminin azalması sağlarlar. Bunun sonucunda vazodilatasyonla birlikte artmış GFH ve hiperfiltrasyon gelişir. SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı, sodyumun distal nefrona iletilmesine izin vererek ve GFH'de bir azalma yaparak hiperfiltrasyonun önlenmesini sağlar (45,46)

2.3.2. Hormonal Regülasyon

Arginin vazopresin (AVP) renal plazma akımını ve glomerüler filtrasyonu arttırır. Su tüketimi sonrası AVP hormonu baskılanır (47). Weihprecht ve arkadaşları, afferent arteriyollerin AVP hormonuna yanıt olarak doz bağımlı bir şekilde vazokonstriksiyona uğradığını gösterdi. AVP, jukstamedüller afferent ve efferent arteriyollerde vazokonstriksiyona yol açar.

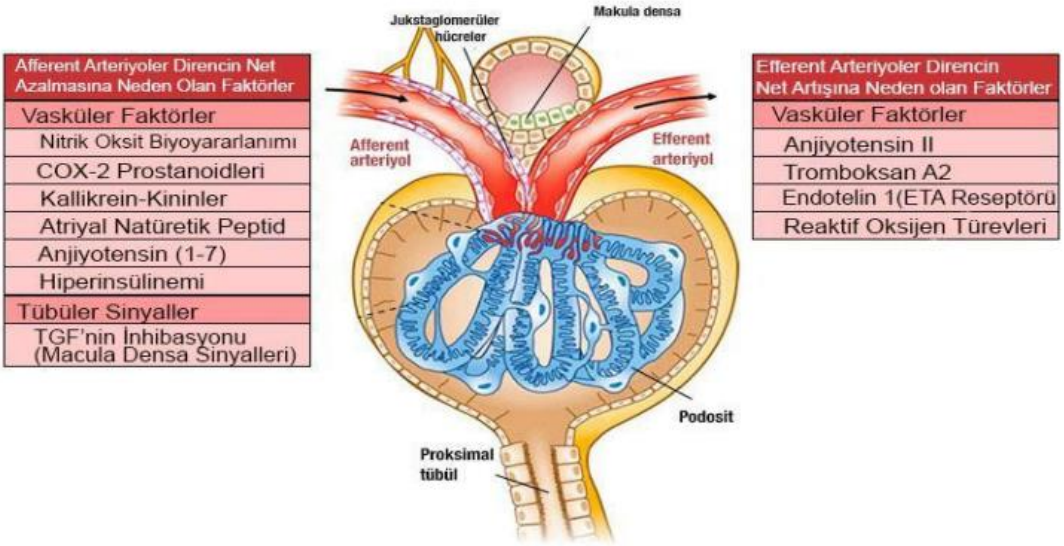
Ang II, Ang tip 1 (AT1) reseptörü yoluyla etki ederek böbrek damar direncinin artmasına ve glomerüler kapiller basıncın azalmasına neden olur. Aynı zamanda afferent ve efferent arteriyoller ve mezenjiyal hücrelerde vazokonstrüksiyona neden olur ki bu renal kan akımı ve GFH'yi azaltır (48,49). Afferent ve efferent arteriyol benzer olarak vazokonstrüksiyona uğrasalar da dinlenme luminal boyutu daha küçük olduğundan eferent arteriyolün damar direnci daha fazla artar (50).

Asetilkolin (ACh), dopamin (DA) ve bradikinin (BK)'nin vasküler tonus üzerindeki etkisi tavşan böbreğinden izole edilen interlobüler arterler ve yüzeysel afferent ve efferent arteriyollerde incelenmiştir. ACh her üç damar tipinde de konsantrasyon bağımlı norepinefrin kaynaklı bir gevşemeye neden olmuştur. Afferent ve efferent arteriyollerde DA, ACh'nin neden olduğu gevşemeden ayırt edilemeyecek şekilde doza bağlı bir gevşemeye, BK ise yalnızca efferent arteriyollerde norepinefrin kaynaklı tonda doza bağlı bir gevşemeye neden olmuştur (51).

Norepinefrin afferent arteriyol ve efferent arteriyolde doz bağımlı bir vazokonstrüksiyona neden olur. Atriyal natriüretik peptid (ANP) afferent arteriyolde vazodilatasyon, efferent arteriyolde vazokonstrüksiyona neden olarak GFH'de belirgin artışa yol açar (39).

Adenozin düşük dozlarda afferent arteriyolde vazokonstriksiyon yaparken yüksek dozlarda vazodilatasyona sebep olur. Efferent arteriyoller Adenozin trifosfat (ATP) uyarımına yanıt vermezken afferent arteriyollerde ATP'ye duyarlı P2x purinorseptörler sayesinde vazokonstriksiyonuna neden olur (52). Endothelin (ET) vazokonstrüksiyona neden olur ve afferent, efferent arteriyol direncini artırarak renal kan akımı ve GFH'de düşüşe sebep olur (53).

Nitrik oksidin (NO) böbrekteki en etkili vazodilatörler arasında üst sıralarda yer aldığı gösterilmiştir. Yapısal NO sentazları (NOS), endotelde (eNOS) ve makula densa hücrelerinde (nöronal izoform; nNOS) eksprese edilir (54). NO sentetaz blokajı ise afferent ve efferent arteriyollerde vazokontraksiyona sebep olur (55).



Şekil 4. Glomerül yapısı ve renal kan akımına etki eden faktörler

2.4. GLOMERÜLER HİPERFİLTRASYON

Karakteristik erken glomerüler hiperfiltrasyonun varlığı diyabette görülen bir bozukluk olarak ilk Cambier tarafından, Kimmelstiel ve Wilson'un diyabetik hastalardaki tipik glomerüler yapısal lezyonları belgeleyen çalışmalarından birkaç yıl önce öne sürülmüştür. Brenner, çığır açan glomerüler hiperfiltrasyon-hemodinamik teorisinde diyabeti örnek olarak kullanmış ve hiperfiltrasyonun sadece diyabetin neden olduğu hasarda değil, glomerüler hasarın oluşumunda da önemli bir faktör olduğunu ileri sürmüştür (56). GFH renal fonksiyonlarda anahtar konumdadır. Düşük GFH düzeylerinin mortalite ile ilişkisi bilinse de yüksek GFH değerlerinin mortalite ve komorbid durumlarla ilişkisi yeni yeni çalışılmaktadır (6,7). Bu nedenle ortak görüşe varılmış bir glomerüler (renal) hiperfiltrasyon (RHF) tanımlaması yoktur. Genel olarak GFH'nin ortalamanın üzerinde 2 standart sapmadan fazla olması şekilde tanımlanır. Yapılan çalışmalarda RHF değer eşiği için 90.7ml/dak/1,73m2 ila 175 ml/dak/1,73m2 arası değerler varken, genel olarak 115 ve 150 ml/dak/1,73 m2 arasındaki değerler RHF tanımlanması için kullanılmıştır (57,58).

Hiperfiltrasyon genel olarak DM, HT ile ilişkilendirilse de yakın zamanda yapılan çalışmalarla RHF, DM tanısı olmayan sağlıklı bir popülasyonda, hem

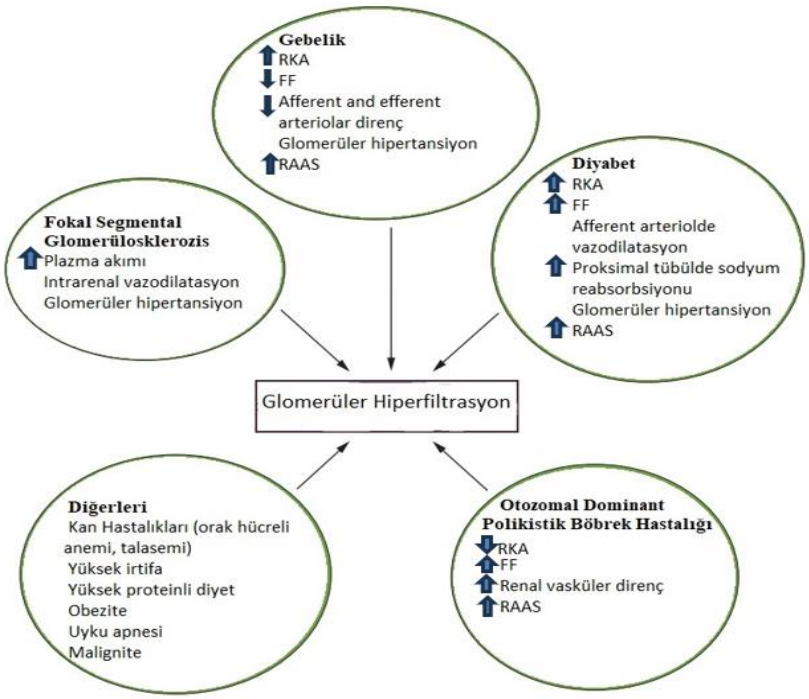
kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan mortalite için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Yaklaşık 17.000 kişi ile yapılan bir kohort çalışmasında RHF'si olanlar GFH'de hızlı bir düşüş ve KBH gelişmesi açısından 8,7 kat (%95CI: 4,2-18,1) daha yüksek riske sahip saptanmıştır (63).

2.4.1. Fizyolojik Durumlar

Normal bir gebelikle beraber hemodinamik değişiklikler başlar. Bunlar kan hacminde ve eritrosit kütlesinde kademeli bir artış, ortalama arteriyel kan basıncında, periferal vasküler dirençte azalma ile birlikte kalp debisinde artışı kapsar. Tüm bu değişiklikler artmış bir GFH'ye sebep olur (59). KBH hastalarında gözlenen glomerüler hiperfiltrasyonun aksine gebe kadınlarda görülen hiperfiltrasyon kısa ömürlüdür ve böbrek hasarı ile ilişkili değildir (60).

2.4.2. Adaptif Maldaptif Durumlar

Hiperfiltrasyon teorisi, Brenner ve arkadaşları, sıçanlarda toplam böbrek kütlesinin azalmasıyla ilgili deneyler yaptıktan sonra oluşturuldu (61). Fonksiyon gören nefronların sayısının azalmasının, kalan nefronlarda hemodinamik glomerüler değişimlere neden olduğu gösterildi (62). Dolayısıyla glomerüler hiperfiltrasyon ve bunun sonucunda glomerülosklerozа giden kısır bir döngü oluştu. Bu hiperfiltrasyona bağlı böbrek hasarı, erken evrelerde hipertansiyon ve/veya proteinüri olarak ortaya çıkar, ancak sonunda böbrek yetmezliğine neden olabilir (63). Gözlemsel çalışmalar, konjenital tek böbreği olan hastaların edinilmiş soliter böbreği olanlara göre daha iyi bir uzun vadeli GFH'ye sahip olduğunu gösterdi. Doğuştan tek böbrek vakalarında böbrekte kompansatuar hipertrofi erken fetal dönemde ortaya çıkar. Bu da hipertrofinin mevcut nefronların genişlemesiyle mi yoksa oluşan nefron sayısındaki artışla mı ilişkili olduğu sorusunu gündeme getirir. Bununla ilgili konjenital soliter böbrekli domuz modellerinde yapılan çalışmada nefron sayısında yaklaşık %50'lik bir artış olduğunu gösterilmiştir (64).



Şekil 5. Glomerüler Hiperfiltrasyonun izlendiği durumlar

2.4.3. Patolojik Durumlar

Hipertansiyon

Fizyolojik koşullar altında böbrek otoregülasyonu, renal kan akışını ve GFH'yi geniş bir renal perfüzyon basıncı aralığında stabil bir seviyede tutar. Bu mekanizma HT gibi eşlik eden patolojik durumlarda etkinliğini kaybeder. Hipertansiyona bağlı arteriyel sertleşme, kanın daha fazla artmış bir basınçla arteriyel/kılcal damar yatağına iletilmesine sebep olur. Arteriyollerde hiyalin birikimi, düz kas atrofisi nedeniyle arteriyollerde dilatasyona ve bu da glomerüler hiperperfüzyona, hipertrofiye ve böbreğin otoregülasyon yeteneğinin kaybına yol açar (65).

Diyabetes Mellitus

Metabolik Mekanizmalar: Hiperglisemi, artan insülin seviyeleri, artan glukagon ve büyüme faktörleri seviyeleri ile birlikte nefronun genişlemesine, özellikle de proksimal tübülün hipertrofisine yol açar. Hücrelerin hipergliseminin neden olduğu hasara duyarlılığı, hücre dışı bileşenlerden glukoz alımı, hücresel düzeyde aracılık eden glukoz taşıyıcılarının ekspresyonu ile belirlenir (SGLT'ler ve glukoz taşıyıcıları). Diyabetin yarattığı bu patolojik ortama en duyarlı olan hücreler proksimal tübüler

hücreler ve böbrekteki mezenjiyal hücrelerdir. Bunların görevi yüksek hücre içi glukoz seviyelerini ve hücre içi artmış glukoz alımını önlemektir (66,67) Bazı araştırmacılar hipertrofinin hiperfiltrasyona karşı telafi edici bir reaksiyon olarak ortaya çıktığını öne sürmektedir. Ancak hayvan çalışmalarında hipertrofi hiperfiltrasyondan önce gelmektedir (68). Tübüller büyüdükçe glomerüler filtratın fazlası emilirken daha azı makula densaya ulaşır. Böylece afferent arteriyolar direncinde azalma ve TGF inhibisyonu yoluyla GFH'de artışa sebep olur. Hiperfiltrasyonun bir sonucu olarak, glomerüler filtratta artan protein miktarı, büyüme faktörleri ve glikozilasyon son ürünlerinin tübüllerle uzun süreli etkileşimi tübülointerstisyel fibrozise yol açarak böbrek hastalığının ilerlemesini büyük ölçüde belirler (69).

Vasküler Mekanizmalar: Diyabette afferent arteriyolde vazodilatör faktörler etkili olurken efferent arteriyolde tam tersi değişiklikler meydana gelir. Yüksek plazma ANP ve NO seviyeleri, kallikrein-kinin sisteminin aktivasyonu ve TGF inhibisyonu arteriyel vazodilatasyona yol açar. Öte yandan diyabet kendisi de efferent damarlarda vazokonstrüksiyonla ilişkilidir. SGLT (1 ve 2), hiperglisemi sırasında glukoz ve büyük miktarda sodyumun birlikte proksimal tübülde taşınmasını sağlar. Bunun sonucunda, distal tübül ve makula densaya ulaşan sodyum klorür konsantrasyonunu azaltılır . Makula densadaki düşük sodyum klorür konsantrasyonu TGF mekanizmasını engelleyerek afferent arteriyolde genişlemeye yol açar. Böylece glomerüler hiperfiltrasyon gelişmiş olur (70).

Tübüler Mekanizmalar: Diyabetle ilişkili tübüler hiperplazi, hipertrofi ve proksimal tübülde hiperreabsorbsiyon, Bowman boşluğundaki intratübüler basıncı ve hidrolik basıncı azaltır, bu da net hidrolik basınç gradyanını artırarak hiperfiltrasyona katkıda bulunur (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Tip 2 DM tanılı hastalarda glomerüler hiperfiltrasyonun renal prognoz üzerindeki etkisini inceleyen retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma için 01.01.2008-01.05.2023 tarihleri arasında Nefroloji ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran ADA kriterleri ile DM tanısı almış, sistemde verilerine ulaşılabilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Dahil etme ve hariç tutma kriterlerini karşılayan Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı 317 hasta çalışmaya alındı.

Olguların demografik özellikleri, VKİ değerleri, varsa eşlik eden komorbidite durumu, sigara kullanımı, RAAS blokörü kullanımı veritabanına kaydedildi. Çalışmaya aşağıda belirtilen durumları bulunan bireyler alınmadı.

Çalışmamızda dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olanlar
- Tip 1 Diyabetes Mellitusu olan hastalar,
- Evre 4-5 KBH hastaları (MDRD formülü ile hesaplanan eGFR<30 ml/dak/1.73 m2 hastalar)
- Gebe hastalar
- Hemoglobinopatisi ve diğer hemolitik anemisi olan hastalar
- Glomerülonefrit hastaları

Şişli Hamidiye Etfal EAH Nefroloji ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran Tip 2 DM tanılı hastaların sistemde bulunan tahlil değerleri ve klinik özellikleri incelenmiştir. Hastaların tetkikleri 5-15 yıl süresince en az 1 yıl arayla kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, diyabet süresi dokümante edilmiştir. VKİ, vücut ağırlığı (kg)/boy(m)2 formülü kullanarak hesaplandı. Sigara kullanımı paket/yıl formülüne göre kaydedildi. Eşlik eden hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından hastanın öyküsü ve ilaç anamnezine başvuruldu. Hipertansiyon ve hiperlipidemi için varlığı ya da yokluğu not edildi. Tedavisinde oral antidiyabetik ilaç ve/veya insülin bulunan veya HbA1c %6,5 ve üzerinde olan veya açlık kan şekeri 126 ve üzerinde olan hastalar DM olarak tanımlanmıştır. Tedavisinde antihipertansif ilaç bulunan ve/veya 140/90 ve üzerinde

tansiyon ölçümü bulunan hastalar hipertansiyon tanılı kabul edilmiştir. Özellikle albuminüri/proteinüri üzerine negatif etkisi bilinen ilaçlardan ACE–İ ve/veya ARB kullanımı olan hastalar kaydedildi. Kardiyovasküler komplikasyon değerlendirilmesinde hastanın öyküsü ve ilaç anamnezi dikkate alındı. İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve inme öyküsü bulunması not edildi. Hastaların takiplerinde en az 1 yıl arayla her kontrollerinde kreatinin, üre, HbA1c, albuminüri/proteinüri değerleri kaydedilip GFH hesaplanmıştır. Hastaların başlangıç ve takip süresi sonunda olmak üzere Ürik asit seviyeleri değerlendirilmiştir. Albuminüri ve proteinüri düzeyleri değerlendirilirken spot idrar mikroalbumin/kreatinin (mikroprotein/kreatinin) değerlerine bakıldı. Hastalara ait veriler tek bir hekim tarafından kaydedilmiştir. Hastaların glomerüler filtrasyon hızları MDRD formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

eGFR MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) FORMÜLÜ:

eGFR= 186 X ([Serum Kreatinin] -1.154) X ([Yaş] -0.203) X (0.742 kadın ise) X (1.21 siyah ırk ise)

MDRD formülüne göre hesaplanan eGFR ≥120 ml/dak/1,73 m2 olan olgular hiperfiltratif olarak değerlendirilmiştir. Bu hesaplamaya göre 317 hastadan 62 (%19,6) hasta hiperfiltrasyon grubunda değerlendirilmiştir.

İkinci grubu oluşturan 255 hasta başlangıç durumlarına göre, 100 tanesi eGFR 119-90 30 ml/dak/1.73 m2 arası, 74 tanesi eGFR 89-60 30 ml/dak/1.73 m2 arası, 81 tanesi eGFR 59-30 30 ml/dak/1.73 m2 arası şeklinde tespit edildi. Bu iki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, takip süresi, DM süresi ve HT varlığı açısından anlamlı farklılık bulunduğundan hastaları optimize etmek amacı ile 1:1 eşleştirme yapılarak gruplar yeniden oluşturuldu. Böylece her iki grupta da aynı demografik ve genel özelliklere sahip n=51'er hasta belirlendi. Yaş, cinsiyet ve demografik veriler açısından tam uyumlu iki grup hasta ile çalışmaya devam edildi.

Çalışmanın primer sonlanım kriterleri; kreatininde 2 kat artış ve/veya GFH<15 ml/dak/1,73 m2 olması olarak tanımlanmıştır.

Çalışmanın sekonder sonlanım noktası kriterleri ise hastalarda RRT tedavisi (diyaliz ya da renal transplantasyon) başlanması ve/veya ölüm gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır.

Biyokimyasal Analiz

Hastaların poliklinik takiplerinde tetkikleri istendi. Üreaz yöntemi ile üre; Jaffe alkalin pikrat yöntemi kreatinin, kolorimetrik yöntem ile Ürik asit, Cobas 8000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazında ölçüldü. CRP immünotürbidimetrik yöntem ile, spot idrarda protein türbidimetrik metot, albumin immunotürbidimetrik metot ile Roche cihazında ölçüldü. HbA1c düzeyleri HPLC (High performance liquid chromatography) yöntemi ile ADAMS A1c HA-8180V (Arkray, Kyoto, Japonya) cihazında ölçüldü. Hemogram parametreleri Mindray Bc-6800 cihazında ölçüldü. Ölçülen değerlerin referans aralığı, üre için 17,12-49,22 mg/dL, kreatinin için 0,7-1,2 mg/dL, spot idrar protein/kreatinin için 30mg/g, ürik asit için 2,4-5,7mg/dL, HbA1c için %4,5-6'dır.

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sağkalım oranları Kaplan Meier Analizi ile Risk faktörleri Cox Regresyon Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma için toplam 317 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 57,3±9,1 yıl (21-79) ve ortalama takip süresi 7,8±2,8 yıl olarak saptandı. Hastaların 257'si (%81,1) Hipertansiyon, 201'i (%63,4) Hiperlipidemi, 85'i (%26,8) İskemik Kalp Hastalığı, 10'u (%3,2) Periferik Arter Hastalığı ve 9'u (%2,8) Serebro Vasküler Hastalık öyküsüne sahipti. RAAS blokörü kullanan 228 (%71,9) hasta vardı. Vücut kitle indeksi 30,9 ± 6,2 kg/m2, diyabet süresi 9 ± 2,2 yıldı.

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik ve genel bilgileri

Cinsiyet n (%) Erkek Kadın	123 (38,8) 194 (61,2)
Yaş Ort.±SD (Min-Maks).	57,3±9,1 (21-79)
VKİ (kg/m2) Ort.±SD (Min-Maks)	30,9 ± 6,2 (16-47)
Diyabet süresi (yıl) Ort.±SD (Min-Maks)	16,5±7,6 (3-47)
Takip süresi Ort.±SD (Min-Maks)	7,8±2,8 (1,2-16,1)
Ek Hastalık n (%) HT HL İKH PAH SVO	257 (81,8) 201 (63,4) 85 (26,8) 10 (3,2) 9 (2,8)
RAAS blokörü kullanımı n (%)	228 (71,9)

Yaş, cinsiyet, VKİ, takip süresi ve ek hastalıklar açısından 1:1 eşleştirilerek oluşturulan, GFH<120 ml/dak/1,73m2 ve GFH≥120 ml/dak/1,73m2 olarak iki gruba ayrılan hastaların demografik ve klinik parametreleri Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hiperfiltrasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve genel bilgileri

GFH	GFH<120 n=51	GFH≥120 n=51	P
Cinsiyet n (%) Erkek Kadın	13 (%25,5) 38 (%74,5)	13 (%25,5) 38 (%74,5)	1,000
Yaş Ort.±SD Min-Maks (Median)	54,4±7,1 40-72 (54)	53,9±7,7 41-72 (549	0,729
VKİ (kg/m2) Ort.±SD (Min-Maks)	30,4±3,5 22,5-37,3 (31,1)	31,0±6,2 19,9-48 (30,4)	0,949
Diyabet süresi (yıl) Ort.±SD (Min-Maks)	14,9±5,8 5-28 (15)	14,5±6,1 3-33 (14)	0,723
Takip Süresi Ort.±SD Min-Maks (Median)	8,3±2,6 3,1-15,2 (8,3)	8,4±2,9 3-15,8 (8,3)	0,886
Ek Hastalık n (%) HT HL İKH PAH SVO	39 (%76,5) 35 (%68,6) 12 (%23,5) 1 (%2,0) 0 (%0,0)	33 (%64,7) 29 (%56,6) 9 (%17,6) 3 (%5,9) 2 (%3,9)	0.192 0,219 0,463 0,617 0,495
ACEİ/ARB n (%)	29 (%56,9)	29 (%56,9)	1,000

GFH ≥120 olan hastaların HbA1c değerleri başlangıçta ve izlemde istatistiksel olarak yüksekti (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların başlangıç ve takip süresindeki HbA1c değerleri

GFH (ml/dak/1.73m2)	<120	≥120	
	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	p
Başlangıç HbA1c	9,4 ± 2,1 5,7-14,8 (8,7)	10,6 ± 2,3 6,3-17,1 (10,6)	0.013
HbA1c 1	9,1 ± 1,8 6,0-13,3 (9)	10,4 ± 2,2 6,5-15,0 (10)	0,007
HbA1c 2	9,2 ± 1,9 6,3-13,1 (9)	10,7 ± 2,2 6,5-15,8 (10,3)	0,001
HbA1c 3	8,7 ± 1,7 6,5-13,0 (8,1)	10,2 ± 2,0 6,1-13,6 (10,4)	0,0001
HbA1c 4	8,7 ± 1,7 5,7-12,7 (8,7)	10,4 ± 1,3 7,8-12,9 (10,7)	0,002
Son HbA1c	8,4 ± 1,6 5,3-12,6 (8,2)	9,7 ± 2,1 5,7- 17 (9,6)	0,001
Ort. HbA1c	9,1 ± 1,7 6,3-12,9 (8,7)	10,42 ± 1,72 6,5-14,2 (10,5)	<0,001

Tablo 5. Hiperfiltrasyonu olan ve olmayan hastaların başlangıçta ve takipteki laboratuvar değerleri

GFH (ml/dak/1.73m2)	<120	≥120	p
	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	
İlk CRP (mg/l)	4,65 ± 3,25 0,1-13 (4)	6,56 ± 5,65 1-29 (5)	0,209
Son CRP (mg/l)	9,9 ± 17,5 0,6-82 (4)	19,1 ± 39,0 0,5-203 (8)	0,109
İlk Ürik asit (mg/dL)	4,82 ± 1,54 2,28-9,4 (4,6)	4,04 ± 1,11 1,60-6,40 (4,40)	0,028
Son Ürik asit (mg/dL)	6,03 ± 2,35 2,6-12,1 (5,77)	4,73 ± 1,39 2,3-7,9 (4,9)	0,018
Ort. Üre (mg/dL)	40,2 ± 18,3 20-101 (33,3)	31,7 ± 10,6 17-77,8 (30)	0.003
Ort. Kreatinin (mg/dL)	0,99 ± 0,46 0,60-2,60 (0,80)	0,67 ± 0,23 0,40-1,60 (0,60)	<0.001
İlk GFH (ml/dak/1.73m2)	83,7 ± 24,1 30-119 (91)	136,4 ± 15,7 120-184 (132)	<0,001
Son GFH (ml/dak/1.73m2)	73,2 ± 35,3 7-129 (73)	101,5 ± 39,5 13-191 (108)	<0,001
Ort. GFH (ml/dak/1.73m2)	79,1 ± 27,8 27,8-122,6 (85,8)	116,0 ± 22,6 60,2-167,1 (115,5)	<0,001
Ort. Proteinüri (mg/g)	766,9 ± 1804,5 47,8-9864 (169)	450,4 ± 887,3 46-5518,7 (204)	0,761
Ort. Albuminüri (mg/g)	453,2 ± 1054,1 6-5810 (39,4)	200,5 ± 393,3 3,6-2580,8 (81,6)	0,642

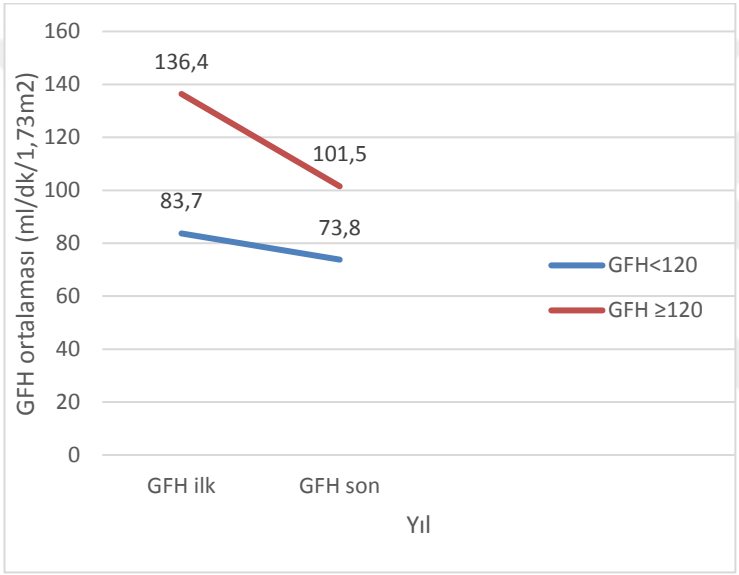
GFH ≥120 olan hastaların takiplerinde başlangıç ve son ürik asit düzeyi GFH<120 olan hastalara göre istatistiksel olarak düşük saptandı (p=0,028 ve p=0,018). (Tablo 5)

GFH ≥120 ve GFH<120 olarak değerlendirilen hastalarda iki grupta başlangıç ve son ölçülen GFH değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). (Tablo 6)

Tablo 6. Hiperfiltrasyon olan ve olmayan grupta başlangıç ve son ölçülen GFH değerlerine göre GFH'deki azalma miktarı

GFH (ml/dak/1.73m2)	<120	≥120	p
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	
Başlangıç ve sonlanım GFH değerleri arası fark (ml/dak/1.73m2)	10,5±22,5 30-81 (9)	34,8±38,8 39-130 (35)	<0.001

Şekil 6. GFH ≥120 ve GFH<120 olan grupların takiplerinde GFH düşüş hızı grafiği



Buna etki eden faktörler değerlendirildiğinde hastaların genel ve demografik özelliklerinden; cinsiyet, RAAS blokörü kullanımı, HT varlığı, HL varlığı ve İKH varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,614, p=0,453 p=0,434 p=0,241, p=0,317).

Tablo 7. GFH düşüş hızına etki eden faktörler

İlk ve son GFH arası fark		
	r	p
Yaş	-0,013	0,895
VKİ	-0,096	0,379
DM süresi	0,109	0,279
Takip süresi	0,188	0,059
Son CRP	0,263	0,042
Son Ürik asit	0,302	0,012
Son Proteinüri	0,489	0,001
Son Albuminüri	0,290	0,015
Başlangıç HbA1c	0,315	0,004
Son HbA1c	0,055	0,604
Ort. Proteinüri	0,194	0,069

Hasta takip süresince GFH düşüşüne etki eden faktörler değerlendirildiğinde son CRP, son Ürik asit, son proteinüri, son albuminüri, başlangıç HbA1c ve albuminüri ortalama değerleri arasında pozitif yönde istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (Tablo 7)

Bu düşüşü belirleyen faktörler birlikte incelendiğinde ise sadece hastalara takip başlangıcında bakılan HbA1c değerleri istatiksel olarak anlamlı faktör olarak saptandı. (Tablo 8)

Tablo 8. GFH düşüş hızını belirleyen faktörler Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi

	B	Beta	P
Sabit	-48,931		
Başlangıç HbA1c	5,919	0,400	<0,001
Ort. Albuminüri	0,001	0,014	0,887

Çalışmamızda hastaların 11 tanesi primer sonlanıma ulaştı. Bunların 6'sı RHF grubunda olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,750). (Tablo 9) Primer sonlanıma ulaşan hastaların genel ve demografik özelliklerinde İKH varlığı dışında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 10)

Tablo 9. Sonlanım noktalarına ulaşan hasta sayısı

GFH (ml/dak/1.73m2)	GFH<120 n=51	GFH≥120 n=51	p
Primer Sonlanım	n=5 (%9,8)	n=6 (%11,8)	0,750
Sekonder Sonlanım	n=10 (%19,6)	n=13 (525,5)	0,477

Tablo 10. Primer sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastalarda demografik ve genel özellikler

Primer Sonlanım		Yok	Var	p
Cinsiyet n (%)	Erkek Kadın	22 (%24,2) 69 (%75,8)	4 (%36,4) 7 (%63,6)	0,465
Yaş Ort.±SD (Min-Maks).		54,2±7,6 40-72 (54)	53,9±5,0 45-61 (55)	0,907
VKİ (kg/m2) Ort.±SD (Min-Maks)		30,8±5,1 19,9-48 (31,1)	29,5±5,2 23,8-39,8 (27,7)	0,503
Diyabet süresi (yıl) Ort.±SD (Min-Maks)		14,5±5,7 3-28 (14,5)	16,5±8,0 8-33 (15)	0,723
Takip Süresi Ort.±SD Min-Maks (Median)		8,4±2,8 3-15,8 (8,3)	8,4±1,9 4,5-11,5 (8,4)	0,978
Ek Hastalık n (%)	HT HL İKH PAH SVO	64 (%70,3) 55 (%60,4) 16 %(17,6) 4 (%4,4) 2 %(2,2)	8 (%72,7) 9 (%81,8) 5 (%45,5) 0 (%0,0) 0 (%0,0)	1,000 0,204 0,046 1,000 1,000
ACEİ/ARB n (%)		53 (%58,2)	4 (%45,5)	0,095

Primer sonlanıma ulaşan hastalarda takip sonunda değerlendirilen Ürik asit ve CRP değerleri istatiksel olarak yüksek saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Üre, kreatinin, proteinüri ve albuminüri değer ortalamaları yüksekken (sırasıyla p <0,001, p <0,001, p <0,001, p=0,001), GFH ortalaması düşük saptandı (p=0,001). (Tablo 11)

Tablo 11. Primer sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastaların başlangıçta ve takipteki laboratuvar değerleri

Primer sonlanım	Yok	Var	p
	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	
İlk CRP (mg/l)	5,98 ± 5,21 0,1-29 (4)	6,00 ± 4,47 1-15 (5)	0,706
Son CRP (mg/l)	8,5 ± 13,8 0,5-89 (5)	55,7 ± 67,1 4-203 (30,5)	0.003
İlk Ürik asit (mg/dL)	4,42 ± 1,36 1,6-9,4 (4,4)	4,53 ± 1,71 2,30-8,00 (4,5)	0,917
Son Ürik asit (mg/dL)	5,17 ± 1,89 2,3-12,1 (5,05)	7,9 ± 2,0 4,41-11,1 (7,8)	<0,001
Ort. Üre (mg/dL)	34,0 ± 14,0 17-101 (30)	52,3 ± 18,0 34,7-87,2 (45,2)	<0,001
Ort. Kreatinin (mg/dL)	0,76 ± 0,31 0,4-1,9 (0,7)	1,37 ± 0,62 0,80-2,60 (1,1)	<0.001
İlk GFH (ml/dak/1.73m2)	110,5 ± 33,3 30-184 (119)	106,2 ± 35,1 49-144 (123)	0.893
Son GFH (ml/dak/1.73m2)	94,8 ± 35,2 16-191 (102)	25,7 ± 16,7 7-59 (28)	<0.001
Ort. GFH (ml/dak/1.73m2)	101,2 ± 30,2 27,8-167,1 (105,7)	67,2 ± 23,6 27,8–109,3 (71,8)	0.001
Ort. Proteinüri (mg/g)	523,2 ± 1106,3 33-6125 (229,5)	3523,2 ± 3258,1 221-9864 (2826)	<0.001
Ort. Albuminüri (mg/g)	238,2 ± 700,2 3,6-5810 (58,2)	1099,9 ± 1170,8 19,2-2840 (526,2)	0.001
Ort. HbA1c	9,63 ± 1,74 6,30-13,9 (9,6)	10,83 ± 2,25 7,8-14,2 (11)	0,099

Primer sonlanım risk faktörleri tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendiğinde; İKH varlığı 4,321 kat, son CRP düzeyi bir birim artışı 1,018 kat, son Ürik asit düzeyi bir birim artışı 2,062 kat ve Albuminüri düzeyi bir birim artışı 1,012 kat risk faktörleri olarak saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12. Primer sonlanım risk faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

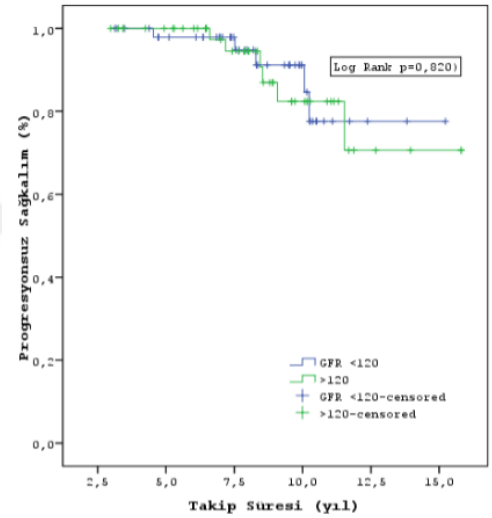
		p	HR	95%CI	
Yaş		0,357	1,039	0,958	1,127
Cinsiyet (Ref:Kadın)	Erkek	0,535	1,476	0,432	5,045
VKİ		0,542	0.954	0,822	1,109
Diyabet süresi		0,320	1,048	0,955	1,150
HT (Ref:Yok)	Var	0,533	1,527	0,403	5,783
HL (Ref:Yok)	Var	0,170	2,941	0,629	13,738
İKH (Ref:Yok)	Var	0,023	4,321	1,228	15,200
PAH (Ref:Yok	Var	0,795	0,048	0,000	
SVO (Ref:Yok)	Var	0,921	0,048	0,000	
ACEİ/ARB (Ref:Yok)	Var	0,601	0,728	0,222	2,392
İlk CRP (mg/l)		0,817	9,983	0,854	1,132
Son CRP (mg/l)		0,001	1,018	1,008	1,029
İlk Ürik Asit (mg/dL)		0,610	1,130	0,706	1,810
Son Ürik Asit (mg/dL)		0,003	2,062	1,285	3,308
GFH (Ref:<120)	≥120	0,820	1,148	0,349	3,778
GFH (Ref:59-30)	≥120	0,541	0,606	0,121	3,022
	119-90	0,614	0,579	0,070	4,821
	89-60	0,198	2,962	0,567	15,474
Ort. Proteinüri		0,835	1,001	0,995	1,007
Ort. Albuminüri		0,043	1,002	1,000	1,004

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan değişkenlerden Enter ve Backward metoduyla oluşturulan Çok değişkenli tüm faktörlerin birlikte değerlendirildiği modelde ise sadece CRP düzeyi bir birim artışı 1,021 kat ve Albuminüri düzeyi bir birim artışı 1,011 kat istatistiksel anlamlı faktörler olarak saptandı (sırasıyla p=0,012 p=0,005). (Tablo 13)

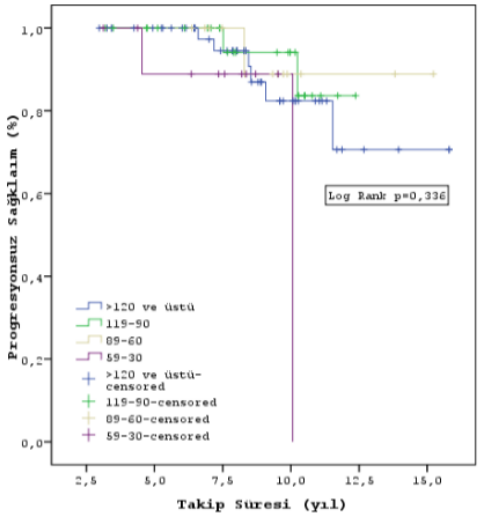
Tablo 13. Primer Sonlanım risk faktörleri Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

		p	HR	95%CI	
Enter Metot	İKH	0,684	0,215	0,000	349,017
	Son CRP	0,166	1,028	0,988	1,070
	Albuminüri	0,077	1,011	0,999	1,023
Backward Metot	Son CRP	0,012	1,021	1,005	1,037
	Albuminüri	0,005	1,011	1,003	1,018

GFH≥120 olan grupta 6 (%11,8), GFH<120 olan grupta 5 (%9,8) kişi primer sonlanıma ulaştı. Primer sonlanım yönünden istatiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,750). İki grubun primer sonlanımsız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log Rank p=0,820). (Şekil 7) Benzer şekilde GFH alt gruplarında da primer sonlanımsız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log Rank p=0,336). (Şekil 8)



Şekil 7. RHF olan ve olmayan grupta primer sonlanımsız sağkalım grafiği



Şekil 8. GFH alt gruplarına göre primer sonlanımsız sağkalım grafiği

Tablo 14. GFH değerlerine göre Primer Sonlanımsız sağkalım karşılaştırması

	Primer Sonlanımsız sağkalım			
	5 yıllık	10 yıllık	15 yıllık	Log Rank p
GFH<120	%97,9 (SE:2,1)	%84,7 (SE:7,8)	%77,6 (SE:9,8)	0,820
GFH≥120	%100	%82,4 (SE:7,4)	%70,6 (SE:12,6)	

	Primer Sonlanımsız sağkalım			
	5 yıllık	10 yıllık	15 yıllık	Log Rank p
GFH≥120	%100	%82,4 (SE:7,4)	%70,6 (SE:12,6)	0,336
GFH 119-90	%100	%94,1 (SE:5,7)	-	
GFH 89-60	%100	%88,9 (SE:10,5)	%88,9 (SE:10,5)	
GFH 59-30	%88,9 (SE:10,5)	-		

Sekonder sonlanım noktasına ise 23 hasta ulaştı. Bunun 13 tanesi RHF grubundandı ve anlamlı farklılık yoktu (p=0,477). RHF grubundaki 13 hastada da ölüm gerçekleşti. (Tablo 9)

Tablo 15. Sekonder sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastalarda demografik ve genel özellikler

Sekonder Sonlanım	Yok	Var	p
Cinsiyet n (%) Erkek Kadın	21 (%26,6) 58 (%73,4)	5 (%21,7) 18 (%78,3)	0,639
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)	54,1±7,8 40-72 (54)	54,4±5,9 45-70 (54)	0,838
VKİ (kg/m2) Ort.±SD (Min-Maks)	30,4±4,8 19,9-48 (31)	31,9±6,4 23,5-46,3 (31,1)	0,300
Diyabet süresi (yıl) Ort.±SD (Min-Maks)	13,9±5,5 3-28 (14)	17,5±6,8 5-33 (17,5)	0,019
Takip Süresi Ort.±SD Min-Maks (Median)	9,0±2,6 3,0-15,8 (8,8)	6,5±2,4 3,1-11,5 (6,5)	<0.001
Ek Hastalık n (%) HT HL İKH PAH SVO	54 (%68,4) 48 (%60,8) 12 %(15,2) 1 (%1,3) 2 %(2,5)	18 (%78,3) 16 (%69,9) 9 (%39,1) 3 (%13,0) 0 (%0,0)	0,359 0,442 0,019 0,035 1,000
ACEİ/ARB n (%)	44 (%55,7)	14 (%60,9)	0,659

Sekonder sonlanıma ulaşan hastalarda DM süresi, İKH ve PAH oranı daha yüksek (sırasıyla p=0,019, p=0,019, p=0,035), takip süresi istatiksel olarak daha kısa saptandı (p<0,001). (Tablo 15)

Sekonder sonlanıma ulaşan hastaların başlangıç ve ortalama HbA1c değerleri istatistiksel olarak yüksekti. (Tablo 16)

Tablo 16. Sekonder sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastaların başlangıç ve takip süresindeki HbA1c değerleri

Sekonder sonlanım	Yok	Var	
	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	p
Başlangıç HbA1c	9,5 ± 2,1 5,7-15,1 (9,2)	11,5 ± 2,3 7,4-17,1 (11,7)	<0.001
HbA1c 1	9,5 ± 2,0 6,1-14,5 (9)	10,5 ± 2,4 6,0-15,0 (11)	0,043
HbA1c 2	9,7 ± 2,1 6,3-15,5 (9,5)	10,8 ± 2,3 7,3-15,8 (10,7)	0,062
HbA1c 3	9,2 ± 1,9 6,5-13,5 (8,9)	15,0 ± 2,0 6,1-13,6 (10,4)	0,014
HbA1c 4	9,5 ± 1,8 5,7-12,9 (9,6)	10,3 ± 1,1 8,5-11,5 (11)	0,187
Son HbA1c	8,9 ± 1,8 5,3-13,3 (8,6)	9,9 ± 2,6 5,7- 17 (9,1)	0,106
Ort. HbA1c	9,45 ± 1,73 6,30-13,90 (9,10)	10,84 ± 1,78 7,00-14,2 (10,90)	0,001

Sekonder sonlanıma ulaşan hastaların albuminüri, proteinüri, üre, kreatinin, son ürik asit, son CRP değerleri yüksek saptandı. (Tablo 17)

Sekonder sonlanım risk faktörleri tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendiğinde; İKH tanısı varlığı 2,688 kat, PAH tanısı varlığı 7,796 kat, DM süresi bir birim artışı 1,075 kat, son CRP düzeyi bir birim artışı 1,011 kat, son Ürik asit düzeyi bir birim artışı 1,270 kat ve Albuminüri düzeyi bir birim artışı 1,001 kat risk faktörleri olarak saptandı. GFH 59-30 arasına göre değerlendirildiğinde GFH 60-89, GFH 90-119 arası gruplar koruyucu faktör olarak saptandı. (Tablo 18)

Tablo 17. Sekonder sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan hastaların başlangıçta ve takipteki laboratuvar değerleri

Sekonder sonlanım	Yok	Var	p
	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	Ort. ± SD Min - Maks (Median)	
İlk CRP (mg/l)	5,81 ± 4,72 0,1-29 (4)	6,47 ± 6,15 1-25 (5)	0,955
Son CRP (mg/l)	8,5 ± 14,9 0,5-89 (4)	33,5 ± 53,4 3,7-203 (8,85)	0.002
İlk Ürik asit (mg/dL)	4,38 ± 1,15 1,6-8 (4,4)	4,63 ± 2,03 1,70-9,40 (4,54)	0,883
Son Ürik asit (mg/dL)	5,08 ± 1,81 2,3-11,1 (4,91)	6,4 ± 2,4 2,58-12,1 (6,58)	0.015
Ort. Üre (mg/dL)	32,4 ± 10,8 17-67,8 (29,5)	48,4 ± 22,0 17,3-101 (43,3)	<0,001
Ort. Kreatinin (mg/dL)	0,75 ± 0,26 0,40-1,90 (0,70)	1,12 ± 0,62 0,40-2,60 (1,00)	0.009
İlk GFH (ml/dak/1.73m2)	112,0 ± 30,4 36-184 (119)	103,3 ± 41,9 30-165 (123)	0.770
Son GFH (ml/dak/1.73m2)	94,9 ± 34,8 13-191 (102)	61,6 ± 46,0 7-164 (52)	0.001
Ort. GFH (ml/dak/1.73m2)	102,2 ± 27,7 36,2-167,1 (105,7)	81,4 ± 37,7 27,8-164,3 (79,6)	0.020
Ort. Proteinüri (mg/g)	610,3 ± 1711,5 33-9864 (215,5)	2385,7 ± 2459,8 126-6692 (959)	<0.001
Ort. Albuminüri (mg/g)	163,0 ± 359,0 3,6-2788,7 (48,45)	896,3 ± 1439,4 7,7-5810 (263,75)	0.001

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan değişkenlerden Enter ve Backward metoduyla oluşturulan çok değişkenli modelde ise sadece DM süresinin bir birim artışı 1,099 kat, Albuminüri düzeyi bir birim artışı 1,001 kat anlamlı risk faktörleri olarak saptandı (sırasıyla p=0,024, p<0,001). (Tablo 19)

Tablo 18. Sekonder sonlanım risk faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

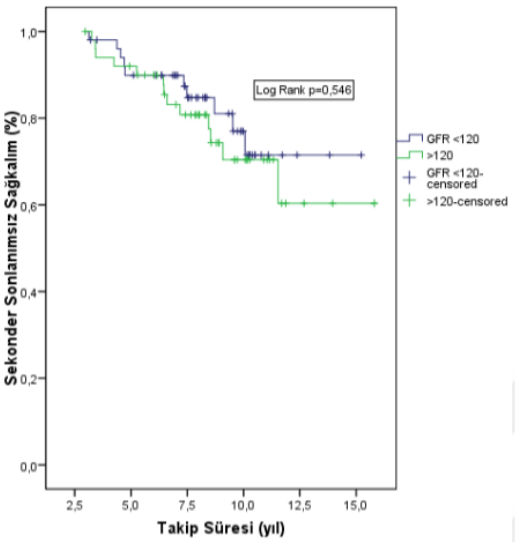
		p	HR	95%CI	
Yaş		0,387	1,024	0,970	1,082
Cinsiyet (Ref:Kadın)	Erkek	0,558	0,744	0,276	2,004
VKİ		0,244	1,055	0,964	1,154
Diyabet süresi		0,028	1,075	1,008	1,147
HT (Ref:Yok)	Var	0,225	1,850	0,684	5,000
HL (Ref:Yok)	Var	0,458	1,402	0,575	3,418
İKH (Ref:Yok)	Var	0,023	2,688	1,147	6,299
PAH (Ref:Yok	Var	0,001	7,796	2,273	26,734
SVO (Ref:Yok)	Var	0,757	0,048	0,000	
ACEİ/ARB (Ref:Yok)	Var	0,563	1,281	0,554	2,963
CRP (mg/l)		0,853	1,008	0,924	1,100
Son CRP (mg/l)		0,013	1,011	1,002	1,019
İlk Ürik Asit (mg/dL)		0,387	1,146	0,841	1,563
Son Ürik Asit (mg/dL)		0,031	1,270	1,022	1,577
GFH (Ref:<120)	≥120	0,547	1,289	0,564	2,944
GFH (Ref:59-30)	≥120	0,098	0,285	0,064	1,263
	119-90	0,408	0,533	0,120	2,364
	89-60	0,033	2,910	1,090	7,768
Ort. Proteinüri (mg/g)		0,159	1,002	0,999	1,005
Ort. Albuminüri (mg/g)		0,001	1,001	1,000	1,002

Tablo 19. Sekonder Sonlanım risk faktörleri Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

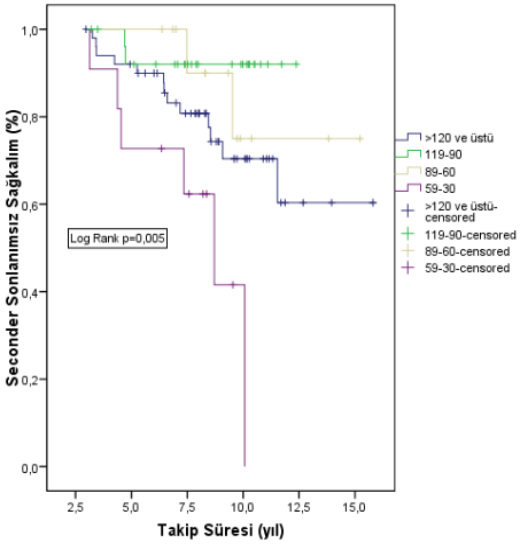
			p	OR	95%CI
Enter Metot	Diyabet süresi		0,060	1,101	0,996 1,218
	İKH		0,929	1,071	0,236 4,863
	PAH		0,232	6,661	0,297 149,540
	GFH	≥120	0,718	0,232	0,028 1,939
		119-90	0,170	0,108	0,004 2,591
		89-60	0,598	0,511	0,042 6,196
	Albuminüri		0,090	1,001	1,000 1,002
Backward Metot	Diyabet süresi		0,024	1,099	1,012 1,193
	Albuminüri		<0,001	1,001	1,001 1,002

RHF olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında sekonder sonlanımsız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log Rank p=0,546). (Şekil 9) Ancak GFH alt gruplarında sekonder sonlanımsız sağkalım oranlarında GFH

59-30 grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log Rank p=0,005). (Şekil 10)



Şekil 9. RHF olan ve olmayan gruplarda sekonder sonlanımsız sağkalım grafiği



Şekil 10. GFH alt gruplarına göre sekonder sonlanımsız sağkalım grafiği

Tablo 20. GFH değerlerine göre Sekonder Sonlanımsız sağkalım karşılaştırması

	Sekonder Sonlanımsız Sağkalım			
	5 yıllık	10 yıllık	15 yıllık	Log Rank p
GFH<120	%88,9 (SE:4,3)	%71,5 (SE:8,5)	%71,5 (SE:8,5)	0,546
GFH≥120	%92,0 (SE:3,8)	%70,4 (SE:7,6)	%60,3 (SE:11,3)	

	Sekonder Sonlanımsız Sağkalım			
	5 yıllık	10 yıllık	15 yıllık	Log Rank p
GFH≥120	%92,0 (SE:3,8)	%70,4 (SE:7,6)	%60,3 (SE:11,3)	0,005
GFH 119-90	%92,0 (SE:5,4)	%92,0 (SE:5,4)	-	
GFH 89-60	%100	%75,0 (SE:15,8)	-	
GFH 59-30	%72,7(SE:13,4)	%41,6 (SE:19,7)	-	

GFH	≥120	119-90	89-60
	Log Rank p	Log Rank p	Log Rank p
119-90	0,087		
89-60	0,381	0,527	
59-30	0,025	0,001	0,020

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Nefroloji ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalarda glomerüler hiperfiltrasyonun renal prognoz üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Hiperfiltrasyonun net tanımının olmaması, patofizyolojisinin henüz tam aydınlatılmamış olması nedeniyle renal progresyon, mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri son dönemde yapılan çalışmalarla araştırılmaktadır. Çalışmamızda güncel çalışmalarda baz alınan değerlere göre RHF kesim değerini ≥120 ml/dak/1,73 m2 olarak belirledik. Buna göre MDRD hesaplama sistemini kullanarak eGFR değerlerine göre hastaları başlangıçta hiperfiltrasyonu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayırdık. Geçmiş benzer çalışmalarda (71,72) olduğu gibi GFH hesaplanırken cinsiyete dayalı önemli farklılıkları, RHF'nin obezite, HT ile ilişkisini ve yaşlı hastalarda fizyolojik GFH düşüşünü (76) de hesaba katarak hastaları yaş, cinsiyet, ek hastalık, VKİ, DM süresi için optimize ederek gruplarımızı belirledik ve bu parametrelerin etkisini minimalize ettik. Her 2 gruptan n=51 olmak üzere toplam n=102 hasta ile çalışmaya devam ettik.

Çalışmamızda primer ve sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların sayısı RHF grubunda daha yüksek olsa da istatiksel anlamlı sonuç saptanmadı (sırasıyla p=0,750, p=0,477). Ancak RHF grubundaki hastalarda daha hızlı GFH düşüşü (p<0,001) ve hem başlangıç hem de son takiplerinde daha düşük Ürik asit seviyeleri olduğunu saptadık (sırasıyla p=0,028, p=0,018).

Literatürdeki hiperfiltrasyonu değerlendiren çalışmalar incelendiğinde RHF'si olan hastaların oranının minimum %5,22, maksimum %22,66 olduğu görülmüştür. (57,71,72,73,74,75). Bu çalışmalarda hiperfiltrasyonun tanımı, DM ve/veya mortalite ile ilişkisi ve bunlara etki eden faktörler araştırılmıştır. DM olan hasta gruplarında daha yüksek RHF oranları saptanmıştır. Çalışmamızda değerlendirilen 317 hastadan 62 tanesi (%19,6) RHF grubundandı.

Çalışmamızda RHF'ye sahip hastaların başlangıç ve takiplerde HbA1c düzeyleri ortalama %10,42 olup istatiksel olarak yüksek saptandı (p<0.001). Moriconi ve ark. tamamı DM tanılı 314 katılımcılı retrospektif çalışmasında ve Low ve ark. 1014 katılımcıdan oluşan prospektif kohort çalışmalarında benzer şekilde RHF'ye sahip

grupta başlangıçtaki HbA1c değerleri istatiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla ortalama %9,3 ve %9,4) (71). Yine Ruggenenti ve ark. 600 hastadan oluşan hiperfiltrasyon ile eGFR düşüş hızını araştırdığı çalışmada RHF grubunda HbA1c değerleri ortalama %6,7 olup istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek saptanmıştır (72). Önceki çalışmalarda başlangıçta bir kere HbA1c düzeyi ile hastalar değerlendirildiğinden, çalışmamız tekrarlayan ölçümlerle doğruluğunu arttıran, HbA1c değerlerini takip süresince değerlendiren literatürde bilinen ilk çalışmadır. Bu sonuçlar her iki grupta da hastaların benzer DM süresine sahip olmasına rağmen RHF grubunda glisemik kontrolün daha kötü olduğunu göstermektedir.

DM süresi Low ve ark. çalışmasında RHF hastalarında ortalama 7,6 yıl olup istatiksel olarak olarak anlamlı düşük (75), Lee ve ark. çalışmasında RHF olan grupta DM süresi ortalama 5,1 yıl olup anlamlı düşük, Ruggenenti ve ark. 6 yıl (72), Moriconi ve ark. 11 yıldı (71). Moriconi ve Ruggenetinin çalışmalarında RHF gruplarında DM süresi açıdan anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda hastaların ortalama DM süresi RHF grubunda 14,9 yıl olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,723). Ancak çalışmamızda DM süresi primer sonlanıma ulaşan hastalarda ortalama 16,5 yıl iken (p=0,723), sekonder sonlanıma ulaşan hastalarda ortalama 17,5 yıl olup istatiksel olarak yüksek saptanmıştır (p=0,019). 10 yıldan uzun diyabet süresi olan hastalarda hiperfiltrasyon görülmesi, RHF'nin DM tanısı sırasında zayıf metabolik kontrolden kaynaklanan geçici bir fenomen olmadığını göstermektedir.

Low ve ark. Tip 2 DM tanılı hastalarda yapmış olduğu prospektif kohort çalışmasında başlangıçta hastaların %5,2'sinde RHF saptanmış olup bunların 6 yıllık takiplerinde %22,9'unda hızlı GFH düşüşü (>3 mL/dak/1,73 m2) gerçekleşmiştir. Aynı çalışmada hızlı GFH düşüşü (>3 mL/dak/1,73 m2) olan hastalar değerlendirildiğinde RHF'nin ve HbA1c yüksekliğinin bu düşüş için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (75). Benzer şekilde Bjornstad ve ark. çalışmasında başlangıçta ve 6 yıllık takip sonrası hızlı GFH düşüşü olan hasta grubunda RHF oranı ve GFH değerleri istatiksel olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada RHF olan grupta yıllık ortalama GFH düşüşü 3,2 ml/dak/1,73m2 iken, olmayan grupta 0,4 ml/dak/1,73m2 olarak saptanmıştır (76). Ruggenenti ve ark. ortalama 4 yıl süren çalışmasında RHF hastalarında takiplerinin 6. ayında GFH düşüş miktarı 13,6 ml/dak/1,73m2 olup RHF olmayan gruba göre istatiksel olarak 13 kat daha hızlı olduğu tespit edilmiştir. Aynı

çalışmada RHF grubunda yıllık ortalama GFH düşüşü 4.39 ml/dak/1,73m2 olup anlamlı yüksek saptanmıştır (72). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde RHF olan grupta olmayan gruba göre başlangıç ve son ölçülen GFH değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0.001). Tüm bu çalışmalar RHF'nin renal progresyonun gidişatını öngörmede etkili bir belirteç olabileceğini ve bu yolda diyabetin önemli bir basamak olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda RHF grubunda yıllık ortalama GFH düşüşü 4,14 ml/dak/1,73m2, olmayan grupta 1,26 ml/dak/1,73m2 olarak saptanmıştır. GFH düşüşüne etki eden faktörler incelendiğinde; son CRP, son Ürik asit, son proteinüri, son albuminüri, ilk HbA1c ve albuminüri ortalama değerleri arasında pozitif yönde istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak GFH düşüşünü belirleyen faktörler birlikte Lineer regresyon analizi ile incelendiğinde ise sadece hastalara takip başlangıcında bakılan HbA1c değerleri istatiksel olarak anlamlı faktör olarak saptanmıştır (p<0,001). Çalışmamız bu açıdan litartürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Benzer çalışmalarda da olduğu gibi hastaları gruplara ayırırken cinsiyet, yaş, komorbid hastalık, DM süresi açısından optimize ettiğimizden bunlardan bağımsız RHF'nin renal prognozu ve GFH düşüşünü ön görmede çok önemli bir role sahip olduğu söylenebilir.

Ruggenenti ve ark. çalışmasında RHF hastalarının %76'sı (72), Moriconi ve ark. çalışmasında RHF hastalarının %35'i RAAS inhibitörü kullanıyordu ve istatiksel anlamlı bir farklılık yoktu (71). Low ve arkadaşlarının çalışmasında RHF grubunda RAAS inhibitörü kullanım oranı %34 (75) , Lee ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %13,8 olup istatiksel olarak anlamlı düşük saptanmış (74). Bizim çalışmamızda her iki grupta da RAAS blokörü kullanım oranı eşit olup, RHF grubunda %56.9 olarak saptandı. RAAS kullanım oranı düşük olmasına rağmen benzer çalışmalardan daha yüksekti. Bu sonuçlar ile çalışmalarda Diyabetik Böbrek Hastalığında ilk ve koruyucu basamak tedavilerden olan RAAS blokör kullanım oranının RHF gruplarında düşük olması, RHF'nin tanımlanmasında ve erken tedavi başlanmasında eksiklikler olduğu göstermektedir.

Çalışmamızda primer sonlanım noktasına ulaşan hasta sayısı 11 idi. Bunun 6'sı RHF grubundandı. RHF ile primer sonlanım açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,750). Primer sonlanım noktası açısından istatistiksel farkın olmaması, az katılımcıda meydana gelen düşük olay oranıyla ilgili istatistiksel gücün sınırlı

olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda sekonder sonlanım noktasına ulaşan hasta sayısı 23 idi. Bunun 13 tanesi RHF grubundandı (p=0,477). Primer ve sekonder sonlanım noktaları için RHF olan grupta daha fazla sayıda hasta olsa da gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

Setti ve arkadaşlarının RHF'nin mortalite ile ilişkisini araştırdığı 2044 katılımcılı çalışmasında hastaların %63'ünde ölüm gerçekleşti. Çalışmadaki hastalar yaş, ek hastalık gibi demografik ve genel veriler yönünden benzer özelliklere sahipti. Çalışmada sağ kalan hastalarla karşılaştırıldığında ölüm gelişen hastaların RHF oranı, DM tanısı ve DM süresi istatiksel olarak anlamlı yüksekti. Ölüm gelişen hastalarda RHF %7,21 oranındayken sağ kalan hastalarda bu oran %2,65 idi. Tüm nedenlere bağlı ölüme bakıldığında RHF risk faktörü olarak saptandı. Setti ve arkadaşlarının yine başka bir subkohort çalışmasında RHF artmış mortalite riski ile ilişkili bulundu (57,73). Bu çalışmalarda kontrol grubuna bizim çalışmamızın aksine GFH<60 ml/dak/1,73m2 hastalar dahil edilmemişti.

Çalışmamızda normofiltrasyon ve düşük filtrasyon hızına sahip hastaları birlikte değerlendirdiğimiz, GFH 30-60 ml/dak/1,73m2 hastaları da hiperfiltrasyon olmayan gruba dahil ettiğimiz için RHF, sonlanım noktaları yönünden risk faktörü olarak saptanmamış olabilir. Bizi bu düşünceye iten benzer bir çalışmayı da Moriconi ve arkadaşları yapmıştır: Ortalama 21 yıl takip edilen 314 hastadan oluşan çalışmada primer sonlanım noktası; serum kreatininde 2 kat artış, SDBY başlangıcı (diyaliz, transplantasyon, GFH<15 ml/dak/1,73m2 ve/veya ölüm) olarak belirlenmiş olup hastaların 95'i (%30.3) primer sonlanıma ulaşmıştır. Bu hastaların 25 tanesi RHF grubundandır. Primer sonlanım açısından değerlendirildiğinde RHF'si olan grup ile normofiltrasyona sahip grup arasında istatiksel anlamlı fark görülürken, düşük filtrasyon hızına sahip grup ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Normofiltrasyon grubuna göre değerlendirildiğinde RHF primer sonlanım noktası için risk faktörü olarak görülmüştür. Benzer şekilde kardiyak ölüm oranı RHF grubunda normofiltrasyon grubuna göre anlamlı sonuçlanırken düşük filtrasyon hızına sahip grupta anlamlı sonuçlanmamıştır. Aynı çalışmada böbreğe spesifik sonlanım noktası olarak ise kreatinin 2 kat artışı, SDBY başlangıcı ve/veya renal ölüm gelişmesi olarak belirlenmiştir. Buna göre sekonder sonlanım noktasına 44 (%14) hasta ulaşmıştır. Bu hastaların 14 tanesi RHF grubundan saptanmıştır. Böbrek spesifik sonlanım açısından

değerlendirildiğinde RHF'ye sahip grup ile normofiltrasyona sahip grup arasında istatiksel anlamlı fark görülürken, düşük filtrasyon hızına sahip grup ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada benzer şekilde böbrek spesifik sonlanım için de RHF risk faktörü olarak saptanmıştır.

Park ve arkadaşlarının Güney Kore'de ortalama 12,4 yıl takip edilen 43,503 gönüllüden oluşan çalışmasında RHF'nin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada katılımcılar yaş, cinsiyet, DM öyküsü, DM süresi ve antihipertansif ilaç kullanımı yönünden benzer özellikte seçilmiştir. Çalışmanın sonucunda görünüşte sağlıklı bir popülasyonda tüm nedenlere bağlı ölümler değerlendirildiğinde RHF bir risk faktörü olarak bulunmuştur (6). RHF'nin tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız yeni bir belirteci olma olasılığı geniş gruplu prospektif çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Çalışmamızda yapılan çok değişkenli regresyon analizlerinde albuminürinin bir birim artması primer sonlanım noktası için 1,011 kat, sekonder sonlanım noktası için 1,001 kat risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Literatürde benzer çalışmalarda RHF ile albuminüri arasında istatiksel anlamlı farklılık saptanmayıp (75,74), KBH hastalarında tüm nedenlere bağlı ölümlerin araştırıldığı çalışmada RHF'nin mortalite ile ilişkisi albuminüriden bağımsız olarak bulunmuştur (77). Çalışmamızın retrospektif olması sebebi ile hastaların takip süresince albuminüriye etkili tedavi değişikliklerinin objektif not edilememiş olması, proteinüri takibinin spot idrar ölçümüyle yapılması çalışmamızın kısıtlayıcı noktalarındandır. Bilindiği gibi 24 saatlik idrarda protein ölçümü daha güçlü bir yöntemdir.

Ruggenenti ve ark. çalışmasında RHF'ye sahip grupta Ürik asit değerleri diğer gruba göre istatiksel anlamlı olarak daha düşük, ortalama 4.8±0.9 mg/dL olarak belirtilmiştir (72). Rodriguez-Poncelas ve ark. 9238 katılımcıdan oluşan prediyabet ve hiperfiltrasyon ilişkisini araştırdığı kohort çalışmasında hastaların %7'sinde RHF saptanmıştır. RHF grubunda ürik asit düzeyi ortalama 4.9 mg/dL olup hiperfiltrasyon olmayan gruba göre istatiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada Cox regresyon modelinde prediyabetik ve Tip 2 DM hastalarında Ürik asit, hiperfiltrasyon için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (HR=0.78 %95CI=0.73–0.84)(83). Shichiri ve arkadaşlarının Tip 2 DM hastalarında düşük

serum ürik asit düzeyinin yeni başlayan diyabetik nefropati ile olası ilişkisini araştırdığı 201 katılımcı ile yaptığı çalışmada Ürik asit düzeyleri hipoürisemik grupta ortalama: 1.91 mg/dL iken hipoürisemik olmayan grupta ortalama: 5.05 mg/dL olarak saptanmıştır. Ve çalışmada hipoürisemik hasta grubunda diğer gruba göre önemli ölçüde daha yüksek endojen kreatinin klerensi ($p<0,05$) ve daha düşük serum beta-2-mikroglobulin seviyeleri ($p<0,05$) gösterilmiştir. Bu bulgular hipoürisemik grubun daha yüksek glomerüler filtrasyon hızına sahip olduğunu göstermektedir (84).

Çalışmamızda RHF grubunda takip başlangıcında ve sonunda bakılan Ürik asit değerleri sırasıyla ortalama 4,04 mg/dL ve 4,73 mg/dL olarak saptanmıştır. Hiperfiltrasyon olmayan gruba göre her ikisi de RHF grubunda istatiksel olarak düşük bulunmuştur ($p=0,018$, $p=0,028$). Çalışmamız RHF'de Ürik asit değerleri için literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar göstermektedir. Diyabetik nefropatiye giden yolakta oksidatif stresin büyük bir etkisinin olduğu ve Pürin metabolizmasının son ürünü olan Ürik asitin antioksidan etkileri olduğu bilinmektedir. Düşük Ürik asit düzeyinin aşırı oksidatif stres ve ciddi renal vazokonstriksiyona yol açabileceği ve böylece iskemik tipte renal hasar ortaya çıkabileceği farelerle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (85). RHF'ye sahip hastalarda hızlı renal progresyonun etkisi buna bağlı olabilir.

Çalışmamız hiperfiltrasyonun renal prognoz üzerine etkisini araştıran ülkemizde bilinen ilk çalışmadır. Ancak bazı kısıtlamalar mevcuttur. Retrospektif yapılmış olması, hasta sayısının görece az olması ve takip sırasında hastaların yaşam tarzı değişikliklerinin, tedavi değişikliklerinin objektif olarak dokümante edilememiş olması en önemli kısıtlamalardır. Çalışmamızın tek merkezli ve üçüncü basamak hizmet veren bir hastanede yapılmış olması diğer bir kısıtlamadır. Birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinde takip edilen komorbiditesi daha az, tedavi yanıtı ve uyumu daha yüksek olan hastalar hastanemize daha az başvuru yapmaktadır. Bu durumun bulgularımızın genellenebilirliğini etkileme derecesi net bilinmemektedir. Bu nedenle değerlendirme yapılırken bağımsız birincil kohortlarda, özellikle de birinci basamak sağlık merkezlerinde yapılacak benzer çalışmalar önem arz etmektedir.

6. SONUÇ

Glomerüler hiperfiltrasyon, diyabetik nefropatide ilk aşama olarak bilinse de henüz patofizyolojisi , tanımı ve renal prognoz üzerine etkileri tam aydınlatılamamıştır. Hipofiltrasyona benzer şekilde glomerüler hiperfiltrasyonun da diyabetik olan ve olmayan hastalarda böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini, kardiyovasküler ve/veya renal nedenlerden kaynaklanan mortalite riskini artırdığı güncel çalışmalarda gösterilmiştir ve hala bir araştırma konusudur. Yaptığımız çalışma RHF ile sonlanım noktaları arasında anlamlı bir ilişki saptamasa da Tip 2 DM tanılı hastalarda GFH düşüşünü öngörmede RHF'nin etkisini göstermiştir. Çalışmamız RHF'nin tanınması ve erken dönemde koruyucu önlemlerin alınması için hastaların aktif olarak taranmasını teşvik etmekte ve risk hesabı oluşturmak için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. Public Library of Science; 2016;11

2. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal diease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017 Jan 1;55(1):66–76.

3. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). Diabetes Care. 2009 Aug;32(8):1497–502.

4. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy [Internet]. 1983;32(Suppl. 2):64-78,

5. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Van Bommel EJ, Heerspink HJL, Van Raalte DH, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment. Journal of the American Society of Nephrology. American Society of Nephrology; 2017;28:1023–39.

6. Park M, Yoon E, Lim YH, Kim H, Choi J, Yoon HJ. Renal hyperfiltration as a novel marker of all-cause mortality. Journal of the American Society of Nephrology. 2015 Jun 1;26(6):1426–33.

7. Penno G, Orsi E, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, et al. Renal hyperfiltration is independently associated with increased all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes: A prospective cohort study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jul 14;8(1).

8. Ahmed AM. history of diabetes mellitus Domestic violence View project Recent Awards and Achievements View project [Internet]. 2022;23(4):373-378

9. Karamanou M. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J Diabetes. 2016;7(1):1.

10. 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 Res Clin Pract. 2022 Jan 1;183:109119.

11. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Dec 1;94(3):322–32.

12. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022: Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):175–184

13. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting–Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. The new england journal of medicine n engl j med 2004;4(351):19.

14. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care. 2022 Dec 1;45(12):3075–90.

15. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR Estimation: From Physiology to Public Health. American Journal of Kidney Diseases. 2014 May 1;63(5):820–34.

16. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: A systematic literature review, Nephrology Dialysis Transplantation. Oxford University Press; 2015:30:iv6–16.

17. Schwandt A, Denkinger M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. J Diabetes Complications. 2017 Sep 1;31(9):1376–83.

18. 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 - Journal of the American Medical Association. 2016 Aug 9;316(6):602–10.

19. 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 Jan 31;24(2):302–8.

20. Wyld MLR, Morton RL, Aouad L, Magliano Di, 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. 2021 Jun 1;36(6):1048–56.

21. Nichols GA, Ustyugova A, Déruaz-Luyet A, O'Keeffe-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. 2020 Jul 1;31(7):1594–601.

22. Mogensen CE. How to Protect the Kidney in Diabetic Patients With Special Reference to IDDM [Internet]. 1997;46(SUPPL. 2):104-111

23. Amod A, Buse JB, McGuire DK, Pieber TR, Pop-Busui R, el al. Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11). Diabetes Therapy [Internet]. 2020;11:53-70

24. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. Kidney Int. 1994 Feb 1;45(2):403–10.

25. Kon V, Fogo A, Ichikawa I, Hellings SE, Bills T. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. Kidney Int. 1993 Sep 1;44(3):545–50.

26. Rianto F, Hoang T, Revoori R, Sparks MA. Angiotensin receptors in the kidney and vasculature in hypertension and kidney disease. Mol Cell Endocrinol. 2021 Jun 1;529:11259.

27. Tanaka R, Kon V, Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A. Angiotensin converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structure by distinct mechanisms. Kidney Int. 1994 Feb 1;45(2):537–43.

28. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and

microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370: 829–40

29. Parving HH, Lehnert H, Böchner -Mortensen J, Gomis R. The Effect Of Irbesartan On The Development Of Dıabetıc Nephropathy In Patıents Wıth Type 2 Dıabetes Abstract Background Microalbuminuria and hypertension [Internet]. N Engl J Med. 2001;870

30. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. The BMJ. 2021 Jan 13;372.

31. Wanner C. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition and the Visualization of Kidney Hemodynamics. Vol. 140, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2019:316–8.

32. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson B V., Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-Transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2018 Nov 1;33(11):2005–11.

33. Johansen ME, Argyropoulos C. The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors is now. Vol. 43, Clinical Cardiology. John Wiley and Sons Inc; 2020:1376–87.

34. Baigent C, Emberson JR, Haynes R, Herrington WG, Judge P, Landray MJ, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. The Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1788–801.

35. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate ‘dip’ upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. Kidney Int. 2021 Mar 1;99(3):750–62.

36. Kintscher U, Edelmann F. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone and heart failure with preserved ejection fraction. Cardiovascular Diabetology. 2023;22

37. Neuen BL, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors and finerenone: one or the other or both? Vol. 37, Nephrology Dialysis Transplantation. Oxford University Press; 2022:1209–11.

38. Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, Mcgill JB, et al. Design of the COmbinatioN effect of FInerenone anD EmpagliflοziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). Nephrology Dialysis Transplantation. 2023 Apr 1;38(4):894–903.

39. Savedchuk S, Phachu D, Shankar M, Sparks MA, Harrison-Bernard LM. Targeting Glomerular Hemodynamics for Kidney Protection. Advances in Kidney Disease and Health. 2023 Mar;30(2):71–84.

40. Menon MC, Chuang PY, He CJ. The glomerular filtration barrier: Components and crosstalk International Journal of Nephrology. 2012;2012.

41. Pozzi A, Jarad G, Moeckel GW, Coffa S, Zhang X, Gewin L, et al. β1 integrin expression by podocytes is required to maintain glomerular structural integrity. Dev Biol. 2008 Apr 15;316(2):288–301.

42. Navar LG. Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies [Internet]. Am. J. Physiol. 1978;234(5):357-370.

43. Moore LC, Rich A, Casellas D. Ascendıng Myogenıc Autoregulatıon: Interactıons Between Tubuloglomerular Feedback And Myogenıc Mechanısms. Bulletin of Mathematical Biology. 1994;56.

44. Vallon V, Schroth J, Satriano J, Blantz RC, Thomson SC, Rieg T. Adenosine A1 receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. Nephron Physiol. 2009 Mar;111(3).

45. Bank N, Aynedjian HS. Progressive increases in luminal glucose stimulate proximal sodium absorption in normal and diabetic rats. Journal of Clinical Investigation. 1990;86(1):309–16.

46. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. Vol. 17, Nature Reviews Nephrology. Nature Research; 2021:319–34.

47. Bildaci YD, Kazancioglu R. Water for kidney. Vol. 27, Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal. Turkish Society of Nephrology; 2018:127–32.

48. Casellas D, Carmines PK, Navar LG. Microvascular reactivity of in vitro blood perfused juxtamedullary nephrons from rats. Kidney Int. 1985 Nov 1;28(5):752–9.

49. Patzak A, LAi E, Persson PB, Persson EG. Angıotensın Iı–Nıtrıc Oxıde Interactıon In Glomerular Arterıoles. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2005;32(5):410-14.

50. Denton KM, Anderson WP, Sinniah R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole [Internet]. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 2000;279:629-638

51. Edwards RM. Response of isolated renal arterioles to acetylcholine, dopamine, and bradykinin [Internet]. 1985

52. Inscho EW, Carmines PK, Gabriel Navar L. Juxtamedullary Afferent Arteriolar Responses to Pi and P 2 Purinergic Stimulation [Internet]. 1991;17:1033-37.

53. Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. Elucidation of signal transduction pathways. Journal of Clinical Investigation. 1989;83(1):336–42.

54. Patzak A, Lai EY, Persson PB, Persson AEG. Angiotensin II-nitric oxide interaction in glomerular arterioles. In: Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2005:410–4.

55. Imig JD, Roman RJ. Nitric Oxide Modulates Vascular Tone in Preglomerular Arterioles [Internet]. Hypertension 1992;19:770-774

56. Mogensen CE. Glomerular Hyperfiltration in Human Diabetes [Internet]. 1994;7(17)

57. Ould Setti M, Kacimi SEO, Niskanen L, Tuomainen TP. Mortality-based definition of renal hyperfiltration in middle-aged men: a 35-year cohort from Finland. Int Urol Nephrol. 2022 Jul 1;54(7):1673–80.

58. Korhonen PE, Kiiski S, Kautiainen H, Ojanen S, Tertti R. The Relationship of Kidney Function, Cardiovascular Morbidity, and All-Cause Mortality: a Prospective Primary Care Cohort Study. J Gen Intern Med. 2023 Jun 1;38(8):1834–42.

59. Conrad KP. Mechanisms of Renal Vasodilation and Hyperfiltration During Pregnancy, I Soc Gynecol Investig. 2004;11

60. Savedchuk S, Phachu D, Shankar M, Sparks MA, Harrison-Bernard LM. Targeting Glomerular Hemodynamics for Kidney Protection. Advances in Kidney Disease and Health. 2023 Mar;30(2):71–84.

61. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am. J. Physiol. 1981;241:85-93.

62. McArdle Z, Schreuder MF, Moritz KM, Denton KM, Singh RR. Physiology and Pathophysiology of Compensatory Adaptations of a Solitary Functioning Kidney., Frontiers in Physiology. Frontiers Media S.A.; 2020;11

63. Brenner BM, Lawler EW, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. Kidney International. 1996;49:1774 —1777

64. van Vuuren SH, Sol CM, Broekhuizen R, Lilien MR, Oosterveld MJS, Nguyen TQ, et al. Compensatory Growth of Congenital Solitary Kidneys in Pigs Reflects Increased Nephron Numbers Rather Than Hypertrophy. PLoS One. 2012 Nov 21;7(11).

65. Hill GS, Heudes D, Barié J. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. Kidney International. 2003;63

66. Hostetter TH. Hypertrophy and hyperfunction of the diabetic kidney. Vol. 107, Journal of Clinical Investigation. The American Society for Clinical Investigation; 2001:161–2.

67. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. Compr Physiol. 2011 Jul;1(3):1175–232.

68. Bak M, Thomsen K, Christiansen T, Flyvbjerg A. Renal Enlargement Precedes Renal Hyperfiltration in Early Experimental Diabetes in Rats. 2000.

69. Persson P, Hansell P, Palm F. Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration. Acta Physiologica. 2010;200:3–10.

70. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2016 Nov 24;375(21):2096–8.

71. Moriconi D, Sacchetta L, Chiriacò M, Nesti L, Forotti G, Natali A, et al. Glomerular hyperfiltration predicts kidney function decline and mortality in type 1 and type 2 diabetes: A 21-year longitudinal study. Diabetes Care. 2023 Apr 1;46(4):845–53.

72. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012 Oct;35(10):2061–8.

73. Ould Setti M, Voutilainen A, Niskanen L, Tuomainen TP. The association between renal hyperfiltration and mortality is not mediated by diabetes mellitus. Int Urol Nephrol. 2023.

74. Lee KU, Park JY, Hwang IR, Hong SK, Kim GS, Moon DH. Glomerular Hyperfiltration in Koreans With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. American Journal of Kidney Diseases, 1995;26:722-7

75. Low S, Zhang X, Wang J, Yeoh LY, Liu YL, Ang KKL, et al. Long-term prospective observation suggests that glomerular hyperfiltration is associated with rapid decline in renal filtration function: A multiethnic study. Diab Vasc Dis Res. 2018 Sep 1;15(5):417–23.

76. Bjornstad P, Cherney DZ, Snell-Bergeon JK, Pyle L, Rewers M, Johnson RJ, et al. Rapid GFR decline is associated with renal hyperfiltration and impaired GFR in adults with Type 1 diabetes. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015 Oct 1;30(10):1706–11.

77. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. Diabetes. 2009;58(7):1651–8.

78. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes. 2017 Jan 3;10(1):1–4.

79. Wang J, Jia Y, Wang N, Zhang X, Tan B, Zhang G, et al. The clinical significance of tumor-infiltrating neutrophils and neutrophil-to-CD8+ lymphocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma [Internet] Journal of Translational Medicine 2014, 12:7

80. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. Cancer Med. 2014 Apr 1;3(2):406–15.

81. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, Moosazadeh M, Hedayatizadeh-Omran A, Vahedi L, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19 Patients and Control Group and Relationship with Disease Prognosis. Caspian J Intern Med [Internet]. 2020 Nov 10 [cited 2023 Oct 19;11(0):531–5.

82. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. Crit Care. 2015 Dec 16;19(1).

83. Rodriguez-Poncelas A, Coll-de-Tuero G, Blanch J, Comas-Cufí M, Saez M, Barceló MA. Prediabetes is associated with glomerular hyperfiltration in a European Mediterranean cohort study. J Nephrol. 2018 Oct 1;31(5):743–9.

84. Shichiri M, Iwamoto H, Marumo F. Diabetic Hipouricemia as an Indicator of Clinical Nephropathy. Am J Nephrol 1990;10:115-122

85. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. Journal of Clinical Investigation. 1984;74(4):1156–64.