T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA NAPLES PROGNOSTİK SKORU İLE ALBÜMİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Zeynep TAŞÇI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA NAPLES PROGNOSTİK SKORU İLE ALBÜMİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Zeynep TAŞÇI

Tez Danışmanı: DoçDr. Kadem ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli deneyimlerini bizlerle paylaşarak yol gösteren, tez danışmanım, hocam Doç. Dr. Kadem ARSLAN'a

Eğitimim süresince benimle tecrübelerini paylaşan sayın hocalarım, Prof. Dr. Beyza Macunluoğlu Atakan'a, Prof. Dr. Umut SAFER'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve bu tez projesi boyunca bana destek olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Süleyman BAŞ'a

Birlikte çalıştığım sevgili asistan doktor arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük destekçim olan ve her zaman yanımda olan kıymetli annem Meryem TAŞÇI, babam Ali TAŞÇI ve kardeşim Pınar TAŞÇI'ya,

Sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep TAŞÇI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..……..……..……..**i**

KISALTMALAR……..……..…..**iv**

TABLO LİSTESİ……..…….……..**vii**

ŞEKİL LİSTESİ……..……..**ix**

ÖZET……..……**x**

ABSTRACT……..…….…….……..**xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..……..**1**

2. GENEL BİLGİLER…….……**3**

2.1 DİYABETES MELLİTUS……3

2.1.1 Tanımı……..……..3

2.1.2 Epidemiyoloji……..……..3

2.1.3 Tanı Kriterleri……..……..3

2.1.4 Sınıflaması…….……5

2.1.4.1 Tip 1 Diabetes Mellitus…….……..…….5

2.1.4.2 Tip 2 Diabetes Mellitus……..……..……5

2.1.4.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus…….……5

2.1.4.4 Spesifik Diyabet Tipleri…….……..……6

2.1.5 Diyabetin Komplikasyonları…….……..…..9

2.1.5.1 Akut Komplikasyonlar……..…….…….9

2.1.5.2 Kronik Komplikasyonlar……..…….……..9

2.2 DİYABETİK NEFROPATİ…….……..9

2.2.1 Epidemiyoloji…….…….……10

2.2.2 Risk Faktörleri……10

2.2.3 Diyabetik Nefropati Gelişimi…….……10

2.2.4 Diyabetik Nefropati Tanısı…….……18

2.2.5 Diyabetik Nefropati Tedavisi…….……20

2.2.5.1 Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin baskılanması…...21

2.2.5.2 SGLT-2 inhibitörü……..…….22

2.3 İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER……..……..22

2.3.1 Nötrofil Lenfosit Oranı……..……22

2.4 NAPLES PROGNOSTİK SKORU……..……23

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER……..23

4. BULGULAR……26

5. TARTIŞMA…….……57

6. SONUÇ……65

KAYNAKLAR……..……...…….68

EKLER……..……76

ÖZGEÇMİŞ……..……...……78

KISALTMALAR

AKO: Albumin kreatinin oranı

ACEi: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AGE: İleri glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation End products)

APG: Açlık plazma glukozu

ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

ARK.: Arkadaşları

BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz

CEL: Carboxyl ester lipase

CTGF: Bağ dokusu büyüme faktörü

DAG: Diaçilgliserol

DHAP: Dihidroksiaseton fosfat

DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)

DM: Diabetes Mellitus

DN: Diyabetik nefropati

DNA: Deoksiribonükleik asit

ET-1: Endotelin-1

GAPDH: Gliseradehit-3 fosfat dehidrogenaz

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GFAT: Glutamin-fruktoz-6-fosfat amidotransferaz

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GSH: İndirgenmiş glutatyon

GSSG: Oksitlenmiş glutatyon

HBA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HIV: İnsan immun eksiklik virüsü

HNF: Hepatosit nükleer faktör

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL: İnterlökin

INS: İnsülin

IPF: İnsülin promotör faktör

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KCNJ: Potassium inwardly-rectifying channel J

KDIGO: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

KKB: Kalsiyum kanal blokeri

KLF: Kruppel like factor

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LMO: Lenfosit monosit oranı

MHO: Monosit yüksek dansiteli lipoprotein oranı

MODY (maturity onset diabetes of the young): Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları

NAD^+: Nikotinamid adenin dinükleotid, NADH

NADPH: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NeuroD: Nörojenik diferansiyasyon

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

NLO: Nötrofil lenfosit oranı

NO: Nitrik oksit

NPS: Naples prognostik skoru

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PAX: Paired box

PG: Plazma glukozu

PKC: Protein kinaz C

ROS: Reaktif oksijen türleri

SGLT-2: Sodyum glukoz ko-transporter

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü- β

TNF-α: Tümör nekrozis faktör-α

TS: Transferrrin saturasyonu

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes mellitus tanı kriterleri

Tablo 2: Spesifik Diyabet Tipleri

Tablo 3: Naples Prognostik Skoru

Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

Tablo 5: Hastaların mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

Tablo 6. Hastaların hemogram, anemi ve vitamin parametreleri

Tablo 7: Hastaların biyokimyasal parametreleri

Tablo 8: Hastaların Naples Prognostik Skoru ve spot idrarda albumin kreatinin oranları düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 9: Hastaların Naples Prognostik Skoru gruplarına göre spot idrarda albumin kreatinin oranlarının değerlendirilmesi

Tablo 10: Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

Tablo 11: Hastaların cinsiyete göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 13: Hastaların cinsiyete göre Naples Prognostik Skoru ve spot idrarda albumin kreatinin oranı düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

Tablo 15: Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

Tablo 16: Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 17: Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 18: Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre Naples Prognostik Skoru, nötofil lenfosit oranı ve lenfosit monosit oranının karşılaştırılması

Tablo 19: Hastaların albüminüri gruplamasına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

Tablo 20: Hastaların albüminüri gruplamasına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

Tablo 21: Hastaların albüminüri gruplamasına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 22: Hastaların albüminüri gruplamasına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 23: Hastaların albüminüri gruplamasına göre Naples Prognostik Skoru, nötrofil lenfosit oranı ve lenfosit monosit oranını karşılaştırılması

Tablo 24: Hastaların spot idrarda albumin kreatinin oranı ile yaş, hemogram ve anemi parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo 25: Hastaların spot idrarda albumin kreatinin oranı ile biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo 26: Hastaların NAPLES skoru ile yaş, hemogram ve anemi parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo 27: Hastaların NAPLES skoru ile biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Normal böbrek morfolojisi ve diyabetik nefropatide meydana gelen yapısal değişiklikler.

Şekil 2: Normoglisemi durumunda glikoliz

Şekil 3: Hiperglisemi durumunda etkinliği azalan glikoliz yolağı ve aktivasyon gösteren diğer yolaklar

Şekil 4: GFH ve albuminüriye göre KBH prognozu

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; son dönemdeki yapılan araştırmalarda birtakım hastalık gruplarında hastalık seyri ve prognoz üzerine öngördürücü olduğu görülen Naples Prognostik Skoru puanları ve grupları ile tip 2 diyabetli hastalarda albüminüri düzeyi ve albüminüriye göre diyabetik nefropati grupları arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece NPS'nin tip 2 diyabetiklerde albüminüriden şiddetli renal yetmezliğe kadar ilerleyebilen diyabetik nefropati hastalarında hastalık seyrini öngördürücü etkisinin değerlendirmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne 01.01.2020 - 01.03.2024 tarihleri arasında başvuran 18-64 yaş arası tip 2 diyabet hastaları üzerinde yapılmıştır. Belirtilen yaş aralığı dışında olan, tip 1 diyabetli, akut veya kronik böbrek hastalığı olan, nefrotik sendromu olan, lipid düşürücü ilaç kullanan, malignitesi olan, akut enfeksiyonu olan, karaciğer sirozlu, hematolojik hastalığı olan, gebe ve emziren kadın hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik özellikleri, tıbbi hikayeleri, diyabetik nöropati ve retinopati varlığı, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Tüm hastaların kan tetkikleri ve spot idrarda albumin düzeyi gibi laboratuvar verileri retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden araştırılarak kayıt altına alındı. Hastalar spot idrarda albuminüri düzeylerine göre normoalbuminüri, mikroalbüminüri ve makroalbuminüri grupları olarak gruplandırıldı. Tüm hastaların NPS skorları ve NPS grupları hesaplanarak kayıt altına alındı. Albuminüri gruplarına göre hasta grupları arasında NPS skorları ve grupları açısından karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapılmştır.

Bulgular: Çalışmaya 143'ü (%47,7) erkek ve 157'si (%52,3) kadın olmak üzere toplam 300 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 51,26±8,15 yıldı. Hastaların %71,7'sinde diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar vardı ve diyabetik nefropati %66,7 oranla en sık görülen komplikasyon olup, bunu diyabetik nöropati %33,7 ve diyabetik retinopati %6,3 takip etmiştir. Tüm hasta grubunun ortanca NPS Skoru 1 (0-4) saptandı. NPS Grup 0 (Düşük Risk) grubunda 126 hasta (%42), Naples Grup 1 (Orta Risk) grubunda 151 hasta (%50,3) ve Naples Grup 2 (Yüksek Risk)

grubunda 23 hasta (%7,7) vardı. Diyabetik nefropatisi olmayan hastalarda NPS'ye göre düşük risk grubu (Grup 0) oranı daha yüksekken, diyabetik nefropatisi olan hastalarda yüksek risk grubu (Grup 2) oranları daha yüksek saptanmıştır. Glukoz ve HbA1c düzeyleri diyabetik nefropatisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,001, p<0,001). NPS skorları makroalbüminüri grubunda normo ve mikroalbüminüri grubuna göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır (p=0,031). NPS skorlarına göre yüksek riskli grup (Grup 2) oranı makroalbüminüri grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). Spot idrarda albüminüri düzeyi ile NPS skoru arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır (p=0,001).

Sonuç: Bu çalışmamızda güncel araştırmalarda değişik hastalık gruplarında hastalık seyri ve prognoz açısından öngördürücü olduğu gösterilen Naples Prognostik Skoru'nun diyabetik nefropatinin prognozu ile ilişkisini incelemeyi hedefledik. Çalışmamızda Naples Prognostik Skoru, diyabetik nefropati varlığında anlamlı şekilde daha yüksek saptanmış olup diyabetik nefropati şiddetini gösteren spot idrarda albumin kreatinin oranı ile Naples Prognostik Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. İlerleyen dönemde yapılacak olan daha kapsamlı ve çok merkezli araştırmalar sonucunda Naples Prognostik Skoru ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkinin değerlendirilmesiyle birlikte; Naples Prognostik Skoru'nun diyabetik nefropati prognozunda öngördürücü bir belirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Albüminüri, diyabetik nefropati, inflamasyon, Naples Prognostik Skoru, Tip 2 diabetes mellitus

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate the relationship between the Naples Prognostic Score (NPS) scores and groups, which have been shown in recent research to predict disease course and prognosis in certain disease groups, and the level of albuminuria and diabetic nephropathy groups according to albuminuria in patients with type 2 diabetes. Thus, the goal was to evaluate the predictive effect of the NPS on disease course in diabetic nephropathy patients with type 2 diabetes, where the disease can progress from albuminuria to severe renal failure.

Materials and Methods: This study was conducted on type 2 diabetes patients aged 18-64 years who presented to the Internal Medicine Outpatient Clinic of Sancaktepe Martyr Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital between January 1, 2020, and March 1, 2024. Patients outside this age range, those with type 1 diabetes, acute or chronic kidney disease, nephrotic syndrome, those using lipid-lowering drugs, those with malignancy, acute infection, liver cirrhosis, hematological disease, and pregnant or breastfeeding women were excluded from the study. Demographic characteristics such as gender and age, medical history, presence of diabetic neuropathy and retinopathy, comorbid diseases, and medications used by the patients were recorded. Laboratory data such as blood tests and spot urine albumin levels of all patients were retrospectively retrieved from the hospital information system and recorded. Patients were grouped into normoalbuminuria, microalbuminuria, and macroalbuminuria groups based on their albuminuria levels in spot urine. NPS scores and NPS groups were calculated and recorded for all patients. Comparisons were made between patient groups in terms of NPS scores and groups according to albuminuria categories. Statistical analyses were performed on the obtained data.

Results: A total of 300 patients were included in the study, 143 (47.7%) of whom were male and 157 (52.3%) female. The mean age of the patients was 51.26±8.15 years. Diabetic microvascular complications were present in 71.7% of the patients, with diabetic nephropathy being the most common complication at 66.7%, followed by diabetic neuropathy at 33.7% and diabetic retinopathy at 6.3%.

The median NPS score for the entire patient group was 1 (0-4). There were 126 patients (42%) in NPS Group 0 (Low Risk), 151 patients (50.3%) in Naples Group 1 (Medium Risk), and 23 patients (7.7%) in Naples Group 2 (High Risk). In patients without diabetic nephropathy, the proportion of the low-risk group (Group 0) according to NPS was higher, while in patients with diabetic nephropathy, the proportion of the high-risk group (Group 2) was higher. Glucose and HbA1c levels were significantly higher in patients with diabetic nephropathy ($p=0.001$, $p<0.001$). NPS scores were significantly higher in the macroalbuminuria group compared to the normo and microalbuminuria groups ($p=0.031$). The proportion of the high-risk group (Group 2) according to NPS scores was significantly higher in the macroalbuminuria group ($p<0.001$). A significant positive correlation was found between the level of albuminuria in spot urine and the NPS score ($p=0.001$).

Conclusion: In this study, we aimed to investigate the relationship between the Naples Prognostic Score, which has been shown in current research to be predictive of disease course and prognosis in various disease groups, and the prognosis of diabetic nephropathy. In our study, the Naples Prognostic Score was found to be significantly higher in the presence of diabetic nephropathy, and a statistically significant positive correlation was observed between the Naples Prognostic Score and the albumin-creatinine ratio in spot urine, which indicates the severity of diabetic nephropathy. We anticipate that the Naples Prognostic Score can be used as a predictive marker in the prognosis of diabetic nephropathy by evaluating the relationship between the Naples Prognostic Score and diabetic nephropathy as a result of more comprehensive and multicenter studies to be conducted in the future.

Keywords: Albuminuria, diabetic nephropathy, inflammation, Naples Prognostic Score, Type 2 diabetes mellitus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM); hiperglisemi ile karakterize bir hastalık olup dünya sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmakla birlikte insidans ve prevalansı giderek artmaktadır. Kontrolsüz diyabette hiperglisemi nedeniyle uzun dönemde mikrovasküler komplikasyonlar olan nefropati, nöropati ve retinopati; makrovasküler komplikasyonlar olan periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay ve kardiyovasküler hastalık görülme riski artmaktadır (1,2).

Diyabetik nefropati; diyabetin en sık komplikasyonlarından olup son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde önemli rol oynamaktadır ve kardiyovasküler hastalık riskini de artırmaktadır. Bundan dolayı diyabetik nefropati tanısının erken dönemde koyulması büyük önem taşımaktadır. Diyabetik nefropatinin tarama ve tanısında albüminüri varlığına bakılır (3–5). Fakat renal hasar gelişimi; albüminüri görülmeye başlamadan daha erken dönemde gerçekleştiği için diyabetik nefropatinin erken döneminde albüminürinin tanısal değeri sınırlıdır (6).

İnflamasyon; diyabetik nefropati gelişiminde önemli bir etkendir. İnflamasyon sürecinde; tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-18 gibi inflamatuvar sitokinler rol oynamakta olup; bu parametrelerin laboratuvar tetkikleriyle ölçümünün maliyetli ve teknik olarak zor olması sebebiyle günlük pratikte kullanımı tercih edilmemektedir. (6,7). Lökosit sayımının ucuz ve ölçümü kolay olmasının yanı sıra inflamasyonda önemli bir gösterge olması nedeniyle; nötrofil lenfosit oranı (NLO) inflamasyonun tespitinde kullanılmaya başlanmıştır (6,8). Lökosit serilerinin oranlarında inflamasyona sekonder olarak değişim gerçekleşmektedir. Akut inflamasyona sekonder olarak nötrofil sayısında artış ve fizyolojik strese sekonder olarak lenfopeni meydana gelmesi nedeniyle son dönemde nötrofil lenfosit oranı kullanılmaya başlanmıştır (9).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) parametresini de içeren Naples Prognostik Skoru; son dönemde bazı hastalık gruplarında prognozla ilgili gösterge olarak kullanılmaya başlanan beslenme ve inflamasyon skorudur. Naples prognostik skorunun parametreleri; lenfosit monosit oranı (LMO), nötrofil lenfosit oranı (NLO), total kolesterol ve serum albümin düzeyleridir. Bu skorlama; vücudun bağışıklık, beslenme durumu ve inflamatuvar yanıtını göz önüne almaktadır. (10,48,49).

Kolorektal, mide ve pankreas kanseri gibi birtakım kanser türünde prognoz ve sağkalımla ilişkili öngörü sağlayan bir skorlama sistemi olduğu görülmüştür (10).

Albümin; negatif akut faz proteinidir, karaciğerde sentezlenir ve birçok fizyolojik görevi mevcuttur. Albümin düzeyi; esas olarak karaciğer disfonksiyonundan etkilenmekle birlikte kronik hastalıklar, inflamasyon ve beslenme durumuyla da değişiklik gösterebilmektedir. Albümin düzeyindeki düşüş ağır hastalarda; mevcut hastalıktan bağımsız şekilde mortalite ve morbidite açısından risk artışına neden olmaktadır (12).

İnflamatuvar belirteçlerin diyabetik nefropati ile ilişkileriyle ilgilli ayrı ayrı veya karşılaştırmalı çalışmalar yapılmasına karşın, bildiğimiz kadarıyla Naples Prognostik Skorlaması'nın diyabetik nefropati ile ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada; son dönemdeki yapılan araştırmalarda birtakım hastalık gruplarında hastalık seyri ve prognoz üzerine öngördürücü olduğu görülen Naples Prognostik Skoru puanları ve grupları ile tip 2 diyabetli hastalarda albüminüri düzeyi ve albüminüriye göre diyabetik nefropati grupları arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece NPS'nin tip 2 diyabetiklerde albüminüriden şiddetli renal yetmezliğe kadar ilerleyebilen diyabetik nefropati hastalarında hastalık seyrini öngördürücü etkisinin değerlendirmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanımı

Diabetes Mellitus (DM) kan şekeri yüksekliği ile seyreden; insülin salınımının bozulması, periferik dokulardaki insülin direnci veya bu her iki durumun bir arada olması sebebiyle meydana gelen bir metabolik hastalıktır. DM hastalarında kan şekeri regülasyonu sağlanamadığı takdirde uzun dönem süreçte kronik komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu komplikasyonlar; retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropatidir. Ayrıca periferik arter hastalığı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık riski de artmaktadır (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

DM prevalansı ve insidansı giderek artmakta olup dünya sağlığını ciddi ölçüde tehdit etmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nun 2021 yılında yayınladığı 10. Diyabet Atlası'nda dünyada 20-79 yaş arasında 537 milyon diyabetlinin bulunduğu belirtilmektedir. Bu vakaların 2030 yılında 643 milyon ve 2045 yılında 783 milyon seviyelerine kadar artış göstereceği öngörülmektedir. Türkiye'deki 20-79 yaş aralığındaki diyabet vaka sayısı 2011 yılında 3.5 milyon iken, 2021 yılında 9 milyon seviyesine artış göstermiştir. Türkiye 20-79 yaş diyabet vaka sayısı sıralamasında Avrupa'da ilk sırada bulunmakta olup 2045 yılında bu rakamın 13.4 milyona yükselmesiyle dünya sıralamasında 10. sıraya çıkacağı tahmin edilmektedir. 2021 yılında DM vakaları nedeniyle dünyada 6.7 milyon ölüm meydana gelmiştir. Ayrıca minimum 966 milyar dolar sağlık giderine neden olmuştur. Çocuk ve adolesan yaş grubunda en az 1.2 milyon kişi tip 1 DM tanısı almıştır. Bununla birlikte yetişkin yaş grubunda tip 2 DM riski taşıyan 541 milyon kişi bulunmaktadır (2).

2.1.3 Tanı Kriterleri

Açlık plazma glukozu (APG), random plazma glukozu (PG), 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulamasındaki 2. saat PG ve glikozillenmiş hemoglobin A1c

11 (HbA1C) tahlilleri yapılarak diyabet şüphesi ya da diyabet semptomu olan vakalarda DM tanısı konulabilir (Tablo 1) (13).

Tablo 1. Diabetes mellitus tanı kriterleri (3)

APG (≥8 SAAT AÇLIK)	**≥126 mg/dL (7.0 mmol/L)**
YA DA	
75 gr OGTT 2.st PG	**≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)**
YA DA	
HbA1c	**≥%6.5 (48 mmol/mol)**
YA DA	
Hiperglisemik kriz veya klasik hiperglisemi semptomları ile birlikte rastgele PG	**≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)**
APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, 2. st PG: 2. saat plazma glukozu, HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin A1c Hiperglisemik kriz veya klasik hiperglisemi semptomlarının yokluğu durumunda diyabet tanısı için aynı veya 2 farklı testte iki anormal sonuç gerekmektedir.	

Plazma glukoz düzeyi normalin üzerinde olan fakat DM tanı kriterlerini sağlamayan değerler prediyabet olarak kabul edilir. Prediyabet tanısında kullanılan değerler; APG, 75 g OGTT 2 st PG ve Hb1Ac ‘dir.

75 g glukoz verilerek uygulanan OGTT’de;

- APG <100 mg/dL ve OGTT 2. saat PG <140 mg/dL ölçülürse; normal,
- APG 100-125 mg/dL ve OGTT 2. saat PG <140 mg/dL ölçülürse; izole bozulmuş açlık glukozu,
- APG <100 mg/dL ve OGTT 2. saat PG 140-199 mg/dL ölçülürse; izole bozulmuş glukoz toleransı,
- APG 100-125 mg/dL ve OGTT 2. saat PG 140-199 mg/dL ölçülürse; bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı,

 APG ≥126 mg/dL ve/veya OGTT 2. saat PG ≥200 mg/dL ölçülürse; diyabet olarak sınıflandırma yapılır.

Prediyabet tanısı koyduran kriterler; bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, HbA1c değeri %5.7-6.4 arasında saptanması şeklinde olup en az bir tane kriterin sağlanması prediyabet tanısı koydurur (13,14).

2.1.4 Sınıflaması

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tanımlaması olan DM sınıflamasında; 4 tip DM bulunmaktadır. Bunlar; tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer nedenlere bağlı oluşan spesifik diyabet tipleri ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) şeklindedir (13).

2.1.4.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM; pankreastaki insülin sekresyonu yapan β-hücrelerinin yıkımı sonucunda meydana gelen insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır (15). Stres, genetik yatkınlık, toksinler ve virüsler gibi çevresel faktörlerin etkisi ile meydana gelebilmektedir (16).

Tip 1 DM başlangıç yaşlarına bakıldığı zaman 3 dönemde yoğunlaşma görülmektedir. Bu yaş gruplarının; 6 yaş civarı (okul öncesi dönem), 13 yaş civarı (puberte dönemi) ve 20 yaş civarı (geç adölesan dönemi) olduğu görülmüştür. Hiperglisemisi olan kişide tanı açısından bakıldığında; kişinin 35 yaş altı olması, vücut kitle indeksinin 25 kg/m2'nin altında olması, kilo kaybı, ketoasidoz gibi durumlar tip 1 DM lehine olan bulgulardır. (13,14).

2.1.4.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM tablosunda; pankreastaki β-hücrelerinin yetersiz insülin sekresyonu ve hedef dokuların insülin duyarlılığının bozulması sonucu glukoz metabolizmasında disregülasyon meydana gelmekte ve hiperglisemiyle sonuçlanmaktadır. Tip 2 DM etyolojisinde; metabolik, çevresel ve genetik birçok predispozan faktör bulunmaktadır. Sağlıksız beslenme, sedanter yaşam, obezite, aile öyküsü, genetik yatkınlık ve etnik köken gibi risk faktörleri de bulunmaktadır. (17).

2.1.4.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelik haftaları ilerledikçe kortizol ve östrojen düzeyleri artmakta olup ikinci ve üçüncü trimestrda meydana gelen insülin direncine de yol açabilmektedir. Genetik yatkınlık ve gebelikteki insülin direnci nedeniyle GDM meydana gelebilmektedir (14). İleri anne yaşı, beslenme düzeni, insülin direnci, obezite gibi predispozan durumlar da GDM oluşumuna zemin hazırlamaktadır. GDM tanısı alan kadında tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık ihtimali artmıştır. Ayrıca bu annenin çocuğunda; obezite, kardiyovasküler hastalık, tip 2 DM ve/veya GDM oluşum ihtimali daha yüksektir (18).

DM açısından gebelikten önceki dönemde taranmamış kadınlarda; gebelikte 15. haftadan önce HbA1c ve açlık PG tetkikleri istenerek glisemik durum kontrol edilmelidir. Bu tetkiklerde gebede glisemik bozukluk görülmemesi halinde 24-28. haftalar arasında OGTT (tek veya iki aşamalı şekilde) yapılarak tekrar değerlendirilmelidir (14).

2.1.4.4 Spesifik Diyabet Tipleri

Spesifik diyabet tipleri ADA kılavuzunda(2022); ilaç veya kimyasal ajan ilişkili diyabet, ekzokrin pankreas hastalıkları ve monojenik diyabet sendromları olarak gruplandırılmıştır (13). Aşağıdaki tabloda spesifik diyabet tipleri gruplandırılmıştır (Tablo 2) (14).

Tablo 2. Spesifik Diyabet Tipleri (4)

Ekzokrin pankreas hastalıkları	**İmmun aracılıklı nadir diyabet formları**
• Fibrokalkulöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi Diğerleri	• Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri
β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (Monogenik diyabet formları)	**İlaç veya kimyasal ajanlar**
• MODY 1 (20. Kromozom, HNF-4α) • MODY 2 (7. Kromozom, Glukokinaz) • MODY 3 (12. Kromozom, HNF-1α) • MODY 4 (13. Kromozom, IPF-1) • MODY 5 (17. Kromozom, HNF-1β) • MODY 6 (2. Kromozom, NeuroD1) • MODY 7 (2. Kromozom, KLF11) • MODY 8 (9. Kromozom, CEL) • MODY 9 (7. Kromozom, PAX4) • MODY 10 (11. Kromozom, INS) • MODY 11 (8. Kromozom, BLK) • Mitokondrial DNA • Neonatal DM • MODY 13 (11. Kromozom, KCNJ 11) • MODY 14 (3. Kromozom, APPL1) • Diğerleri	• Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
Endokrinopatiler	**Diyabetle ilişkili genetik sendromlar**
• Akromegali • Aldosteronoma • Cuushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	• Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu Diğerleri
İnsülinin etkisindeki genetik defektler	**Enfeksiyonlar**
• Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri	• Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
HNF: Hepatosit nükleer faktör, MODY (maturity onset diabetes of the young): Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları, IPF: İnsülin promotör faktör, NeuroD: Nörojenik diferansiyasyon, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immun eksiklik virüsü, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF: Kruppel like factor, CEL: Carboxyl ester lipase, PAX: Paired box, INS: İnsülin, KCNJ: Potassium inwardly-rectifying channel J.	

2.1.5 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet sonucunda birçok komplikasyon meydana gelir. Bunlar akut ve kronik komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılır (14).

2.1.5.1 Akut Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemi; diyabetin akut komplikasyonlarıdır (14).

2.1.5.2 Kronik Komplikasyonlar

Diyabet kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati mikrovasküler komplikasyonlar grubunda olup; koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı ise makrovasküler komplikasyonlar grubundadır (19).

Hipegliseminin diyabetteki vasküler komplikasyonların başlamasında rol aldığı bilinmektedir. Ancak bu vasküler komplikasyonların oluşumuna zemin hazırlayan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Hiperglisemi meydana geldiğinde; heksozamin yolağı, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşum ve aktivasyonu, protein kinaz C (PKC) yolağı ve polyol yolağı gibi bazı metabolik yolaklar etkisiyle reaktif oksijen türleri (ROS) artar ve sonuç olarak oksidatif stres meydana gelir (20,21). Sistemik inflamasyon sonucu oksidatif stres, ROS sonucu ise hücre ölümü meydana gelebilmektedir (21,22). Kronik hiperglisemi ve hücre ölümü sonucunda meydana gelen düşük dereceli inflamasyon nedeniyle diyabetin kronik komplikasyonlarının geliştiği düşünülmektedir (22).

2.2 DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetik nefropatide tipik glomerüler lezyonlar mevcuttur ve renal fonksiyon kaybıyla birlikte persistan albüminüri görülmektedir. 3-6 ay arayla bakılan en az 2 değerde albüminüri görülmesi durumunda persistan albüminüri söz konusudur. Diyabetik nefropati tip 2 DM hastalığında en sık görülen komplikasyondur. Son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen sebebi diyabetik nefropatidir. Ayrıca diyabetik nefropatinin arteriyel hipertansiyon ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkilisi de bulunmaktadır (23,24).

2.2.1 Epidemiyoloji

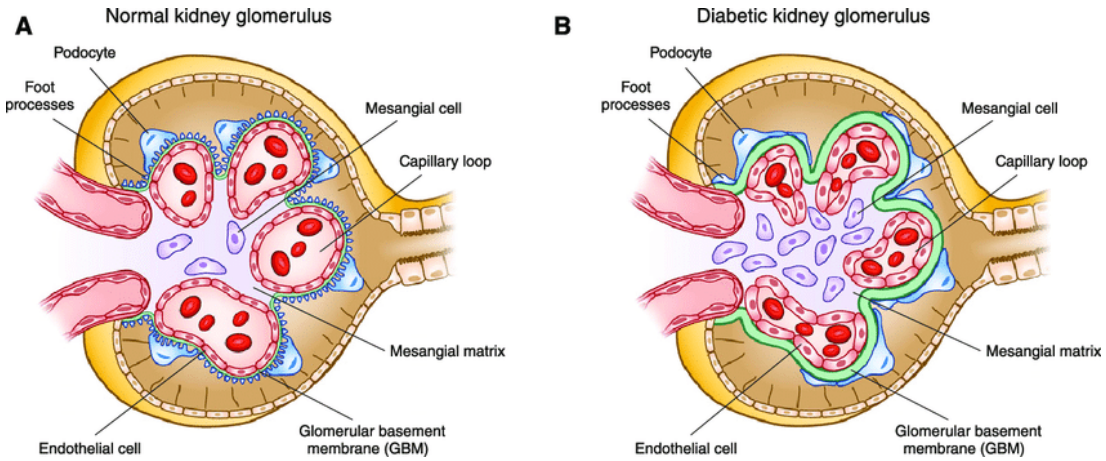
Tip 1 diyabet hastalarının üçte birinde, tip 2 diyabet hastalarının ise yarısında diyabetik nefropati meydana gelmektedir (25). Diyabetik nefropati son dönem renal yetmezliğin başlıca sebebidir ve renal replasman tedavisine ihtiyaç sebepleri arasında ilk sıradadır (26). Bununla birlikte kardiyovasküler hastalık ve diyabetik nefropati arasında yakın ilişki mevcuttur. Son dönem renal yetmezlik gelişmeden de kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle kaybedilen hastalar mevcuttur. Türk Nefroloji Derneği Registry raporuna (2019) göre Türkiye'de diyabet; son dönem renal yetmezlik nedeni olarak ilk sıradadır (27).

2.2.2 Risk Faktörleri

Diyabetik nefropati gelişiminde; değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri mevcuttur. Değiştirilebilir risk faktörlerinde hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon, hiperglisemi bulunurken; değiştirilemez risk faktörlerinde ırk, genetik faktörler, yaş, erkek cinsiyet bulunmaktadır (28).

2.2.3 Diyabetik Nefropati Gelişimi

Diyabetik nefropatinin ilerleme süreci; hiperfiltrasyon, normal glomerüler filtrasyon - orta derece albüminüri, ileri derece albüminüri ve renal yetmezlik şeklindedir. Podosit, glomerüler bazal membran ve endotel hasarı; diyabetik nefropati fizyopatolojisindeki mekanizmalar nedeniyle meydana gelmektedir (Şekil 1). Glomerüler hipertrofi, mezengial genişleme, glomeruloskleroz, tübülointerstisyel inflamasyon ve fibrozis diyabetik nefropatide görülen değişikliklerdir (29,30). Diyabetik nefropatideki fizyopatoloji komplike olup fizyopatolojide yer alan bazı mekanizmalar tespit edilmiştir ancak şu an için tamamıyla anlaşılamamıştır. Diyabetik nefropatideki değişiklikler; inflamatuar, metabolik ve hemodinamik değişiklikler olmak üzere 3 ana gruba ayrılmıştır.



Şekil 1. Normal böbrek morfolojisi ve diyabetik nefropatide meydana gelen yapısal değişiklikler (30)

(A) Normal böbrek glomerülü. (B) Diyabetik böbrek glomerülü. Bazal membranda kalınlaşma, ayaksı çıkıntılarda füzyon, podosit kaybı ve mezengial matrikste genişleme

Hemodinamik Değişiklikler

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), nitrik oksit (NO), prostaglandin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve glukagon; hiperglisemi sonucunda salınan vazoaktif mediatörler olup bu maddelerin salınmasıyla afferent arteriolde vazodilatasyon meydana gelmektedir. Tübüloglomeruler feedback mekanizması üzerinden tübüler fonksiyonların da glomerüler hemodinamiye etkisi mevcuttur. Filtrasyona uğrayan yüksek miktarda glukoz nedeniyle proksimal tübüldeki sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) vasıtasıyla glukoz ve sodyum geri emilimi artmaktadır. Bunun sonucunda distal tübülde yer alan makula densaya ulaşan klor ve sodyum miktarının düşmesi sebebiyle afferent arteriolde vazodilatasyon gelişir. Ayrıca lokal anjiotensin-II artması sonucu efferent arteriolde vazokonstrüksiyon meydana gelmektedir. Efferent arteriyolde vazokonstrüksiyon ve afferent arteriolde vazodilatasyon olması sonucu intraglomerüler basınç artışı meydana gelir. Bunun sonucunda glomerüllerde hiperfiltrasyon meydana gelir (31).

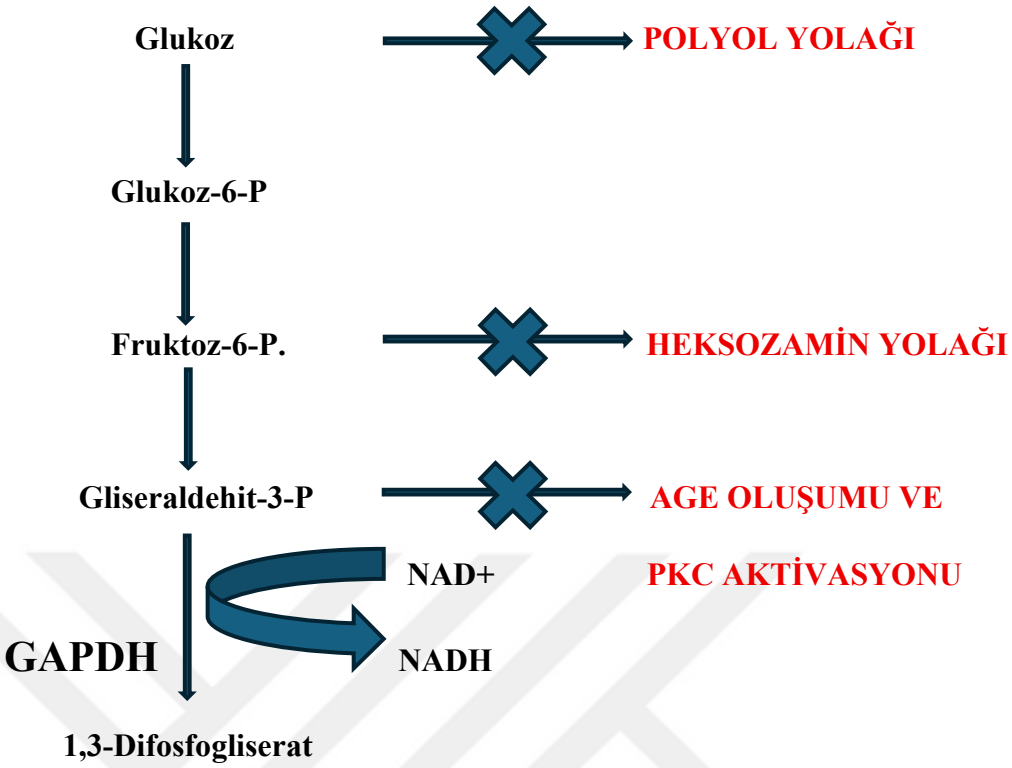
Efferent arteriolde vazokonstrüksiyon endotelin-1 (ET-1)'deki aşırı aktivite nedeniyle meydana gelir. Bununla birlikte endotelin-1 (ET-1); endotelin A reseptörü

aracılığıyla oksidatif stres, podosit hasarı, inflamasyon ve fibrozis meydana getirir (31,32).

Renin anjiotensin aldosteron sistemi aktivasyonuna sekonder anjiotensin-II artışı olur. Anjiyotensin-II tarafından da efferent arteriolde vazokonstrüksiyon meydana getirilir. Vazokonstrüksiyona sekonder olarak intraglomeruler basınç yükselir. Bunun sonucunda glomerüler hiperfiltrasyon gelişir. Endotel, glomerüler bazal membran ve podosit tarafından oluşturulan yapı glomerüler filtrasyon bariyeri olarak adlandırılmakta olup intraglomerüler basıncın artması ve hiperfiltrasyon gelişmesi durumunda glomerüler filtrasyon bariyerinde hasar meydana gelmektedir. Bu durum ise glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ve albuminüriye yol açmaktadır (32).

Metabolik değişiklikler

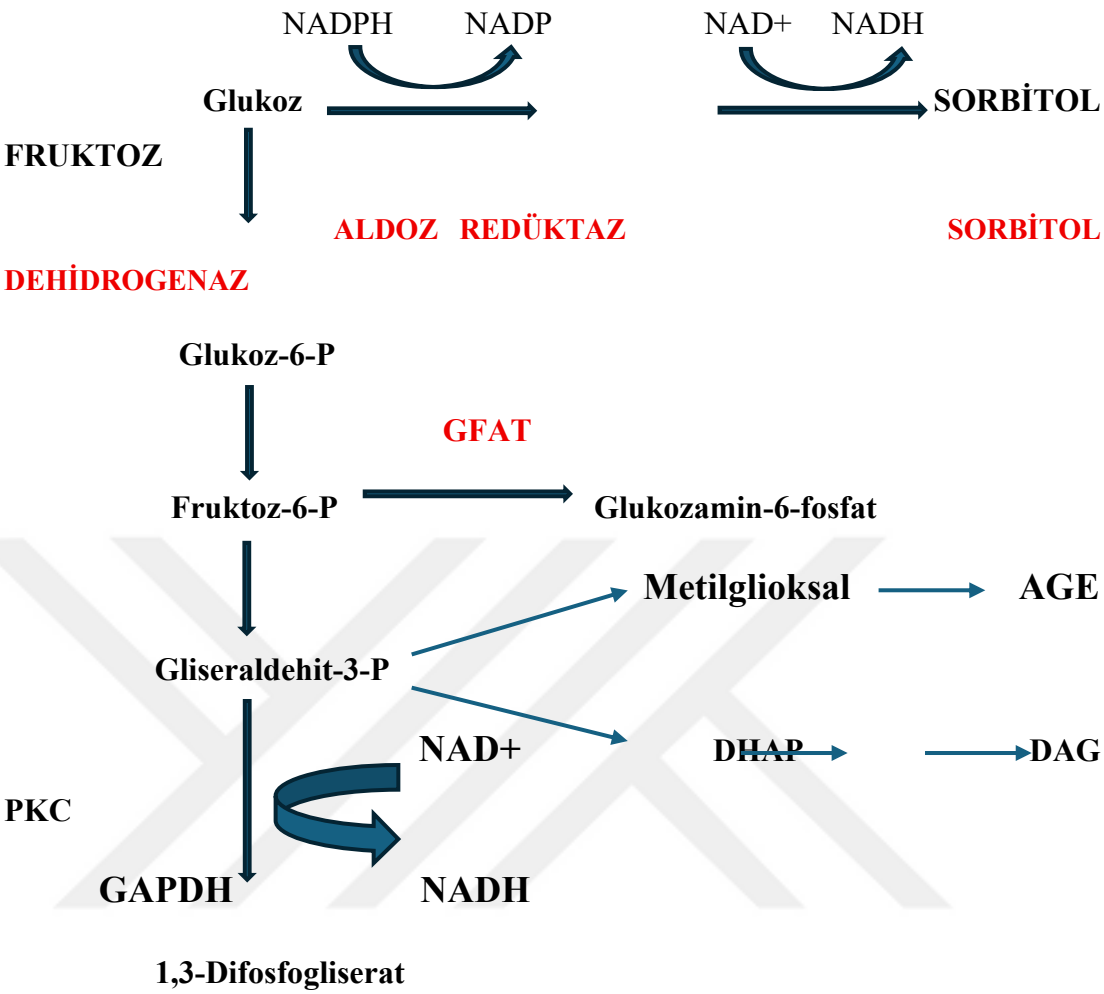
Glikoliz yolağı aracılığıyla glukozun yıkımı gerçekleşmektedir. Normoglisemi olması halinde glikoliz reaksiyonu; heksozamin yolağı, AGE oluşumu ya da PKC aktivasyonu ile sonuçlanan yolaklar veya polyol yolağı yönünde devam etmez ve şekilde görüldüğü gibi aşağıdaki yoldan devam eder (Şekil 2) (33).



Şekil 2. Normoglisemi durumunda glikoliz (33)

AGE: İleri glikasyon son ürünleri, GAPDH: Gliseradehit-3 fosfat dehidrogenaz, NAD^+: Nikotinamid adenin dinükleotid, NADH: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid, PKC: Protein kinaz C

Hiperglisemi olması halinde elektron transport sisteminde yüksek miktarda süperoksit açığa çıkar. Süperoksit ise gliseradehit-3 fosfat dehidrogenaz (GAPDH)'ı inhibe eder. GAPDH inhibisyonu sonucu glikolizdeki normal ilerleme bozulur ve bunun sonucunda üstteki basamaklardaki maddelerde birikim meydana gelir. Fruktoz-6-fosfat artışı sonucu heksozamin yolağı aktivitesinde, glukoz artışı sonucu ise polyol yolağı aktivitesinde artış meydana gelmektedir. Gliseraldehit-3-fosfat miktarındaki artış sonucunda diaçilgliserol (DAG) ve AGE prekürsörlerinde artış gerçekleşir. Diaçilgliserol (DAG) ve AGE prekürsörleri ise PKC aktivasyonunda kofaktör olarak rol oynayan maddelerdir. Aşağıdaki şekilde az önce bahsedilen yolaklar ve diyabetik nefropati patofizyolojisindeki rolleri gösterilmiştir (Şekil 3) (33).



Şekil 3. Hiperglisemi durumunda etkinliği azalan glikoliz yolağı ve aktivasyon gösteren diğer yolaklar (33)

AGE: İleri glikasyon son ürünleri, DAG: Diasilgliserol, DHAP: Dihidroksiaseton fosfat, GAPDH: Gliseradehit-3 fosfat dehidrogenaz, GFAT: Glutamin-fruktoz-6-fosfat amidotransferaz, GSH: İndirgenmiş glutatyon, GSSG: Oksitlenmiş glutatyon, $NADP^{+}$: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, NADPH: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, PKC: Protein kinaz C

-Polyol Yolağı: Hiperglisemide aktifleşen bir yolaktır. Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı aldoz redüktaz ile glukoz; sorbitole dönüşür. Sorbitol dehidrogenaz ile sorbitol; fruktoza dönüşür.

NADPH seviyesi glukozdan sorbitole dönüşüm esnasında azalmakta olup NADPH seviyesindeki azalmaya sekonder glutatyon üretimi de azalır. Glutatyon ise

bir antioksidan olup glutatyon seviyesindeki azalma sonucunda oksidatif stres meydana gelir.

Sorbitolden fruktoz oluşumu gerçekleşirken redükte nikotinamid adenin dinükleotid/nikotinamid adenin dinükleotid (NADH/NAD+) oranı artışı gerçekleşir ve bu artış sonucu GAPDH baskılanarak glikolizdeki ilerleme engellenmiş olur. GAPDH'nin baskılanması sonucu artan gliseraldehit-3-fosfat'tan PKC aktivatörü olan DAG ve AGE prekürsörü olan metilglioksal meydana gelir (33).

Bu yolakta sorbitol meydana gelmekte olup sorbitolün membranlardan geçememesi sebebiyle osmotik basınç artar ve osmotik stres meydana gelir (34).

-AGE oluşumu: Lipid, protein ve nükleik asit gibi moleküllerin serbest amino gruplarıyla indirgeyici şekerlerdeki karbonil grupları arasında gerçekleşen non-enzimatik glikasyon reaksiyonuyla heterojen yapıdaki bir molekül grubu olan AGE meydana gelir (35).

AGE molekülünün böbrekte birikmesi sonucunda bazı renal patolojiler ve bunlara sekonder renal fonksiyon kaybı meydana gelebilmektedir. Örnek olarak; tip IV kollajen ve lamininde yapısal değişikliğe yol açmasından dolayı glomerüler bazal membranın geçirgenliğinde artışa sebep olabilmektedir . Matriks proteinlerinde AGE meydana gelmesi sebebiyle glomerüler bazal membranda kalınlaşma gerçekleşir ve sonuç olarak mezengial genişleme meydana gelir. Bu durumun nedeni matriks proteinlerinin; matriks metalloproteinazları tarafından parçalanmasının AGE'ler tarafından engellenmesidir (36).

AGE reseptörü ve AGE bağlanması gerçekleştiğinde oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres sonucunda ROS üretimi olur. MAPK, JAK/STAT, PI3K, ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) gibi sinyal ileti yolaklarında aktivasyon gerçekleşir. Bu yolaklardaki aktivasyona sekonder olarak gen transkripsiyonunda farklılaşma meydana gelir ve bu farklılaşma sonucunda fibrojenik mediatörlerde, kemokinlerde ve proinflamatuar sitokinlerde gen ekspresyonu gerçekleşir. Bu maddelerdeki artış sonucu; albuminüri, glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis oluşumu görülebilmektedir (35). Bu maddeler ve yaptıkları değişikliklere bakacak olursak; intrasellüler adezyon molekülü-1 ve monosit kemotaktik protein-1 makrofaj

aktivasyon ve migrasyonuna neden olarak inflamasyona; VEGF hiperpermeabilite ve hiperfiltrasyona neden olarak albuminüriye; bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) mezengial matrikste artışa, glomerüler bazal membranında kalınlaşmaya ve glomerüler hipertrofiye; transforme edici büyüme faktörü- β (TGF-β) tübüler interstisyumda fibrozise yol açmaktadır (36). Anjiotensin-II de bahsedilmiş olan hemodinamik bozukluklara sebep olmakla birlikte oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozisin de gelişiminde rol oynamaktadır (37).

-Heksozamin yolağında aktivite artışı: Heksozamin yolağındaki aktivite hiperglisemiden dolayı artmaktadır. Fruktoz-6-fosfat glikolizin 3. basamağında oluşan bir maddedir ve glikolizden ayrılması sonrası glutamin-fruktoz-6-fosfat amidotransferaz (GFAT) enzimi aracılığıyla glukozamin-6-fosfata dönüşür, glukozamin-6-fosfattan da UDP-N-asetilglukozamin oluşumu gerçekleşir. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), TGF-β1 ve TNF-α gen transkripsiyonlarında artış meydana gelir (33,38,39). TGF-β1 tübülointerstisyel fibrozis ve mezengial hücre artışına yol açmakta olup; PAI-1 matriks metalloproteinazlarını ve plazmini inhibe ederek ekstrasellüler matriks yıkımını engeller ayrıca TGF-β1'i de aktive ederek renal ekstrasellüler matriks artışına yol açar (40). TNF- α diyabetik nefropati gelişimine yol açmakta olup; NADPH aktivasyonu ile mezengial hücrelerde oksidatif stres oluşumu, GFH'de azalma, glomerüler filtrasyon bariyerinde hasar oluşumu, proteinüri, ET-1'de artışa bağlı vazokonstriksiyona neden olması gibi etkileriyle buna neden olmaktadır. Bununla birlikte glomerül hücrelerinde sitotoksisiteye ve apoptoza da neden olduğu görülmüştür (37).

-Protein Kinaz C yolağı: Glikoliz esnasında gliseraldehit-3-fosfat üretilmekte olup hiperglisemi varlığında dihidroksiaseton fosfat ve sonuç olarak DAG meydana gelmektedir. ROS hiperglisemi durumunda artmakta olup glikoliz enzimlerinden olan GAPDH'yi baskılaması sebebiyle intraselüler DAG artışı olur ve bunun sonucunda PKC aktivitesinde artış gerçekleşir (33,39).

PKC aktivitesi sonucu; NO ve endotelyal NO sentaz ekspresyonunda azalma, VEGF ve ET-1 ekspresyonunda artış meydana gelmektedir. Bunların sonucunda kan akımında değişiklik ve damarlarda geçirgenlik artışı görülür (41).

PKC ile ilişkili TGF-β1, CTGF, fibronektin, tip IV kollajen ekspresyonu sonucunda ekstrasellüler matrikste ve glomerüler bazal membranın kalınlığında artışa sebep olur (33,41).

NF-κB aktivasyonu ve PKC ile indüklenen PAI-1 etkisiyle; trombotik anjiopati ve kuvvetli bir inflamatuar yanıt meydana gelmektedir (41).

PKC-β; PKC'nin izoformlarındandır ve fazla aktive olması durumunda NADPH oksidazı aktive eder ve ROS üretilmesine sebep olur (42,43). ROS transkripsiyon faktörlerinden olan aktivatör protein-1 ve NF-κB için sekonder haberci olarak görev yapan sinyal ileti yolakları mevcuttur. Bunlardan bazıları; AKT/PKB, MAPK, ERK1/2 sinyal ileti yolaklarıdır. Bu sekonder habercilerin etkisiyle; PAI-1, CTGF ve TGF-β artar. Bu artış sonucunda; tip 1 kolajen, laminin ve fibronektin birikimi nedeniyle interstisyel fibrozis, tübüler bazal membran ve glomerüler bazal membranda kalınlık artışı meydana gelir (43).

İnflamatuar değişiklikler

Diyabetik nefropati lokal böbrek inflamasyonu ve sistemik inflamasyonla bağlantılıdır. Bu inflamasyonun meydana gelmesinde NF-κB, makrofajlar ve JAK/STAT yolağı gibi inflamatuvar sitokin, hücre ve yolaklar sorumludur.

Diyabet sonucunda mononükleer fagositik sistemde aktivasyon meydana gelmektedir. Böbreğe makrofajların infiltrasyonu gerçekleşir, sitokin salınması olur. Makrofaj ve monositlerin göçüne sekonder olarak inflamasyona bağlı değişiklikler görülür. Tübülointerstisyuma mast hücrelerinin de geçişi gerçekleşir ve mast hücrelerinden proteolitik enzimler ve inflamatuar mediatörler açığa çıkar. GFH'daki düşüş; makrofaj infiltrasyonu ve mast hücre degranülasyonu düzeyiyle bağlantılıdır.

ROS ile aktive olan NF-κB ve sitokinler; inflamasyon ve immün cevap gerçekleşmesinden sorumlu gen ekspresyonunu etkilemektedirler. Ayrıca diyabetik nefropatideki fonksiyonel bozukluklar ve yapısal değişikliklere neden olan yolaklar, moleküller ve faktörler arasındaki bağlantıda önemli rol oynamaktadır. NADPH

bağımlı oksidatif stres, AGE birikmesi ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu örnek olarak gösterilebilir (44).

IL-1; diyabetik nefropatiden sorumlu bir sitokindir. Ayrıca TGF-β1 üretimine, mezengial hücre ve fibroblast proliferasyonuna, prostaglandin salınımına etki göstererek glomerüler hemodinamide değişikliğe neden olur, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. IL-6; endotel geçirgenliğini arttırır, fibronektin üretimine, glomerüler hipertrofiye ve mezengial hücre proliferasyonuna yol açar. Renal biyopsi yapılan tip 2 DM tanılı hastalarda mezengiumda genişleme ve glomerüler bazal membranda kalınlaşma görülenlerde IL-6 düzeyinin de artmış olduğu tespit edilerek bu renal değişikliklerle ilişkili olduğu görülmüştür. IL-18; endotel hücrelerinin apoptozunu indükler ve TNF-α, IL-1, interferon-gamma gibi sitokinlerin salınımını artırmaktadır. TNF-α; endotel geçirgenliğinde artışa, hemodinamik değişikliklere, ROS oluşumuna, hücre hasarı, apoptoz ve nekrozuna yol açar (45). Albüminüri ile IL-18 ve TNF- α düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (11).

Kemokinler diyabetik nefropati gelişiminde rol almakta olup bu duruma; inflamatuvar hücre diferansiyasyonu, adezyonu, etkileşimi ve göçünde etkili olarak ve doku hasarı yaparak neden olmaktadır (44).

Diyabetik nefropati patogenezinde; vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve intrasellüler adezyon molekülü-1 gibi adezyon molekülleri de rol oynamaktadır.

JAK/STAT sinyal yolağı; diyabetik faktörler ve sitokinlerle aktive edilmekte olup hücre farklılaşmasını, göçünü, proliferasyonunu ve aktivasyonunu düzenler (45).

2.2.4 Diyabetik Nefropati Tanısı

Albüminüri; endotel hasarının göstergesi olması nedeniyle diyabetik nefropati tanısı için değerlendirilen bir parametredir. Diyabetik nefropatinin ilerlemesini engellemek için albüminürinin en erken dönemde tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır (11). Bu sebeple albüminüri taraması; tip 2 DM'de tanı anından itibaren, tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonrasından itibaren yıllık olarak yapılmalıdır. Spot idrarda albümin kreatinin oranının (ACR) hesaplanması; albüminüri ölçümünde kullanılan

ideal yöntemdir. Albüminüri taraması için sabah ilk idrarın alınması en ideali olmakla birlikte günün herhangi bir saatinde alınan idrarla da değerlendirme yapılması uygundur. ACR'nin değişkenlik gösterebilmesi sebebiyle kontrol için 3-6 ay içerisinde testin tekrarlanması uygundur (5).

Albüminüri sınıflaması ilk olarak ACR>300 mg/g için makroalbuminüri, ACR 30-300 mg/g arası için mikroalbuminüri, ACR<30 mg/g için normoalbuminüri şeklindeyken; 2012'de yayınlanan Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) kılavuzu sınıflamasına göre ACR >300 mg/g için ileri derecede artmış albuminüri (A3), ACR 30-300 mg/g arası için orta derecede artmış albuminüri (A2), ACR<30 mg/g için normal-hafif artmış albuminüri (A1) şeklinde revize edilmiştir (46). (Şekil 4)

				Persistan albuminüri kategorileri		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal-hafif artmış	**Orta derecede artmış**	**İleri derecede artmış**
				<30 mg/g	**30-300 mg/g**	**>300 mg/g**
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m²)	E1	Normal veya artmış	≥90			
	E2	Hafif azalmış	89-60			
	E3a	Hafif-orta derecede azalmış	59-45			
	E3b	Orta-ileri derecede azalmış	45-30			
	E4	İleri derecede azalmış	15-30			
	E5	Böbrek yetmezliği	≤15			

Yeşil: Düşük risk (diyabetik nefropatinin diğer belirteçlerinin olmaması halinde diyabetik nefropati yoktur), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı:Çok yüksek risk.

A1-A3: Albuminüri kategorisi, E1-5: GFH'ye göre evreleme, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Şekil 4. GFH ve albuminüriye göre KBH prognozu (46)

2.2.5 Diyabetik Nefropati Tedavisi

Diyabetik nefropati oluşması ve ilerlemesine karşı koruyucu olarak bazı tedbirler uygulanmaya başlanmıştır. En önemli koruyucu tedbir; yaşam tarzı değişikliğidir. Ancak ideal tansiyon, glukoz ve lipid seviyelerinin sağlanması için genellikle ilaç tedavileri de gerekmektedir. Bu tedbirler kılavuzlara (ADA ve KDIGO) ve ADA-KDIGO konsensus raporuna göre 4 grupta kategorize edilmiştir.

1. **Yaşam tarzı değişikliği**

-Fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması, sağlıklı beslenme, ideal kilonun sağlanması gibi değişikliklerin yapılması önerilmektedir.

2. **Kan şekeri regülasyonunun sağlanması:**

-KDIGO tarafından önerilen HbA1c hedefi %6,5 ile %8 arasıdır. Bu hedef değeri belirlenirken; komorbidite, yaşam beklentisi ve diyabetik nefropatinin şiddeti gibi faktörler göz önüne alınmaktadır.

-ADA tarafından belirlenen HbA1c değeri ise <%7 olup; yaşam beklentisi kısa olanlarda <%8 olarak belirlenmiştir.

-İlk olarak yaşam tarzı değişikliği önerilmekte olup ilaç tedavisinde ise ilk olarak metformin ve SGLT-2 inhibitörleri önerilmektedir. Bu ilaç gruplarının yetersiz kalması veya bu ilaçların verilmesinin uygun olmaması halinde glukagon-like peptid-1 reseptör agonistlerinin tedavide uygulanması uygun görülmektedir. Ayrıca glukagon-like peptid-1 reseptör agonistlerinin kardiyovasküler faydaları da gösterilmiştir.

3. **Tansiyon regülasyonunun sağlanması:**

-KDIGO tarafından önerilen tansiyon hedefi <120/80 mmHg'dır.

-ADA tarafından önerilen tansiyon hedefi ise <140/90 mmHg olup ileri derece albüminürisi (ACR >300 mg/g) bulunanlarda <130/80 olarak belirlenmiştir.

-DM tanılı hastalarda hipertansiyon ve albüminüri durumunda tedavide ilk olarak; anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACEi) ve anjiotensin reseptör blokeri (ARB) kullanılması uygun görülmektedir.

4. Lipid düzeylerinin hedefte tutulması:

-KBH tanılı hastaların tamamına statin tedavisi verilmesi uygun görülmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayanlara koruyucu olarak orta yoğunluktaki tedavi, multiple risk faktörü bulunan veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalara ise yüksek yoğunluktaki tedavi tavsiye edilmektedir (5,46,47).

2.2.5.1 Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin baskılanması

-ACEi/ARB

İleri derecede albüminürisi olan diyabetik ve hipertansif hastalarda hipertansiyon tedavisi için diyabetik nefropatiye karşı koruyucu etkileri bulunmasından dolayı öncelikli olarak ACEi ya da ARB kullanılmaktadır. Bununla birlikte ACEi ve ARB'lerin orta derece albüminürisi bulunan hastalarda ileri derece albüminüriye ilerlemeyi önleyici etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bundan dolayı ACR 30-299 mg/g görülen hastalara; ACEi ya da ARB tedavisi verilmesi uygun görülmektedir (5). Albüminürisi olan diyabetik ve normotansif hastaların da ACEi ya da ARB başlanması için değerlendirilmesi önerilmektedir (46).

-Nonsteroid mineralokortikoid reseptör antagonisti

KBH ve tip 2 DM hastalarında yeni grup nonsteroid mineralokortikoid reseptör antagonistleri olan finerenon ve esakserenon denenmeye başlanmıştır. Esakserenon; albüminüriyi ve kan basıncını düşürmekte olup bu etkiyi potasyum üzerinde kısıtlı değişiklik yaratarak yapmaktadır ancak henüz esakserenon ile uzun süreli çalışmalar mevcut değildir. Kardiyovasküler olaylarda düşüş sağladığı ve KBH ilerlemesini azalttığı saptanan tek tescillenmiş nonsteroid mineralokortikoid reseptör antagonisti; finerenondur. Tip 2 DM tanılı hastalarda maksimum tolere edilebilen renin anjiyotensin reseptör antagonisti dozu uygulanmasına rağmen albüminürisi(ACR≥30 mg/g) olan ve serum potasyum düzeyi normal olan ve eGFH≥25 mL/dk/1.73 m2 olan hastalarda mineralokortikoid reseptör antagonisti; kardiyovasküler ve renal faydalarından dolayı tavsiye edilmektedir (5).

2.2.5.2 SGLT-2 inhibitörü

SGLT-2 inhibitörlerinin renoprotektif ve kardiyoprotektif etkileri bulunmasından dolayı tip 2 DM hastalarında ve KBH hastalarında artmış olan kardiyovasküler ve renal yetmezlik riskine karşı koruyucu olarak kullanılması faydalıdır. SGLT-2 inhibitörlerinin bu faydalarından dolayı KBH ve tip 2 DM tanılı hastalarda eGFH ≥ 20 mL/dk/1,73m2 durumunda ekstra antidiyabetik tedavi ihtiyacından ve HbA1c değerinden bağımsız şekilde kullanılması tavsiye edilmektedir. SGLT-2 inhibitörü başlandığı zaman daha düşük GFH değerlerinde bile devam edilebilmekte olup diyaliz ya da renal transplant uygulanması sürecine kadar ilaç devamı uygun olabilmektedir (46).

2.3 İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER

Diyabetik nefropatide albuminürinin renal hasar gelişimi sonrasında meydana gelmesi sebebiyle diyabetik nefropatinin erken döneminde yeterli tanısal değeri bulunmamaktadır. Bu sebeple diyabetik nefropati tanısı için çalışmalar yapılmakta ve güncel biyobelirteçler araştırılmaktadır.

TNF-α, IL-1, IL-6, IL-18 gibi diyabetik nefropati gelişiminde rol oynayan inflamatuvar sitokinler; ölçümlerinin zor ve maliyetli olması sebebiyle diyabetik nefropati tanısında günlük pratikte kullanılamamaktadır (6).

2.3.1 Nötrofil Lenfosit Oranı

İnflamasyonu gösteren sensitif bir belirteç olan lökosit sayısı; ölçümünün de kolay ve ucuz olması sebebiyle klinik pratikte kullanılabilmektedir. Bu nedenle nötrofil lenfosit oranı (NLO); inflamasyon tespitinde kullanılabilecek bir belirteç olarak ortaya konulmuştur (6,48).

İnflamasyon sonucunda lökositlerin oranında değişiklikler meydana gelmektedir. Akut inflamasyona sekonder olarak nötrofil sayısında artış ve fizyolojik strese sekonder olarak lenfopeni meydana gelmesi nedeniyle son dönemde nötrofil lenfosit oranı (NLO) kullanılmaya başlanmıştır (9).

2.4 NAPLES PROGNOSTİK SKORU

Naples prognostik skoru (NPS); son dönemde bazı hastalık gruplarında prognozla ilgili gösterge olarak kullanılmaya başlanan beslenme ve inflamasyon skorudur. Naples prognostik skorunun parametreleri; lenfosit monosit oranı (LMO), nötrofil lenfosit oranı (NLO), total kolesterol ve serum albumin düzeyleridir. (Tablo 3)

Bu skorlama; vücudun bağışıklık, beslenme durumu ve inflamatuvar yanıtını göz önüne almaktadır. Kolorektal, mide ve pankreas kanseri gibi birtakım kanser türünde prognoz ve sağkalımla ilişkili öngörü sağlayan bir skorlama sistemi olduğu görülmüştür. (10,48,49).

Tablo 3. Naples Prognostik Skoru

Parametre	**Sonuç**	**Puan**
Serum albümin (mg/dl)	≥4 <4	0 1
Total kolesterol (mg/dl)	>180 ≤180	0 1
Nötrofil Lenfosit Oranı	≤2,96 >2,96	0 1
Lenfosit Monosit Oranı	>4,44 ≤4,44	0 1
Naples Prognostik Skoru: 0 ise; **NPS Grup 0** Naples Prognostik Skoru: 1-2 ise; **NPS Grup 1** Naples Prognostik Skoru: 3-4 ise; **NPS Grup 2**		

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne 01.01.2020 - 01.03.2024 tarihleri arasında başvuran 18-64 yaş arası tip 2 diyabet hastaları üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

Dahil Etme Kriterleri:

- Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'nde takipli olmak
- 18-64 yaş arası olmak
- Tip 2 diyabet tanılı olmak
- Çalışma verilerine eksiksiz ulaşılabilir olmak

Hariç Tutma Kriterleri:

- 18 yaş altı, 65 yaş ve üzeri olmak
- Tip 2 diyabet dışındaki diyabetik hasta olmak
- Akut veya kronik böbrek hastalığı olmak
- Nefrotik sendromu olmak
- Lipid düşürücü ilaç kullanmak
- Malignitesi olmak
- Akut enfeksiyonu veya ateşli hastalığı olmak
- Karaciğer sirozu tanısı olmak
- Hematolojik hastalığı olmak
- Gebelik veya emzirme döneminde olmak

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik özellikleri, tıbbi hikayeleri, diyabetik nöropati ve retinopati varlığı, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Tüm hastaların kan tetkikleri ve spot idrarda albumin düzeyi gibi laboratuvar verileri retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden araştırılarak kayıt altına alındı.

Diyabetik nefropatinin tanısında; spot idrarda albumin düzeyine bakıldı. Çalışmadaki hastalar; spot idrarda albümin kreatinin oranı(AKO) >300 mg/g olanlar makroalbuminüri grubu (grup 3), 30-300 mg/g olanlar mikroalbuminüri grubu (grup 2), <30 mg/g olanlar normoalbuminüri grubu (grup 1) olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Çalışmamızda makroalbüminürik, mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hasta gruplarının her biri için eşit sayıda hasta alınmıştır.

Tüm hastaların Naples Prognostik Skoru (NPS) puanları ve NPS grupları hesaplanarak kayıt altına alındı.

Tablo 3. Naples Prognostik Skoru

Parametre	**Sonuç**	**Puan**
Serum albümin (mg/dl)	≥4 <4	0 1
Total kolesterol (mg/dl)	>180 ≤180	0 1
Nötrofil Lenfosit Oranı	≤2,96 >2,96	0 1
Lenfosit Monosit Oranı	>4,44 ≤4,44	0 1
Naples Prognostik Skoru: 0 ise; **NPS Grup 0** Naples Prognostik Skoru: 1-2 ise; **NPS Grup 1** Naples Prognostik Skoru: 3-4 ise; **NPS Grup 2**		

Albuminüri gruplarına göre hasta grupları arasında NPS skorları ve grupları açısından karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapılmştır.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Independent T testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında; normal dağılım gösteren veriler için ANOVA (One-Way ANOVA) testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. ANOVA testi sonrasında gruplar arası farkın belirlenmesi için Bonferroni düzeltmeli post-hoc testleri, Kruskal-Wallis testi sonrası ise ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel (kategorik) verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi ve uygun durumlarda Fisher's Exact testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'nde 01.01.2020 - 01.03.2024 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen 300 Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 143'ü (%47,7) erkek ve 157'si (%52,3) kadındı. Tüm hastaların yaşları 26 ile 64 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 51,26±8,15 yıldı. (Tablo 4)

Hastaların %71,7'sinde (n=215) diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar saptanmıştır. Bu komplikasyonlar arasında diyabetik nefropati %66,7 (n=200) oranıyla en sık görülen durum olup, bunu diyabetik nöropati %33,7 (n=101) ve diyabetik retinopati %6,3 (n=19) takip etmiştir. Hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 158'sinde (%52,7) hipertansiyon, 20'sinde (%6,7) hipotiroidi ve 8'inde (%2,7) koroner arter hastalığı mevcuttu. (Tablo 4)

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

	Hasta Grubu (n=300)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	143 (%47,7) / 157 (%52,3)
Yaş (yıl)	51,26±8,15 (26-64) [a]
Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar	215 (%71,7)
Diyabetik nefropati	200 (%66,7)
Diyabetik nöropati	101 (%33,7)
Diyabetik retinopati	19 (%6,3)
Komorbid hastalıklar	
Hipertansiyon	158 (%52,7)
Hipotiroidi	20 (%6,7)
Koroner Arter Hastalığı	8 (%2,7)

a: Ortalama±Standart Sapma (minimum-maksimum)

Hastaların mevcut tedavi yaklaşımları incelendiğinde, en sık kullanılan ilaç metformin olup, 187 hasta (%62,3) bu tedaviyi almaktaydı. Bunu sırasıyla DPP-4 inhibitörleri 87 hasta (%29), SGLT2 inhibitörleri 77 hasta (%25,7), ACE inhibitörleri 71 hasta (%23,7), kalsiyum kanal blokerleri 65 hasta (%21,7), insülin 65 hasta (%21,7), tiazid grubu diüretikler 61 hasta (%20,3) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) 50 hasta (%16,7) izlemekteydi. Sülfonilüre kullanan hasta sayısı 41 (%13,7) iken, beta bloker 22 (%7,3), levotiroksin 20 (%6,7) ve pioglitazon 17 (%5,7) hasta tarafından kullanılmaktaydı. Antiagregan tedavi 17 hastada (%5,7) mevcuttu. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=300)
Metformin	187 (%62,3)
DPP4 inhibitörü	87 (%29)
SGLT2 inhibitörü	77 (%25,7)
ACE inhibitörü	71 (%23,7)
Kalsiyum Kanal Blokeri (KKB)	65 (%21,7)
İnsülin	65 (%21,7)
Tiazid diüretikler	61 (%20,3)
Anjiotensin Reseptör Blokeri (ARB)	50 (%16,7)
Sülfonilüre	41 (%13,7)
Beta Bloker	22 (%7,3)
Levotiroksin	20 (%6,7)
Pioglitazon	17 (%5,7)
Antiagregan	17 (%5,7)

SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, ACE inhibitörü: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri

Hastaların hemogram, anemi ve vitamin parametreleri Tablo 6'da sunulmuştur. Hastaların ortanca lökosit düzeyleri 7,82 [6,75–9,12] ×10³/µL, ortanca nötrofil düzeyleri 4,59 [3,76–5,72] ×10³/µL, ortalama lenfosit düzeyleri ise 2,46 ± 0,69 ×10³/µL olarak saptanmıştır. Monosit düzeyleri 0,45 [0,37–0,55] ×10³/µL idi. Hemoglobin düzeyi ortalama 13,81 ± 1,92 g/dL, hematokrit düzeyi ise 41,61 ± 5,01% olarak hesaplanmıştır. Trombosit düzeyleri ortanca 262 [230,25–303,75] ×10³/µL olarak belirlenmiştir. Demir metabolizmasına ilişkin parametreler incelendiğinde; ortanca serum demir düzeyi 83 [56–123,89] µg/dL, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) düzeyi 391,50 [342,40–443] µg/dL, ortalama transferrin satürasyonu %23,51 ± 10,55 ve ortanca ferritin düzeyi 62,59 [29–94,28] ng/mL olarak tespit edilmiştir. Ayrıca ortanca folik asit düzeyleri 8,40 [6,52–10,20] µg/dL, ortanca serum vitamin B12 düzeyleri ise 321 [236–447,50] ng/mL olarak saptanmıştır. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların hemogram, anemi ve vitamin parametreleri

	Hasta Grubu (n=300)
Lökosit (10^3/µL)	7,82 [6,75-9,12] [a]
Nötrofil (10^3/µL)	4,59 [3,76-5,72] [a]
Lenfosit (10^3/µL)	2,46±0,69 [b]
Monosit (10^3/µL)	0,45 [0,37-0,55] [a]
Hemoglobin (gr/dl)	13,81±1,92 [b]
Hematokrit (%)	41,61±5,01 [b]
Trombosit (10^3/µL)	262 [230,25-303,75] [a]
Demir (µg/dl)	83 [56-123,89] [a]
Total Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dl)	391,50 [342,40-443] [a]
Transferrin Satürasyonu (%)	23,51±10,55 [b]
Ferritin (ng/ml)	62,59 [29-94,28] [a]
Folik Asit (µg/dl)	8,40 [6,52-10,20] [a]
Vitamin B12 (ng/ml)	321 [236-447,50] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma

Hastaların biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 7'de özetlenmiştir. Glukoz düzeylerinin ortanca değeri 150,55 [116,67–215,57] mg/dL, HbA1c düzeylerinin ise 7,5 [6,52–9,90]% olarak saptanmıştır. Böbrek fonksiyonlarına ilişkin parametrelerden ortanca üre düzeyi 28 [23–34,75] mg/dL, kreatinin düzeyi 0,75 [0,63–0,90] mg/dL, ortanca glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ise 100,43 [87,76–108,16] mL/dk olarak bulunmuştur. Karaciğer enzim düzeyleri incelendiğinde; ALT düzeyi 20 [14–29,07] IU/L, AST düzeyi 17,45 [13,82–22,02] IU/L, ALP düzeyi 73 [56–92,75] IU/L, GGT düzeyi 56 [34–81,72] IU/L ve albümin 4,50 [4,22-4,65] gr/dl olarak belirlenmiştir. Elektrolit değerlerine bakıldığında, sodyum düzeyleri 139 [137–141] mEq/L, potasyum düzeyleri 4,53 [4,24–4,76] mEq/L olarak ölçülmüştür. D vitamini düzeyi ortanca 17,40 [11,42–23,90] ng/mL olup, TSH düzeyleri 1,83 [1,17–2,74] mIU/L ve serbest T4 düzeyleri 1,28 [1,14–1,42] ng/dL olarak bulunmuştur. Lipid profili incelendiğinde; ortanca HDL-kolesterol düzeyleri 43,25 [37,12–51,95] mg/dL, LDL-kolesterol düzeyleri 114 [93,25–137,50] mg/dL, total kolesterol düzeyleri 195,05 [172–220] mg/dL ve trigliserid düzeyleri 160,55 [108,02–236,15] mg/dL olarak kaydedilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların biyokimyasal parametreleri

	Hasta Grubu (n=300)
Glukoz (mg/dl)	150,55 [116,67-215,57] [a]
HbA1c (%)	7,5 [6,52-9,90] [a]
Üre (mg/dl)	28 [23-34,75] [a]
Kreatinin (mg/dl)	0,75 [0,63-0,90] [a]
Glomerüler Filtrasyon Hızı (ml/dk)	100,43 [87,76-108,16] [a]
ALT (IU/L)	20 [14-29,07] [a]
AST (IU/L)	17,45 [13,82-22,02] [a]
ALP (IU/L)	73 [56-92,75] [a]
GGT (IU/L)	56 [34-81,72] [a]
Albümin (gr/dl)	4,50 [4,22-4,65] [a]
Sodyum (mEq/L)	139 [137-141] [a]
Potasyum (mEq/L)	4,53 [4,24-4,76] [a]
25-Hidroksi Vitamin D (ng/ml)	17,40 [11,42-23,90] [a]
TSH (mIU/L)	1,83 [1,17-2,74] [a]
Serbest T4 (ng/dl)	1,28 [1,14-1,42] [a]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43,25 [37,12-51,95] [a]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	114 [93,25-137,50] [a]
Total Kolesterol (mg/dl)	195,05 [172-220] [a]
Trigliserid (mg/dl)	160,55 [108,02-236,15] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Hastaların ortanca Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) 1,92 [1,52–2,49], Lenfosit/Monosit Oranı (LMR) ise 5,32 [4,26–6,48] olarak bulunmuştur. Naples Prognostik Skoru (NPS) değerleri ortanca 1 [0–1] olarak hesaplanmıştır. NPS'ye göre hastalar üç risk grubuna ayrılmıştır: Grup 0 (Düşük Risk): 126 hasta (%42), Grup 1 (Orta Risk): 151 hasta (%50,3) ve Grup 2 (Yüksek Risk): 23 hasta (%7,7) olarak saptandı. (Tablo 8)

Hastaların spot idrarda albumin kreatinin oranı (AKO) ortanca 58,62 [15,19–439,42] mg/gr kreatinin olarak belirlenmiştir. Albüminüri derecelendirmesine göre hastaların: %33,3'ünde mikroalbüminüri saptanmazken, %33,3'ünde mikroalbüminüri ve %33,3'ünde ise makroalbüminüri tespit edilmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Hastaların Naples Prognostik Skoru ve spot idrarda albümin kreatinin oranı düzeylerinin değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=300)
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,92 [1,52-2,49] [a]
Lenfosit Monosit Oranı	5,32 [4,26-6,48] [a]
Naples Prognostik Skor (NPS)	1 [0-1] [a]
Naples Prognostik Skor (NPS) Grubu	
Grup 0 (Düşük Risk)	126 (%42)
Grup 1 (Orta Risk)	151 (%50,3)
Grup 2 (Yüksek Risk)	23 (%7,7)
Spot idrarda AKO (mg/gr kreatinin)	58,62 [15,19-439,42] [a]
Albüminüri Derecelendirme	
Normoalbuminüri	100 (%33,3)
Mikroalbüminüri	100 (%33,3)
Makroalbüminüri	100 (%33,3)

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. AKO: Albumin kreatinin Oranı, NPS: Naples Prognostik Skoru.

Hastaların Naples Prognostik Skor (NPS) gruplarına göre spot idrarda albumin kreatinin oranı (AKO) düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 9'da sunulmuştur. Spot idrarda AKO düzeyi, NPS skoru arttıkça anlamlı şekilde yükselmiştir. En düşük AKO değeri düşük riskli bireylerden oluşan Grup 0'da (medyan: 49,16 [13,96–349,28] mg/gr kreatinin), en yüksek AKO değeri ise yüksek riskli bireylerden oluşan Grup 2'de (medyan: 617,08 [360,67–1126,79] mg/gr kreatinin) saptanmıştır. İstatistiksel analizler sonucunda Grup 2 olan hastalarda spot idrarda albumin kreatinin oranı, Grup 0 olan hastalar ve Grup 1 olan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır (**p<0,001**).

Tablo 9. Hastaların Naples Prognostik Skoru gruplarına göre spot idrarda albumin kreatinin oranlarının değerlendirilmesi

	Spot idrarda AKO (mg/gr kreatinin)	**p**
Naples Prognostik Skor (NPS) Grubu		<0,001 [b,*]
Grup 0 (Düşük Risk)	49,16 [13,96-349,28] [a,k]	
Grup 1 (Orta Risk)	67,02 [15,04-482,01] [a,l]	
Grup 2 (Yüksek Risk)	617,08 [360,67-1126,79] [a,k,l]	

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Kruskal-Wallis Test (post hoc: Mann-Whitney U Test). AAO: Albumin kreatinin Oranı, NPS: Naples Prognostik Skoru. k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler.

Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarının dağılımı Tablo 10'da sunulmuştur. Erkek hastaların yaş ortalaması 50,60±8,60 yıl iken, kadın hastaların yaş ortalaması 51,85±7,69 yıl olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). (Tablo 10)

Cinsiyete göre diyabetik mikrovasküler komplikasyonların sıklığı değerlendirildiğinde, erkek hastalarda %70,6, kadın hastalarda %72,6 oranında saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,704). Benzer şekilde diyabetik nefropati (p=0,414), nöropati (p=0,311) ve retinopati (p=0,147) açısından da cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). (Tablo 10)

Hastalar cinsiyete göre komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise, hipertansiyon kadın hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmüştür (%61,1'e karşı %43,4; **p=0,002**). Hipotiroidi kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmüş (%9,6'ya karşı %3,5) olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak sınırda anlamlılık göstermiştir (**p=0,036**). Koroner arter hastalığı ise erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (%4,9'a karşı %0,9; **p=0,030**). (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

	Erkek Hastalar (n=143)	**Kadın Hastalar (n=157)**	**p**
Yaş (yıl)	50,60±8,60 [a]	51,85±7,69 [a]	0,184 [b]
Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar	101 (%70,6)	114 (%72,6)	0,704 [c]
Diyabetik nefropati	92 (%64,3)	108 (%68,8)	0,414 [c]
Diyabetik nöropati	44 (%30,8)	57 (%36,3)	0,311 [c]
Diyabetik retinopati	6 (%4,2)	13 (%8,3)	0,147 [c]
Komorbid hastalıklar			
Hipertansiyon	62 (%43,4)	96 (%61,1)	**0,002 [c,*]**
Hipotiroidi	5 (%3,5)	15 (%9,6)	**0,036 [c,*]**
Koroner Arter Hastalığı	7 (%4,9)	1 (%0,9)	**0,030 [d,*]**

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Independent T Test, c: Chi-Square Test, d: Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların cinsiyetlerine göre hemogram ve anemi parametreleri Tablo 12'de sunulmuştur. Lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeyleri erkek ve kadın hastalar arasında benzer olup, bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Ancak monosit düzeyi erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (**p < 0,001**). (Tablo 11)

Hastaların cinsiyetlerine göre anemi parametreleri açısından değerlendirildiğinde; hemoglobin (**p < 0,001**) ve hematokrit (**p < 0,001**) düzeyleri erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Öte yandan, kadın hastalarda trombosit düzeyi erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (**p < 0,001**). (Tablo 11)

Hastaların cinsiyetlerine göre demir metabolizmasıyla ilişkili parametrelerde de cinsiyetler arasında anlamlı farklar gözlendi. Erkek hastalarda serum demir düzeyleri (**p < 0,001**), transferrin satürasyonu (**p < 0,001**) ve ferritin düzeyleri (**p < 0,001**) kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Total demir bağlama

kapasitesi (TDBK), folik asit ve vitamin B12 düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların cinsiyete göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=143)	**Kadın Hastalar (n=157)**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	7,80 [6,82-9,13] [a]	7,84 [6,67-9,09] [a]	0,787 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	4,60 [3,75-5,97] [a]	4,58 [3,76-5,52] [a]	0,872 [c]
Lenfosit (10^3/µL)	2,41±0,70 [b]	2,50±0,67 [b]	0,253 [d]
Monosit (10^3/µL)	0,47 [0,41-0,58] [a]	0,43 [0,34-0,52] [a]	**<0,001 [c,*]**
Hemoglobin (gr/dl)	14,93±1,72 [b]	12,79±1,48 [b]	**<0,001 [d,*]**
Hematokrit (%)	44,40±4,55 [b]	39,08±3,96 [b]	**<0,001 [d,*]**
Trombosit (10^3/µL)	252,13±55,14 [b]	284,05±68,96 [b]	**<0,001 [d,*]**
Demir (µg/dl)	95,97 [69,30-144,70] [a]	73 [51,62-100,33] [a]	**<0,001 [c,*]**
TDBK (µg/dl)	395 [340-440] [a]	388,13 [342,98-446,38] [a]	0,935 [c]
TS (%)	26,78±11,07 [b]	20,54±9,11 [b]	**<0,001 [d,*]**
Ferritin (ng/ml)	77,32 [47,82-123,48] [a]	43,73 [18,30-87,12] [a]	**<0,001 [c,*]**
Folik Asit (µg/dl)	8 [6,30-9,60] [a]	8,50 [6,70-10,90] [a]	0,096 [c]
Vitamin B12 (ng/ml)	325 [233-451] [a]	311 [239-435,50] [a]	0,996 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Satürasyonu.

Hastaların biyokimyasal parametreleri cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında bazı değerlerde anlamlı farklar saptanmıştır (Tablo 12). Kreatinin düzeyi erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p < 0,001**). Buna karşılık glomerüler filtrasyon hızı (GFH) açısından iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). ALT düzeyleri erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olup (**p < 0,001**), AST düzeyleri ise benzerdi (p>0,05). Ayrıca erkek hastalarda albümin düzeyleri kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (**p = 0,008**) (Tablo 12). Lipid profili açısından değerlendirildiğinde; kadın

hastalarda HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve total kolesterol düzeyleri erkeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (**p < 0,001, p<0,001, p<0,001**) (Tablo 12). Diğer parametrelerden glukoz, HbA1c, üre, AST, ALP, GGT, sodyum, potasyum, 25-hidroksi vitamin D, TSH, serbest T4 ve trigliserid düzeylerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p > 0,05). (Tablo 12)

Tablo 12. Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=143)	**Kadın Hastalar (n=157)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	166 [121-227,80] [a]	143 [111,90-203,70] [a]	0,056 [b]
HbA1c (%)	7,90 [6,70-10,20] [a]	7,40 [6,45-9,80] [a]	0,260 [b]
Üre (mg/dl)	29 [24-35] [a]	27 [21,50-34,50] [a]	0,160 [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,85 [0,74-0,90] [a]	0,66 [0,56-0,78] [a]	**< 0,001 [b,*]**
GFH (ml/dk)	99,33 [88,29-106,38] [a]	100,68 [86,70-108,97] [a]	0,555 [b]
ALT (IU/L)	23,10 [15,20-34] [a]	17 [13,30-24] [a]	**< 0,001 [b,*]**
AST (IU/L)	18,10 [13,80-23,80] [a]	16,80 [13,85-20,55] [a]	0,135 [b]
ALP (IU/L)	73 [56-92] [a]	73 [55-95] [a]	0,697 [b]
GGT (IU/L)	59 [36-89] [a]	52 [29,50-78] [a]	0,068 [b]
Albümin (gr/dl)	4,55 [4,28-4,70] [a]	4,45 [4,17-4,62] [a]	**0,008 [b,*]**
Sodyum (mEq/L)	139 [137-141] [a]	139 [137-141] [a]	0,335 [b]
Potasyum (mEq/L)	4,49 [4,22-4,72] [a]	4,57 [4,31-4,81] [a]	0,082 [b]
25-Hidroksi Vitamin D (ng/ml)	17,80 [12,90-23,80] [a]	16,20 [9,77-25,10] [a]	0,189 [b]
TSH (mIU/L)	1,90 [1,16-2,64] [a]	1,82 [1,19-2,79] [a]	0,758 [b]
Serbest T4 (ng/dl)	1,31 [1,19-1,42] [a]	1,27 [1,13-1,42] [a]	0,212 [b]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	40,60 [35,10-48] [a]	46,60 [38,70-55,25] [a]	**< 0,001 [b,*]**
LDL-Kolesterol (mg/dl)	105 [87-129] [a]	122 [99-142] [a]	**< 0,001 [b,*]**
Total Kolesterol (mg/dl)	184,20 [165,50-208,70] [a]	202 [179,10-230,40] [a]	**< 0,001 [b,*]**
Trigliserid (mg/dl)	153,30 [110,80-243,40] [a]	166 [108,05-236,10] [a]	0,735 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı.

Hastaların cinsiyetlerine göre Naples Prognostik Skoru (NPS) ve spot idrarda albumin kreatinin oranı (AKO) düzeyleri Tablo 13'te sunulmuştur.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) erkek ve kadın hastalar arasında benzer bulunmuştur (p>0,05). Buna karşılık, lenfosit/monosit oranı (LMR) kadın hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (**p < 0,001**). (Tablo 13)

Naples Prognostik Skoru (NPS) kadın hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu (**p < 0,001**). Naples skoru kategorik olarak değerlendirildiğinde, kadın hastalarda düşük risk grubu (Grup 0) oranı daha yüksekken (%50,3 vs. %32,9), erkek hastalarda orta ve yüksek risk grubu (Grup 1) oranları daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p = 0,008**). (Tablo 13)

Spot idrarda albumin kreatinin oranı (AKO) erkek hastalarda 49,95 [12,02–395,60] mg/gr kreatinin, kadın hastalarda 69,44 [17,96–532,20] mg/gr kreatinin olarak saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 13).

Albüminüri derecelendirmesi açısından bakıldığında; mikroalbüminüri ve makroalbüminüri sıklığı cinsiyetler arasında benzerdi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların cinsiyete göre Naples Prognostik Skoru ve spot idrarda albumin kreatinin oranı düzeylerinin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=143)	**Kadın Hastalar (n=157)**	**p**
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,96 [1,46-2,57] [a]	1,84 [1,55-2,30] [a]	0,495 [b]
Lenfosit Monosit Oranı	4,82 [3,91-6,04] [a]	5,86 [4,67-6,87] [a]	**<0,001 [b,*]**
Naples Prognostik Skor (NPS)	1 [0-2] [a]	0 [0-2] [a]	**<0,001 [b,*]**
Naples Prognostik Skor (NPS) Grubu			**0,008 [c,*]**
Grup 0 (Düşük Risk)	47 (%32,9)	79 (%30,3) [k]	
Grup 1 (Orta Risk)	82 (%57,3) [l]	69 (%43,9)	
Grup 2 (Yüksek Risk)	14 (%9,8)	9 (%5,7)	
Spot idrarda AAO (mg/gr kreatinin)	49,95 [12,02-395,60] [a]	69,44 [17,96-532,20] [a]	0,100 [b]
Albüminüri Düzeyi			0,716 [c]
Normoalbüminüri	51 (%35,7)	49 (%31,2)	
Mikroalbüminüri	46 (%32,2)	54 (%34,4)	
Makroalbüminüri	46 (%32,2)	54 (%34,4)	

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test. k,l: Gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları gösteren harfler. *: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$). AAO: Albumin kreatinin Oranı, NPS: Naples Prognostik Skoru.

Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarının dağılımı Tablo 14'te sunulmuştur. Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların yaş ortalaması $51,48 \pm 8,06$ yıl iken, nefropatisi olan hastaların yaş ortalaması $51,15 \pm 8,21$ yıl olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Cinsiyet dağılımı açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 14)

Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar değerlendirildiğinde, diyabetik nefropatisi olan hastalarda bu

komplikasyonların tamamında anlamlı artış gözlenmiştir. Buna göre, diyabetik nöropati %43, diyabetik retinopati %9 oranında saptanmış olup, nefropati olmayan gruba göre daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**p<0,001, p=0,007**). (Tablo 14)

Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde; hipertansiyon, diyabetik nefropatisi olan hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmüştür (**p=0,001**). Hipotiroidi ve koroner arter hastalığı sıklığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05). (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

	DN yok (n=100)	**DN var (n=200)**	**p**
Yaş (yıl)	51,48±8,06 [a]	51,15±8,21 [a]	0,738 [b]
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	51 (%51) / 49 (%49)	92 (%46) / 108 (%54)	0,414 [c]
Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar	15 (%15)	200 (%100)	**<0,001 [c,*]**
Diyabetik nöropati	15 (%15)	86 (%43)	**<0,001 [c,*]**
Diyabetik retinopati	1 (%1)	18 (%9)	**0,007 [c,*]**
Komorbid hastalıklar			
Hipertansiyon	39 (%39)	119 (%59,5)	**0,001 [c,*]**
Hipotiroidi	9 (%9)	11 (%5)	0,252 [a]
Koroner Arter Hastalığı	3 (%3)	5 (%2,5)	1,000 [d]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Independent T Test, c: Chi-Square Test, d: Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). DN: Diyabetik Nefropati.

Hastaların mevcut tedavi protokolleri diyabetik nefropati (DN) varlığına göre karşılaştırıldığında, bazı ilaç gruplarının kullanım sıklığında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. (Tablo 15)

Her iki grupta da en sık kullanılan oral antidiyabetik ajan metformin olup, DN olmayan hastalarda %67, DN olan hastalarda ise %60 oranında kullanılmakta; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde, DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri, ACE inhibitörleri, ARB, tiazid diüretikler, insülin, sülfonilüre, beta bloker, pioglitazon, levotiroksin ve antiagregan tedavilerinin kullanım sıklıkları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p > 0,05). (Tablo 15)

Bununla birlikte, kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanımı, DN olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek oranda gözlenmiştir (**p = 0,002**). (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

	DN yok (n=100)	**DN var (n=200)**	**p**
Metformin	67 (%67)	120 (%60)	0,238 [a]
DPP4 inhibitörü	28 (%28)	59 (%29,5)	0,787 [a]
SGLT2 inhibitörü	24 (%24)	53 (%26,5)	0,640 [a]
ACE inhibitörü	18 (%18)	53 (%26,5)	0,102 [a]
KKB	11 (%11)	54 (%27)	**0,002 [a,*]**
İnsülin	16 (%16)	49 (%24,5)	0,092 [a]
Tiazid diüretikler	15 (%15)	46 (%23)	0,105 [a]
ARB	12 (%12)	38 (%19)	0,125 [a]
Sülfonilüre	11 (%11)	30 (%15)	0,342 [a]
Beta Bloker	9 (%9)	13 (%6,5)	0,434 [a]
Levotiroksin **	9 (%9)	11 (%5)	0,252 [a]
Pioglitazon	8 (%8)	9 (%4,5)	0,216 [a]
Antiagregan	4 (%4)	13 (%6,5)	0,377 [a]

a: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, ACE inhibitörü: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, DN: Diyabetik Nefropati.

Hastaların diyabetik nefropati (DN) varlığına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 16'de sunulmuştur.

Lökosit düzeyleri DN olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p < 0,001**). Benzer şekilde, nötrofil sayısı da DN grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (**p < 0,001**). Monosit düzeyi de DN olan hastalarda daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p = 0,013**). Buna karşın, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, demir, TDBK (Total Demir Bağlama Kapasitesi), transferrin satürasyonu (TS), folik asit ve vitamin B12 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p > 0,05). Ferritin düzeyi, DN olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p = 0,004**). (Tablo 16)

Tablo 16. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	DN yok (n=100)	**DN var (n=200)**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	7,45 [6,40-8,37] [a]	8,20 [7,03-9,43] [a]	**<0,001 [c,*]**
Nötrofil (10^3/µL)	4,21±1,02 [b]	5,11±1,47 [b]	**<0,001 [d,*]**
Lenfosit (10^3/µL)	2,42±0,58 [b]	2,48±0,74 [b]	0,464 [d]
Monosit (10^3/µL)	0,43 [0,36-0,51] [a]	0,47 [0,39-0,56] [a]	**0,013 [c,*]**
Hemoglobin (gr/dl)	13,82±1,95 [b]	13,80±1,91 [b]	0,960 [d]
Hematokrit (%)	41,83±4,81 [b]	41,51±5,11 [b]	0,600 [d]
Trombosit (10^3/µL)	264,26±55,25 [b]	271,13±68,88 [b]	0,386 [d]
Demir (µg/dl)	87,58 [62,20-117,05] [a]	80 [53,25-128,75] [a]	0,555 [c]
TDBK (µg/dl)	392,22 [353,94-452,52] [a]	390 [335,72-442,50] [a]	0,203 [c]
TS (%)	23,11±9,77 [b]	23,72±10,93 [b]	0,639 [d]
Ferritin (ng/ml)	46,12 [16,38-94,05] [a]	66,29 [38,36-94,28] [a]	**0,004 [c,*]**
Folik Asit (µg/dl)	8 [6,40-9,77] [a]	8,40 [6,70-10,50] [a]	0,310 [c]
Vitamin B12 (ng/ml)	289,50 [223,50-433] [a]	331,50 [252-450,75] [a]	0,071 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Satürasyonu.

Hastaların diyabetik nefropati (DN) varlığına göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 17'de sunulmuştur.

Glukoz ve HbA1c düzeyleri DN olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p = 0,001**, **p < 0,001**). Bu durum, DN gelişimi ile glisemik kontrol düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. (Tablo 17)

Üre düzeyi DN grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir (**p = 0,005**), ancak kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p > 0,05). (Tablo 17)

Albümin düzeyi DN olmayan hastalara göre DN olan grupta belirgin olarak düşük saptanmıştır (**p < 0,001**). (Tablo 17)

Lipid profili açısından değerlendirildiğinde; LDL-kolesterol (**p = 0,003**), total kolesterol (**p = 0,002**) ve trigliserid düzeyleri (**p = 0,010**) DN olan grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. HDL-kolesterol düzeyi ise DN olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (**p = 0,047**). (Tablo 17)

Diğer parametreler olan ALT, AST, ALP, GGT, sodyum, potasyum, vitamin D, TSH, serbest T4 ve HDL-kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p > 0,05). (Tablo 17)

Tablo 17. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	DN yok (n=100)	**DN var (n=200)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	133,95 [113,75-184,07] [a]	166,55 [118,10-239,70] [a]	**0,001 [c,*]**
HbA1c (%)	6,90 [6,30-8,25] [a]	8,50 [6,90-10,47] [a]	**<0,001 [c,*]**
Üre (mg/dl)	26 [21-32,75] [a]	29 [24-35,75] [a]	**0,005 [c,*]**
Kreatinin (mg/dl)	0,74 [0,63-0,86] [a]	0,76 [0,64-0,90] [a]	0,198 [c]
GFH (ml/dk)	101,39 [94,87-108,36] [a]	99,48 [84,14-108,16] [a]	0,078 [c]
ALT (IU/L)	20,25 [14,45-26,95] [a]	19,90 [13,85-29,40] [a]	0,623 [c]
AST (IU/L)	18 [15-23] [a]	17,15 [13,40-21,80] [a]	0,159 [c]
ALP (IU/L)	68 [51,25-88] [a]	75 [58-93,75] [a]	0,083 [c]
GGT (IU/L)	53 [29,25-80,50] [a]	56 [36-82,75] [a]	0,711 [c]
Albümin (gr/dl)	4,58 [4,45-4,70] [a]	4,42 [4,08-4,63] [a]	**<0,001 [c,*]**
Sodyum (mEq/L)	139 [137-141] [a]	139 [137-141] [a]	0,228 [c]
Potasyum (mEq/L)	4,53±0,37 [b]	4,52±0,44 [b]	0,84, [d]
25-Hidroksi Vitamin D (ng/ml)	17,10 [9,86-23,17] [a]	17,50 [11,82-24,75] [a]	0,344 [c]
TSH (mIU/L)	1,94 [1,18-2,82] [a]	1,82 [1,17-2,62] [a]	0,543 [c]
Serbest T4 (ng/dl)	1,24 [1,13-1,37] [a]	1,30 [1,17-1,43] [a]	0,064 [c]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	44,85 [38-55,97] [a]	42,70 [36,52-50,75] [a]	**0,047 [c,*]**
LDL-Kolesterol (mg/dl)	105,50 [89,25-124,75] [a]	118,75 [96,20-142] [a]	**0,003 [c,*]**
Total Kolesterol (mg/dl)	184 [165,97-209,25] [a]	199,95 [175,67-228,07] [a]	**0,002 [c,*]**
Trigliserid (mg/dl)	150,10 [101,17-192,55] [a]	169,85 [117,55-251,50] [a]	**0,010 [c,*]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı.

Hastaların diyabetik nefropati (DN) varlığına göre Naples Prognostik Skoru (NPS) ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 18'de sunulmuştur.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), DN olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p < 0,001**), bu da DN ile ilişkili sistemik inflamasyon düzeyinin arttığını göstermektedir. Lenfosit monosit oranı (LMO) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0,124). (Tablo 18)

Naples Prognostik Skoru (NPS), DN varlığında anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (**p = 0,031**). NPS kategorik olarak değerlendirildiğinde, diyabetik nefropati olmayan hastalarda düşük risk grubu (Grup 0) oranı daha yüksekken (%47 vs. %39,5), diyabetik nefropati olan hastalarda yüksek risk grubu (Grup 2) oranları daha yüksekti (%10,5 vs. %2). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p = 0,013**). (Tablo 18)

Tablo 18. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre Naples Prognostik Skoru, nötofil lenfosit oranı ve lenfosit monosit oranının karşılaştırılması

	DN yok (n=100)	**DN var (n=200)**	**p**
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,68 [1,34-2,13] [a]	2,04 [1,58-2,72] [a]	**<0,001** [b,*]
Lenfosit Monosit Oranı	5,64 [4,42-6,63] [a]	5,18 [4,10-6,26] [a]	0,124 [b]
Naples Prognostik Skor (NPS)	1 [0-1] [a]	1 [0-2] [a]	**0,031** [b,*]
Naples Prognostik Skor (NPS) Grubu			**0,013** [c,*]
Grup 0 (Düşük Risk)	47 (%47) [k]	79 (%39,5)	
Grup 1 (Orta Risk)	51 (%51)	100 (%50)	
Grup 2 (Yüksek Risk)	2 (%2)	21 (%10,5) [l]	

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test. k,l: Gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları gösteren harfler. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NPS: Naples Prognostik Skoru.

Hastaların albüminüri düzeylerine göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarının dağılımı Tablo 20'de sunulmuştur. Yaş ortalamaları normoalbüminüri grubunda $51,48 \pm 8,06$ yıl, mikroalbüminüri grubunda $51,55 \pm 8,22$ yıl ve makroalbüminüri grubunda $50,74 \pm 8,22$ yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,740). Cinsiyet dağılımı da benzer şekilde gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (p=0,716). (Tablo 19)

Hastaların albüminüri düzeylerine göre diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların sıklığı normoalbüminüri grubunda %15 iken, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri gruplarının tamamında (%100) saptanmıştır. Normoalbüminüri grubunda en düşük oranda saptanmıştır (**p<0,001**). Benzer şekilde, diyabetik nöropati sıklığı albüminüri şiddeti arttıkça belirgin olarak artmıştır; normoalbüminüri grubunda %15, mikroalbüminüri grubunda %32 ve makroalbüminüri grubunda %54 oranında saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Makroalbüminüri grubunda, normoalbüminüri ve mikroalbüminüri grubuna göre yüksek oranda, mikroalbüminüri grubunda da normoalbüminüri grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır (**p<0,001**). Diyabetik retinopati sıklığı da benzer şekilde normoalbüminüri grubunda %1, mikroalbüminüri grubunda %4 ve makroalbüminüri grubunda %14 olarak bulunmuş ve gruplar arasındaki fark anlamlıdır. Makroalbüminüri grubunda, normoalbüminüri ve mikroalbüminüri grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır (**p<0,001**). (Tablo 19)

Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, hipertansiyon sıklığı normoalbüminüri grubunda %39, mikroalbüminüri grubunda %56 ve makroalbüminüri grubunda %63 olarak saptanmıştır. Normoalbüminüri grubunda hipertansiyon oranı, mikroalbüminüri grubu ve makroalbüminüri grubuna göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,002**). Bu bulgu, albüminüri düzeyi arttıkça hipertansiyon sıklığının da arttığını göstermektedir. (Tablo 19)

Hipotiroidi ve koroner arter hastalığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,344 ve p=0,361). (Tablo 19)

Tablo 19. Hastaların albüminüri gruplamasına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

	Normoalbuminüri Grubu (n=100)	**Mikroalbuminüri Grubu (n=100)**	**Makroalbuminüri Grubu (n=100)**	**p**
Yaş (yıl)	51,48±8,06 [a]	51,55±8,22 [a]	50,74±8,22 [a]	0,740 [b]
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	51 (%51) / 49 (%49)	46 (%46) / 54 (%54)	46 (%46) / 54 (%54)	0,716 [c]
Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar	15 (%15) [k]	100 (%100)	100 (%100)	**<0,001 [c,*]**
Diyabetik nöropati	15 (%15) [k,l]	32 (%32) [k,m]	54 (%54) [l,m]	**<0,001 [c,*]**
Diyabetik retinopati	1 (%1) [k]	4 (%4) [l]	14 (%14) [k,l]	**<0,001 [c,*]**
Komorbid hastalıklar				
Hipertansiyon	39 (%39) [k]	56 (%56)	63 (%63)	**0,002 [c,*]**
Hipotiroidi	9 (%9)	7 (%7)	4 (%4)	0,344 [c]
Koroner Arter Hastalığı	3 (%3)	1 (%1)	4 (%4)	0,361 [c]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: ANOVA Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harf.

Hastaların mevcut tedavi protokolleri, albüminüri düzeylerine göre değerlendirilmesi Tablo 20'dedir.

Her üç grupta da en sık kullanılan oral antidiyabetik ajan metformin olmuştur. Normoalbüminüri ve mikroalbüminüri gruplarında metformin kullanımı %67 oranında iken, makroalbüminüri grubunda bu oran %53 olarak saptanmıştır. Makroalbüminüri grubunda metformin kullanım oranı, normoalbüminüri grubu ve mikroalbüminüri grubuna göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,041**). (Tablo 20)

ACE inhibitörü kullanımı normoalbüminüri grubunda %18, mikroalbüminüri grubunda %21 ve makroalbüminüri grubunda %32 olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,020**). Makroalbüminüri grubunda ACE inhibitörü kullanımı oranı, normoalbüminüri grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 20)

Kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanımı normoalbüminüri grubunda %11, mikroalbüminüri grubunda %22 ve makroalbüminüri grubunda %32 oranında olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Normoalbüminüri grubunda kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanımı oranı, mikroalbüminüri grubu ve makroalbüminüri grubuna göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 20)

Diğer tedavi seçenekleri olan DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri, ARB, tiazid diüretikler, insülin, sülfonilüre, beta blokerler, pioglitazon, levotiroksin ve antiagregan tedavilerin kullanım sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 20)

Tablo 20. Hastaların albüminüri gruplamasına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

	Normoalbüminüri Grubu **(n=100)**	Mikroalbüminüri **Grubu (n=100)**	Makroalbüminüri Grubu **(n=100)**	**p**
Metformin	67 (%67)	67 (%67)	53 (%53) [k]	**0,041 [a,*]**
DPP4 inhibitörü	28 (%28)	30 (%30)	29 (%29)	0,953 [a]
SGLT2 inhibitörü	24 (%24)	28 (%28)	25 (%25)	0,798 [a]
ACE inhibitörü	18 (%18) [k]	21 (%21)	32 (%32) [k]	**0,020 [a,*]**
KKB	11 (%11) [k]	22 (%22)	32 (%32)	**<0,001 [a,*]**
İnsülin	16 (%16)	22 (%22)	27 (%27)	0,059 [a]
Tiazid diüretikler	15 (%15)	23 (%23)	23 (%23)	0,161 [a]
ARB	12 (%12)	20 (%20)	18 (%18)	0,256 [a]
Sülfonilüre	11 (%11)	20 (%20)	10 (%10)	0,837 [a]
Beta Bloker	9 (%9)	6 (%6)	7 (%7)	0,588 [a]
Levotiroksin	9 (%9)	7 (%7)	4 (%4)	0,344 [c]
Pioglitazon	8 (%8)	6 (%6)	3 (%3)	0,127 [a]
Antiagregan	4 (%4)	5 (%5)	8 (%8)	0,222 [a]

a: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, ACE inhibitörü: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri. k: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harf.

Hastaların albüminüri gruplamasına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 21'de sunulmuştur. Normoalbüminüri grubunda lökosit ve nötrofil düzeyleri, mikroalbüminüri grubu ve makroalbüminüri grubuna göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır (**p<0,001, p<0,001**). Ancak mikroalbüminüri ile makroalbüminüri grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Monosit düzeyleri açısından mikroalbüminüri grubunun, normoalbüminüri grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek monosit düzeyine sahip olduğu görülmüştür (**p=0,016**). Ancak mikroalbüminüri grubu ile makroalbüminüri grubu veya normoalbüminüri grubu ile makroalbüminüri grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Mikroalbüminüri grubunda Ferritin ve vitamin B12 düzeyi, normoalbüminüri grubu ve makroalbüminüri gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**p<0,001**). Normoalbüminüri ile makroalbüminüri grubu arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Lenfosit, hemoglobin, hematokrit,

trombosit, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin satürasyonu (TS) ve folik asit düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 21)

Tablo 21. Hastaların albüminüri gruplamasına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	Normoalbüminüri Grubu **(n=100)**	Mikroalbüminüri **Grubu (n=100)**	Makroalbüminüri Grubu **(n=100)**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	7,45 [6,40-8,37] [a,k,l]	8,22 [7,17-9,34] [a,k]	8,12 [6,94-9,43] [a,l]	**<0,001 [c,*]**
Nötrofil (10^3/µL)	4,21±1,02 [b,k,l]	5,05±1,47 [b,k]	5,18±1,49 [b,l]	**<0,001 [d,*]**
Lenfosit (10^3/µL)	2,42±0,58 [b]	2,255±0,68 [b]	2,40±0,78 [b]	0,222 [d]
Monosit (10^3/µL)	0,43 [0,36-0,51] [a,k]	0,48 [0,41-0,56] [a,k]	0,45 [0,37-0,54] [a]	**0,016 [c,*]**
Hemoglobin (gr/dl)	13,82±1,95 [b]	14,08±1,88 [b]	13,52±1,92 [b]	0,123 [d]
Hematokrit (%)	41,83±4,81 [b]	42,23±4,90 [b]	40,78±5,24 [b]	0,106 [d]
Trombosit (10^3/µL)	264,26±55,25 [b]	275,34±58,26 [b]	266,92±78,15 [b]	0,451 [d]
Demir (µg/dl)	87,58 [62,20-117,05] [a]	84,86 [62,10-135,54] [a]	87 [50,29-120,50] [a]	0,173 [c]
TDBK (µg/dl)	392,22 [353,94-452,52] [a]	399,34 [337,30-446,79] [a]	382,73 [324,25-440,75] [a]	0,237 [c]
TS (%)	23,11±9,77 [b]	24,86±11,55 [b]	22,58±10,21 [b]	0,388 [d]
Ferritin (ng/ml)	46,12 [16,38-94,05] [a,k]	75,14 [47,97-119,52] [a,k,l]	56,36 [32,35-92,21] [a,l]	**<0,001 [c,*]**
Folik Asit (µg/dl)	8 [6,40-9,77] [a]	8,50 [6,42-10,97] [a]	8,40 [6,42-10,20] [a]	0,558 [c]
Vitamin B12 (ng/ml)	289,50 [223,50-433] [a,k]	360 [252,50-537,25] [a,k,l]	319,50 [236,25-400] [a,l]	**0,014 [c,*]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Kruskal-Wallis Test (post hoc: Mann-Whitney U Test), d: ANOVA Test (post hoc: Bonferroni). *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Satürasyonu. k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler

Hastaların albüminüri gruplamasına göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 22'de sunulmuştur. Glukoz düzeyleri makroalbüminüri grubunda, normoalbüminüri grubu ve mikroalbüminüri gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (**p<0,001**). HbA1c düzeyi normoalbüminüri grubunda mikroalbüminüri grubu ve makroalbüminüri gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, ayrıca mikroalbüminüri grubunun makroalbüminüri grubuna göre de anlamlı düzeyde daha düşük HbA1c düzeyine sahip olduğu görülmüştür (**p<0,001**). Üre düzeyi makroalbüminüri grubunda, normoalbüminüri grubu ve mikroalbüminüri gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (**p<0,001**). Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), makroalbüminüri grubunda normoalbüminüri grubu ve mikroalbüminüri gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**p=0,016**). LDL-kolesterol düzeyi normoalbüminüri grubunda mikroalbüminüri grubu ve makroalbüminüri gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (**p=0,012**). Total kolesterol düzeyi normoalbüminüri grubunda hem mikroalbüminüri grubu hem de makroalbüminüri grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür (**p=0,002**). Trigliserid düzeyi makroalbüminüri grubunda, normoalbüminüri grubu ve mikroalbüminüri grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (**p=0,004**). Albümin düzeyi ise makroalbüminüri grubunda, normoalbüminüri grubu ve mikroalbüminüri grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (**p<0,001**). (Tablo 22)

Buna karşın, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, sodyum, potasyum, 25-hidroksi vitamin D, TSH, serbest T4 ve HDL-kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların albüminüri gruplamasına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Normoalbüminüri **Grubu (n=100)**	Mikroalbüminüri **Grubu (n=100)**	Makroalbüminüri **Grubu (n=100)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	133,95 [113,75-184,07] [a,k]	148,20 [114-221,95] [a,l]	185 [134,50-256,80] [a,k,l]	**<0,001 [c,*]**
HbA1c (%)	6,90 [6,30-8,25] [a,k,l]	7,35 [6,60-9,80] [a,k,m]	9,15 [7,40-10,97] [a,l,m]	**<0,001 [c,*]**
Üre (mg/dl)	26 [21-32,75] [a,k]	28 [22,25-31,75] [a,l]	32 [26-41] [a,k,l]	**<0,001 [c,*]**
Kreatinin (mg/dl)	0,74 [0,63-0,86] [a]	0,72 [0,58-0,89] [a]	0,80 [0,67-0,90] [a]	0,054 [c]
GFH (ml/dk)	101,39 [94,87-108,36] [a,k]	101,15 [88,75-110,64] [a,l]	97,02 [73,67-106,14] [a,k,l]	**0,016 [c,*]**
ALT (IU/L)	20,25 [14,45-26,95] [a]	20,40 [14,72-29] [a]	19,05 [13-30,27] [a]	0,562 [c]
AST (IU/L)	18 [15-23] [a]	17,35 [14-21,47] [a]	16,50 [12,92-22,32] [a]	0,308 [c]
ALP (IU/L)	68 [51,25-88] [a]	76 [58,25-93] [a]	74 [58-94] [a]	0,220 [c]
GGT (IU/L)	53 [29,25-80,50] [a]	57 [34,75-80] [a]	54 [36-84,50] [a]	0,926 [c]
Albümin (gr/dl)	4,58 [4,45-4,70] [a,k]	4,57 [4,35-4,68] [a,l]	4,20 [3,74-4,48] [a,k,l]	**<0,001 [c,*]**
Sodyum (mEq/L)	139 [137-141] [a]	139 [137-141] [a]	139 [137-141] [a]	0,464 [c]
Potasyum (mEq/L)	4,53±0,37 [b]	4,49±0,41 [b]	4,55±0,48 [b]	0,620 [d]
25-Hidroksi Vitamin D (ng/ml)	17,10 [9,86-23,17] [a]	18,30 [12,82-24,82] [a]	17,05 [10,22-24,62] [a]	0,190 [c]
TSH (mIU/L)	1,94 [1,18-2,82] [a]	1,78 [1,14-2,58] [a]	1,91 [1,20-2,68] [a]	0,642 [c]
Serbest T4 (ng/dl)	1,24 [1,13-1,37] [a]	1,31 [1,14-1,44] [a]	1,30 [1,19-1,42] [a]	0,174 [c]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	44,85 [38-55,97] [a]	44 [37-50,75] [a]	41,65 [36-50,95] [a]	0,106 [c]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	105,50 [89,25-124,75] [a,k,l]	119,50 [96,25-138] [a,k]	117,50 [96,20-148] [a,l]	**0,012 [c,*]**
Total Kolesterol (mg/dl)	184 [165,97-209,25] [a,k,l]	194,90 [175,37-219,20] [a,k]	206,20 [176-243,57] [a,l]	**0,002 [c,*]**
Trigliserid (mg/dl)	150,10 [101,17-192,55] [a,k]	157,85 [104,22-237,62] [a,l]	175,05 [125,80-252,62] [a,k,l]	**0,004 [c,*]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Kruskal-Wallis Test (post hoc: Mann-Whitney U Test), d: ANOVA Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı. k,l,m: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler.

Hastaların albüminüri gruplamasına göre Naples Prognostik Skoru (NPS), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve lenfosit/monosit oranı (LMO) karşılaştırması Tablo 23'te sunulmuştur. Nötrofil/lenfosit oranı, normoalbüminüri grubunda mikroalbüminüri grubu ve makroalbüminüri grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (**p<0,001**). Naples Prognostik Skoru, makroalbüminüri grubunda normoalbüminüri grubu ve mikroalbüminüri grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (**p=0,003**). Naples Prognostik Skoru'nun kategorik dağılımı incelendiğinde, yüksek riskli grup (Grup 2) oranı makroalbüminüri grubunda anlamlı olarak daha fazladır (**p<0,001**). Buna karşılık, lenfosit/monosit oranı (LMO) açısından albüminüri grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,276). (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların albüminüri gruplamasına göre Naples Prognostik Skoru, nötrofil lenfosit oranı ve lenfosit monosit oranını karşılaştırılması

	Normoalbüminüri **Grubu (n=100)**	Mikroalbüminüri **Grubu (n=100)**	Makroalbüminüri **Grubu (n=100)**	**p**
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,68 [1,34-2,13] [a,k,l]	1,96 [1,58-2,45] [a,k]	2,13 [1,58-3,10] [a,l]	**<0,001** [b,*]
Lenfosit Monosit Oranı	5,64 [4,42-6,63] [a]	5,19 [4,24-6,39] [a]	5,16 [3,92-6,26] [a]	0,276 [b]
Naples Prognostik Skor (NPS)	1 [0-1] [a,k]	1 [0-1] [a,l]	1 [0-2] [a,k,l]	**0,003** [b,*]
Naples Prognostik Skor (NPS) Grubu				**<0,001** [c,*]
Grup 0 (Düşük Risk)	47 (%47)	45 (%45)	34 (%34)	
Grup 1 (Orta Risk)	51 (%51)	52 (%52)	100 (%48)	
Grup 2 (Yüksek Risk)	2 (%2)	3 (%3)	21 (%18) [k]	

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Kruskal-Wallis Test (post hoc: Mann-Whitney U Test), c: Chi-Square Test (post hoc: Adjust p- values (Bonferroni method)). k,l: Gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları gösteren harfler. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NPS: Naples Prognostik Skoru. k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler.

Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile lökosit (**p<0,001**) ve nötrofil (**p<0,001**) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu sonuçlar, albumin kreatinininın artması ile inflamatuvar hücre sayılarında da artış olduğunu göstermektedir (Tablo 24).

Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile hemoglobin (**p=0,043**) ve hematokrit (**p=0,027**) değerleri arasında negatif yönlü anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgular, albumin kreatinininın artmasıyla birlikte anemi göstergelerinin azaldığını düşündürmektedir (Tablo 24).

Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile yaş (p=0,827), lenfosit (p=0,942), monosit (p=0,291), trombosit (p=0,754), demir (p=0,087), total demir bağlama kapasitesi (p=0,089), transferrin satürasyonu (p=0,458), ferritin (p=0,239), folik asit (p=0,470) ve vitamin B12 (p=0,826) değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların spot idrarda albumin kreatinin oranı ile yaş, hemogram ve anemi parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	Spot idrarda Albumin kreatinin Oranı	
	r	**p**
Yaş	-0,013	0,827
Lökosit	**0,244**	**<0,001 ***
Nötrofil	**0,308**	**<0,001 ***
Lenfosit	-0,004	0,942
Monosit	0,061	0,291
Hemoglobin	**-0,117**	**0,043 ***
Hematokrit	**-0,128**	**0,027 ***
Trombosit	0,018	0,754
Demir	-0,099	0,087
Total Demir Bağlama Kapasitesi	-0,098	0,089
Transferrin Satürasyonu	-0,043	0,458
Ferritin	0,068	0,239
Folik Asit	0,042	0,470
Vitamin B12	0,013	0,826

p: Spearman Korelasyon, r: Korelasyon katsayısı. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile glukoz (**p<0,001**), HbA1c (**p<0,001**), üre (**p<0,001**), LDL-kolesterol (**p=0,001**), total kolesterol (**p<0,001**), trigliserid (**p=0,001**) ve NAPLES skoru (**p=0,001**) arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 25).

Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile glomerüler filtrasyon hızı (**p=0,003**), albümin (**p<0,001**) ve HDL-kolesterol (**p=0,030**) arasında negatif yönlü anlamlı korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 25).

Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile kreatinin (p=0,078), ALT (p=0,202), AST (p=0,145), ALP (p=0,125), GGT (p=0,876), sodyum (p=0,306), potasyum (p=0,663), 25-Hidroksi Vitamin D (p=0,509), TSH (p=0,946) ve serbest T4 (p=0,193) değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların spot idrarda albumin kreatinin oranı ile biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	Spot idrarda Albumin kreatinin Oranı	
	r	**p**
Glukoz	0,250	**<0,001 ***
HbA1c	0,328	**<0,001 ***
Üre	0,208	**<0,001 ***
Kreatinin	0,102	0,078
Glomerüler Filtrasyon Hızı	-0,170	**0,003 ***
ALT	-0,074	0,202
AST	-0,084	0,145
ALP	0,089	0,125
GGT	-0,009	0,876
Albümin	-0,442	**<0,001 ***
Sodyum	-0,059	0,306
Potasyum	0,025	0,663
25-Hidroksi Vitamin D	-0,038	0,509
TSH	-0,004	0,946
Serbest T4	0,075	0,193
HDL-Kolesterol	-0,125	**0,030 ***
LDL-Kolesterol	0,188	**0,001 ***
Total Kolesterol	0,226	**<0,001 ***
Trigliserid	0,189	**0,001 ***
NAPLES Skoru	**0,191**	**0,001 ***

p: Spearman Korelasyon, r: Korelasyon katsayısı. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

NAPLES skoru ile yapılan korelasyon analizinde, nötrofil (**p=0,001**) ve monosit (**p<0,001**) değerleri arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır. Buna karşılık, lenfosit (**p<0,001**) ve total demir bağlama kapasitesi (**p=0,008**) ile NAPLES

skoru arasında negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur. Diğer parametreler olan yaş, lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, demir, transferrin satürasyonu, ferritin, folik asit ve vitamin B12 arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların NAPLES skoru ile yaş, hemogram ve anemi parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	NAPLES Skoru	
	r	**p**
Yaş	0,024	0,679
Lökosit	0,026	0,653
Nötrofil	**0,197**	**0,001 ***
Lenfosit	**-0,476**	**<0,001 ***
Monosit	**0,247**	**<0,001 ***
Hemoglobin	-0,097	0,092
Hematokrit	-0,097	0,094
Trombosit	-0,050	0,384
Demir	-0,098	0,090
Total Demir Bağlama Kapasitesi	**-0,153**	**0,008 ***
Transferrin Satürasyonu	-0,042	0,464
Ferritin	-0,015	0,796
Folik Asit	-0,077	0,186
Vitamin B12	0,052	0,366

p: Spearman Korelasyon, r: Korelasyon katsayısı. *: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

NAPLES skoru ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizinde, üre (**p=0,009**), kreatinin (**p=0,002**), sodyum (**p=0,018**), serbest T4 (**p=0,001**) ve spot idrarda albumin kreatinin oranı (**p=0,001**) ile pozitif anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. NAPLES skoru ile albümin (**p<0,001**), HDL-kolesterol (**p=0,021**), LDL-kolesterol (**p<0,001**), total kolesterol (**p<0,001**) ve trigliserid (**p<0,001**) ile ise negatif anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. NAPLES skoru ile

glukoz, HbA1c, glomerüler filtrasyon hızı, ALT, AST, ALP, GGT, potasyum, 25-hidroksi vitamin D, TSH ve serbest T4 parametreleri ile NAPLES skoru arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (p > 0,05). (Tablo 27).

Tablo 27. Hastaların NAPLES skoru ile biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	NAPLES Skoru	
	r	**p**
Glukoz	0,021	0,722
HbA1c	-0,035	0,541
Üre	**0,152**	**0,009 ***
Kreatinin	**0,178**	**0,002 ***
Glomerüler Filtrasyon Hızı	-0,082	0,159
ALT	-0,101	0,081
AST	-0,057	0,326
ALP	0,098	0,091
GGT	0,096	0,097
Albümin	**-0,316**	**<0,001 ***
Sodyum	**0,137**	**0,018 ***
Potasyum	-0,018	0,756
25-Hidroksi Vitamin D	-0,001	0,987
TSH	-0,024	0,674
Serbest T4	**0,196**	**0,001 ***
HDL-Kolesterol	**-0,133**	**0,021 ***
LDL-Kolesterol	**-0,424**	**<0,001 ***
Total Kolesterol	**-0,513**	**<0,001 ***
Trigliserid	**-0,209**	**<0,001 ***
Spot idrarda AAO	**0,191**	**0,001 ***

p: Spearman Korelasyon, r: Korelasyon katsayısı. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). AAO: Albumin kreatinin Oranı

5. TARTIŞMA

Diabetes Mellitus (DM) kan şekeri yüksekliği ile seyreden; insülin salınımının bozulması, periferik dokulardaki insülin direnci veya bu her iki durumun bir arada olması sebebiyle meydana gelen bir metabolik hastalıktır. DM hastalarında kan şekeri regülasyonu sağlanamadığı takdirde uzun dönem süreçte kronik komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu komplikasyonlar; retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropatidir. Ayrıca periferik arter hastalığı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık riski de artmaktadır (1). Diyabetik nefropati gelişim süreci; hiperfiltrasyon, normal glomerüler filtrasyon - orta derece albüminüri, ileri derece albüminüri ve renal yetmezlik şeklindedir.

Naples prognostik skoru (NPS); son dönemde bazı hastalık gruplarında prognozla ilgili gösterge olarak kullanılmaya başlanan beslenme ve inflamasyon skorudur. Naples prognostik skorunun parametreleri; lenfosit monosit oranı (LMO), nötrofil lenfosit oranı (NLO), total kolesterol ve serum albümin düzeyleridir. Bu skorlama; vücudun bağışıklık, beslenme durumu ve inflamatuvar yanıtını göz önüne almaktadır. (10,48,49). Kolorektal, mide ve pankreas kanseri gibi birtakım kanser türünde prognoz ve sağkalımla ilişkili öngörü sağlayan bir skorlama sistemi olduğu görülmüştür (10).

Çalışmamızda tip 2 diyabetiklerde, son dönem araştırmalarda bazı hastalık gruplarında hastalık seyri ve prognoz açısından öngördürücü olan Naples Prognostik Skoru ile albüminüri ilişkisini değerlendirilerek diyabetik nefropatide klinik seyri öngördürücü etkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmaya 143'ü (%47,7) erkek ve 157'si (%52,3) kadın olmak üzere toplam 300 hasta dahil edildi. Çalışmadaki hastaların ortalama yaşı 51,26±8,15 yıldı. Çalışmamızdaki hastalar albüminüri derecelendirmesine göre gruplandırıldığında; makroalbüminürik, mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hasta gruplarının her biri için eşit sayıda hasta alınmış olup her grupta 100'er hasta bulunmaktadır. Hastaların spot idrarda albumin kreatinin oranı (AKO) ortanca 58,62 [15,19–439,42] mg/gr kreatinin olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda Naples Prognostik Skoru (NPS) ile albüminüri düzeyi ve diyabetik nefropati varlığı arasındaki ilişki ayrıntılı biçimde değerlendirilmiştir (74,75). Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda NPS skorlarının anlamlı olarak daha yüksek saptanması, albüminüri şiddeti arttıkça NPS skorlarının kademeli şekilde yükselmesi ve spot idrarda albümin/kreatinin oranı ile NPS arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulunması çalışmanın temel bulgularını oluşturmaktadır.

Geleneksel olarak albüminüri, diyabetik nefropatinin tanı ve izleminde temel biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Mikroalbüminüri ve makroalbüminüri, hastalığın evrelenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda albüminüri gelişmeden önce dahi glomerüler ve tübülointerstisyel hasarın başlayabildiği gösterilmiştir (76,77). Bu durum, albüminürinin renal hasarın erken evrelerini yansıtmada tek başına yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetik nefropatinin patogenezinde kronik hiperglisemiye bağlı metabolik ve hemodinamik değişikliklerin yanı sıra inflamasyonun da merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir (78,79). Kronik hiperglisemi; ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi, oksidatif stres artışı ve protein kinaz C aktivasyonu yoluyla inflamatuvar sinyal yollarını aktive etmektedir. Bu süreçler sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artmakta ve renal yapısal hasar ilerlemektedir (77,79).

İnflamasyonun diyabetik nefropatideki rolü birçok klinik ve deneysel çalışmada gösterilmiştir. TNF-α, IL-6 ve IL-18 gibi sitokinlerin albüminüri düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (77,80). Ancak bu sitokinlerin rutin klinik pratikte ölçümünün zor ve maliyetli olması, daha pratik inflamatuvar göstergelere olan ilgiyi artırmıştır.

Bu bağlamda, tam kan sayımı parametrelerinden elde edilen nötrofil lenfosit oranı ve lenfosit monosit oranı gibi inflamatuvar indeksler ön plana çıkmıştır. Önceki çalışmalarda bu parametrelerin diyabetik nefropati varlığı ve albüminüri düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81,82). Bununla birlikte bu indeksler, esas olarak inflamasyonu yansıtmakta olup beslenme durumu ve metabolik rezerv hakkında sınırlı bilgi sunmaktadır.

Çalışmamızda diyabetik nefropatisi olan hastalarda NPS skorlarının anlamlı olarak daha yüksek bulunması, diyabetik nefropatinin inflamatuvar doğasını desteklemektedir. Ayrıca albüminüri şiddeti arttıkça NPS skorlarının yükselmesi, bu skorun hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (83,84).

Spot idrarda albümin/kreatinin oranı ile NPS arasında saptanan pozitif korelasyon, bu ilişkinin nicel olarak da desteklendiğini göstermektedir. Literatürde albüminüri artışı ile inflamatuvar yükün paralel seyrettiği bildirilmiştir (80,83). Bu durum, NPS ile albüminüri arasındaki ilişkinin biyolojik olarak anlamlı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda diyabetik nefropatisi olan hastalarda glukoz ve HbA1c düzeylerinin daha yüksek bulunması, kötü glisemik kontrolün nefropati gelişimindeki rolünü desteklemektedir (85,86). Uzun süreli hiperglisemi, inflamasyon ve oksidatif stresi artırarak renal hasarın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

İnflamasyon diyabetik nefropati gelişiminde önemli bir etkendir. İnflamasyon sürecinde; TNF-α, IL- 1β, IL-6 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinler rol oynamaktadır. Nötrofil lenfosit oranı; nötrofiller aracılığıyla meydana gelen doğal immün yanıtın ve lenfositler aracılığıyla meydana gelen edinsel immün yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. TNF-α, IL- 1β, IL-6 gibi inflamasyon belirteci olan sitokinlerden daha düşük maliyetli ve kolay şekilde hesaplanabilmektedir. Lökosit düzeyi; fizyolojik ve patolojik etkenlerle daha minimal düzeyde değişmesi ve daha stabil seyretmesi nedeniyle lenfosit ve nötrofil sayısına göre daha değerli bir parametredir. (51-53)

Son dönemdeki araştırmalarda diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonların öngördürücüsü olarak nötrofil lenfosit oranının kullanılabileceği saptanmıştır (7,62–64). Wan ve ark. diyabetik hastalarda artmış nötrofil lenfosit oranı ile diyabetik nefropati, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantıyı göstermişlerdir (52). Başka bir çalışmada ise diyabetik hastalar 4 yıl boyunca takip edilmiş olup diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık ile artmış nötrofil lenfosit oranı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (65). Nötrofil lenfosit oranı ile diyabetik retinopati ve diyabetik periferal nöropati arasında da ilişki olduğu görülmüştür (66,67).

Nötrofil lenfosit oranı ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ünal ve ark. tarafından yapılan çalışmada nötrofil lenfosit oranının; makroalbüminüri grubunda mikroalbüminüri ve normoalbüminüri grubuna kıyasla daha yüksek olduğu; mikroalbüminüri grubunda da normoalbüminüri grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (68).

Başka pek çok araştırmada da nötrofil lenfosit oranı ile diyabetik nefropati arasında ilişki görülmüş olup NLO ile albüminüri derecesi arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (6,7,9,69). Aynı şekilde Liu ve ark. tarafından meydana getirilen bir meta-analizde ise; nötrofil lenfosit oranı ve diyabetik nefropati arasındaki ilişkiyi gösteren 10 çalışma ile nötrofil lenfosit oranı ve albüminüri arasındaki ilişkiyle ilgili yazılmış 5 makale değerlendirilmiş ve diyabetik nefropati ve nötrofil lenfosit oranı arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (70).

Bizim çalışmamızda nötrofil lenfosit oranının; makroalbüminüri grubunda mikroalbüminüri ve normoalbüminüri grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mikroalbüminüri grubunda da normoalbüminüri grubuna kıyasla nötrofil lenfosit oranı daha yüksek saptandı. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde albüminüri ve nötrofil lenfosit oranı arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür.

Diyabetik nefropatideki inflamatuvar süreç nedeniyle renal fonksiyonlarda zayıflama meydana gelmekte olup; bununla birlikte renal fonksiyonlardaki bozulmaya sekonder olarak da inflamasyonda artış meydana gelmektedir (71,72).

Nötrofil lenfosit oranı ile eGFH ve kreatinin arasındaki bağlantının araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Wan ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada eGFH ve nötrofil lenfosit oranı arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (52). Kahraman ve ark. çalışmasında kreatinin ile nötrofil lenfosit oranı arasında pozitif korelasyon olduğu ve eGFH ile nötrofil lenfosit oranı arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (9). Çalışmamızda nötrofil lenfosit oranının eGFH ile negatif, kreatinin ile pozitif korelasyonda olduğu saptanmış olup literatürdekine benzer şekilde bulunmuştur.

Tromboz ve hemostazda görev alan trombositlerin de inflamasyonda rolü olduğu bilinmektedir. İnflamasyon durumunda lökositoza sekonder olarak trombositoz ve trombosit aktivasyonu da meydana gelmekte olup trombositlerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin miktarında artış meydana gelmektedir. Buna

bağlı olarak da lökositlerdeki proinflamatuvar fonksiyonlarda artış meydana gelmektedir (10,73). Lenfositler ise inflamasyonda koruyucu ve düzenleyici rol oynamaktadır (10,74).

Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre diyabetik mikrovasküler komplikasyon durumu değerlendirildiğinde, diyabetik nefropatisi olan hastalarda bu komplikasyonların tamamında anlamlı artış gözlenmiştir. Buna göre, diyabetik nöropati %43, diyabetik retinopati %9 oranında saptanmış olup, nefropati olmayan gruba göre daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Glukoz ve HbA1c düzeyleri diyabetik nefropatisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$, $p<0,001$). Bu durum, diyabetik nefropati gelişimi ile glisemik kontrol düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda hastaların albüminüri düzeylerine göre diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların sıklığı normoalbüminüri grubunda %15 iken, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri gruplarının tamamında (%100) saptanmıştır. Normoalbüminürik grupta en düşük oranda saptanmıştır.

Benzer şekilde, diyabetik nöropati sıklığı albüminüri şiddeti arttıkça belirgin olarak artmıştır; normoalbüminüri grubunda %15, mikroalbüminüri grubunda %32 ve makroalbüminüri grubunda %54 oranında saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Makroalbüminürik grupta, normo ve mikroalbüminürik gruba göre yüksek oranda, mikroalbüminürik grupta da normoalbüminürik gruba göre yüksek oranda saptanmıştır.

Diyabetik retinopati sıklığı da benzer şekilde normoalbüminüri grubunda %1, mikroalbüminüri grubunda %4 ve makroalbüminüri grubunda %14 olarak bulunmuş ve gruplar arasındaki fark anlamlıdır. Makroalbüminüri grubunda, normo ve mikroalbüminürik gruba göre yüksek oranda saptanmıştır.

Albüminüri derecelendirmesi açısından bakıldığında; mikroalbüminüri ve makroalbüminüri sıklığı cinsiyetler arasında benzerdi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların yaş ortalaması $51,48 \pm 8,06$ yıl iken, nefropatisi olan hastaların yaş ortalaması $51,15 \pm 8,21$ yıl olup, bu fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Cinsiyet dağılımı açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Lökosit, nötrofil ve monosit düzeyleri diyabetik nefropatisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın, lenfosit düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Normoalbüminüri grubunda lökosit ve nötrofil düzeyleri, mikro ve makroalbüminüri grubuna göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak mikro ve makroalbüminüri grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Monosit düzeyleri açısından makroalbüminüri grubunun, normoalbüminüri grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek monosit düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Ancak mikro ve makroalbüminüri grubu veya normo ve makroalbüminüri grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Lenfosit düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Glukoz ve HbA1c düzeyleri makroalbüminüri grubunda, normo ve mikroalbüminüri gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Total kolesterol düzeyi ise; normoalbüminüri grubunda hem mikro hem de makroalbüminüri grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), makroalbüminüri grubunda normo ve mikroalbüminüri gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Albümin düzeyi ise makroalbüminüri grubunda, normo ve mikroalbüminüri grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Buna karşın kreatinin düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile yaş, lenfosit, monosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile glukoz, HbA1c, total kolesterol ve NAPLES skoru arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile glomerüler filtrasyon hızı, albümin arasında negatif yönlü anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile kreatinin değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Naples Prognostik Skoru ile kreatinin ve spot idrarda albumin kreatinin oranı ile pozitif anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Naples Prognostik Skoru ile albümin ve total kolesterol ile ise negatif anlamlı korelasyon saptanmıştır. Naples Prognostik Skoru ile glukoz, HbA1c, glomerüler filtrasyon hızı parametreleri arasında anlamlı

bir korelasyon gözlenmemiştir. Naples Prognostik Skoru ile nötrofil ve monosit değerleri arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır. Buna karşılık; Naples Prognostik Skoru ile lenfosit düzeyi arasında negatif anlamlı korelasyon görülmüştür.

Naples Prognostik Skoru'nun parametrelerinden olan nötrofil lenfosit oranı; normoalbüminüri grubunda mikro ve makroalbüminüri grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık, lenfosit/monosit oranı açısından albüminüri grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Naples Prognostik Skoru ise; makroalbüminüri grubunda normo ve mikroalbüminüri grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Naples Prognostik Skoru'nun kategorik dağılımı incelendiğinde ise; yüksek riskli grup (Grup 2) oranı makroalbüminüri grubunda anlamlı olarak daha fazladır.

Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile lökosit ve nötrofil değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu sonuçlar, albumin kreatininının artması ile inflamatuvar hücre sayılarında da artış olduğunu göstermektedir.

Spot idrarda albumin kreatinin oranı, Naples Prognostik Skoru arttıkça anlamlı şekilde yükselmiştir. İstatistiksel analizler sonucunda Grup 2 olan hastalarda spot idrarda albumin kreatinin oranı, Grup 0 olan hastalar ve Grup 1 olan hastalara göre daha yüksek olup anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda makroalbüminüri grubunda mikroalbüminüri ve normoalbüminüri grubuna göre Naples Prognostik Skoru anlamlı yüksek bulunmuş, ayrıca diyabetik nefropati grubunda Naples Prognostik Skoru diyabetik nefropati olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte Naples Prognostik Skoru ile albuminüri ve kreatinin arasında pozitif korelasyon saptanmışken; NPS ile eGFH arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamız literatürde bulunan çoğu araştırmaya kıyasla diyabetik hastalarda daha geniş bir hasta grubunda yapılmış olup; diyabetik nefropatide Naples Prognostik Skoru'nun albüminüri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda diyabetik nefropati şiddetini gösteren spot idrarda albumin kreatinin oranı ile Naples Prognostik Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüş olup tüm bu edinilen verilere dayanılarak diyabetik

nefropatide inflamatuar bir zemin olduğu ve Naples Prognostik Skoru'nun inflamasyon göstergesi olabileceği ve diyabetik nefropatide öngördürücü bir belirteç olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Literatürde günümüz itibariyle diyabetik nefropati ve Naples Prognostik Skoru arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Diyabete sekonder gelişen renal hasarı göstermede Naples Prognostik Skoru bir öngördürücü olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte Naples Prognostik Skoru'nun diyabetik nefropatide öngördürücü olarak kullanılabilirliğinin saptanması için bu konuya yönelik başka araştırmaların da yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz. İlerleyen dönemde yapılacak olan daha kapsamlı ve çok merkezli araştırmalar sonucunda Naples Prognostik Skoru ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkinin değerlendirilmesiyle birlikte; Naples Prognostik Skoru'nun diyabetik nefropati prognozunda öngördürücü bir belirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar ve güçlü yönler mevcuttur. Retrospektif, kesitsel ve tek merkezli bir araştırma olması çalışmamız çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Çalışmamızın günümüzde tip 2 diyabetik hastalarda albüminüri ile Naples prognostik skoru arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması da çalışmamızın güçlü yanıdır.

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda güncel araştırmalarda değişik hastalık gruplarında hastalık seyri ve prognoz açısından öngördürücü olduğu gösterilen Naples Prognostik Skoru'nun tip 2 diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin bir göstergesi olan albüminüri ile ilişkisini incelemeyi hedefledik.

Çalışmaya 143'ü (%47,7) erkek ve 157'si (%52,3) kadın olmak üzere toplam 300 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 51,26±8,15 yıldı.

Bu çalışmada tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda Naples Prognostik Skoru (NPS) ile albüminüri düzeyi ve diyabetik nefropati varlığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (87,88). Elde edilen bulgular, diyabetik nefropatisi olan hastalarda NPS skorlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve albüminüri şiddeti arttıkça NPS skorlarının kademeli olarak yükseldiğini göstermiştir.

Çalışmamızda spot idrarda albümin/kreatinin oranı ile NPS arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon saptanması, NPS'nin yalnızca diyabetik nefropati varlığını değil, aynı zamanda hastalık şiddetini de yansıtabileceğini düşündürmektedir (89,90).

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda glukoz ve HbA1c düzeylerinin daha yüksek bulunması, kötü glisemik kontrolün nefropati gelişimi ve progresyonundaki rolünü desteklemektedir (91,92). Uzun süreli hipergliseminin inflamasyon ve oksidatif stres üzerinden renal hasarı artırdığı bilinmektedir.

Bizim çalışmamızda nötrofil lenfosit oranının; makroalbüminüri grubunda mikroalbüminüri ve normoalbüminüri grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mikroalbüminüri grubunda da normoalbüminüri grubuna kıyasla nötrofil lenfosit oranı anlamlı daha yüksek saptandı. Çalışmamızda albüminüri ve nötrofil lenfosit oranı arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon olduğu görülmüştür.

Çalışmadaki diyabetik hastaların Naples Prognostik Skoru 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortanca skoru 1'dir. Naples Grup 0 (Düşük Risk) grubunda 126 hasta (%42), Naples Grup 1 (Orta Risk) grubunda 151 hasta (%50,3) ve Naples Grup 2 (Yüksek Risk) grubunda 23 hasta (%7,7) olarak saptanmıştır. Naples Prognostik Skoru, diyabetik nefropati varlığında anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. NPS kategorik olarak değerlendirildiğinde; diyabetik nefropati olmayan hastalarda düşük

risk grubu (Grup 0) oranı daha yüksekken, diyabetik nefropati olan hastalarda yüksek risk grubu (Grup 2) oranları anlamlı daha yüksek saptandı.

Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre diyabetik mikrovasküler komplikasyon durumu değerlendirildiğinde, diyabetik nefropatisi olan hastalarda bu komplikasyonların tamamında anlamlı artış gözlenmiştir. Buna göre, diyabetik nöropati %43, diyabetik retinopati %9 oranında saptanmış olup, normoalbüminüri grubuna göre daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Glukoz ve HbA1c düzeyleri diyabetik nefropatisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, diyabetik nefropati gelişimi ile glisemik kontrol düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Albümin düzeyi; diyabetik nefropatisi olan grupta diyabetik nefropatisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Naples Prognostik Skoru'nun parametrelerinden olan nötrofil lenfosit oranı; normoalbüminüri grubunda mikro ve makroalbüminüri grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık, lenfosit/monosit oranı açısından albüminüri grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. NLO, diyabetik nefropatisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Spot idrarda albumin kreatinin oranı ile lökosit ve nötrofil değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyonlar saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların albüminüri düzeylerine göre diyabetin tüm mikrovasküler komplikasyonlarında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Bu komplikasyonların sıklığı normoalbüminüri grubunda %15 iken, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri gruplarının tamamında (%100) saptanmıştır. Normoalbüminürik grupta en düşük oranda saptanmıştır.

Spot idrarda albumin kreatinin oranı, Naples Prognostik Skoru arttıkça anlamlı şekilde yükselmiştir. Çalışmamızda makroalbüminüri grubunda mikroalbüminüri ve normoalbüminüri grubuna göre Naples Prognostik Skoru anlamlı yüksek bulunmuştur. Naples Prognostik Skoru'nun kategorik dağılımı incelendiğinde ise; yüksek riskli grup (Grup 2) oranı makroalbüminüri grubunda anlamlı olarak daha fazladır.

Sonuç olarak çalışmamız; tip 2 diyabetli hastalarda albüminüri ile Naples Prognostik Skoru arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Çalışmamızda diyabetik nefropati şiddetini gösteren spot idrarda albumin kreatinin oranı ile Naples Prognostik Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon olduğu ve albüminürisi olmayanlara göre normoalbüminüri ve makroalbüminürisi olan diyabetli hastalarda NPS puanı ve grubunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tüm bu edinilen verilere dayanılarak diyabetik nefropatide inflamatuar bir zemin olduğu ve Naples Prognostik Skoru'nun inflamasyon göstergesi olabileceği ve diyabetik nefropatide öngördürücü bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünmekteyiz. Literatürde günümüz itibariyle çalışmamız dışında diyabetik nefropati ve Naples Prognostik Skoru arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı ve çok merkezli araştırmalar sonucunda Naples Prognostik Skoru ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkinin netleşmesiyle birlikte; Naples Prognostik Skoru'nun diyabetik nefropati prognozunda öngördürücü bir belirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014 Jan;37(SUPPL.1); S81-90.

2. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/Erişim tarihi:10.11.2025

3. Podgórski P, Konieczny A, Lis Ł, Witkiewicz W, Hruby Z. Glomerular podocytes in diabetic renal disease. Vol. 28, Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University. NLM (Medline); 2019. p. 1711–5.

4. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. Review of Diabetic Studies. 2015;12(1):110–8.

5. 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). Kidney Int. 2022 Nov 1;102(5):974–89.

6. Jaaban M, Zetoune AB, Hesenow S, Hessenow R. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Heliyon. 2021 Jul 19;7(7):e07564.

7. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey TN, Qureshi Z. Study of Neutrophil-lymphocyte Ratio as Novel Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. Indian J Endocrinol Metab. 2017 May 1;21(3):387–92.

8. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Feb 1;82(2):229–33.

9. Kahraman C, Kahraman NK, Aras B, Coşgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. Arch Med Sci. 2016 Jun 6;12(3):571.

10. Galizia G, Lieto E, Auricchio A, Cardella F, Mabilia A, Podzemny V, et al, Napolitano V. Naples Prognostic Score, Based on Nutritional and Inflammatory Status, is an Independent Predictor of Long-term Outcome in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. Dis Colon Rectum. 2017 Dec;60(12):1273-1284.

11. Efe FK. The association between monocyte HDL ratio and albuminuria in diabetic nephropathy. Pak J Med Sci [Internet]. 2021 Jul 1;37(4):1128–32.

12. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. Clin Nutr. 2001;20(3):265–9.

13. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45:S17–38.

14. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2023 May 2]; Available from: www.bayt.com.tr

15. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Vol. 15, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2019. p. 635–50.

16. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes HHS Public Access. Vol. 464, Nature. 2010.

17. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–34.

18. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2018 Nov 1;19(11).

19. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. CliniCal Diabetes. 2008;26(2).

20. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Vol. 16, Nature Reviews Nephrology. Nature Research; 2020. p. 377–90.

21. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. Bull Exp Biol Med. 2021;171(2):136–49.

22. Oliveira Volpe CM, Henrique Villar-Delfino P, Ferreira Dos Anjos PM, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications.

23. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. Diabetes Obes Metab. 2020 Apr 1;22(S1):3–15.

24. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. Diab Vasc Dis Res. 2021 Nov 9;18(6).

25. Hoogeveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. Kidney and Dialysis. 2022 Aug 1;2(3):433–42.

26. Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. Methods Mol Biol. 2020;2067:3-7.

27. G. SÜLEYMANLAR Et Al. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2019. : Miki Matbaacılık2020, pp.138

28. Chiara Pelle M, Provenzano M, Busutti M, Porcu CV, Zaffina I, Stanga L, et al. Up-Date on Diabetic Nephropathy. 2022.

29. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, Górriz JL, Martínez-Castelao A, Navarro-González JF. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. J Physiol. 2014 Sep 9;592(Pt 18):3997.

30. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):2032–45.

31. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. Journal of the Formosan Medical Association. 2018 Aug 1;117(8):662–75.

32. Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. Vol. 47, Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2020. p. 645–59.

33. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. 2015.

34. Thakur S, Gupta SK, Ali V, Singh P, Verma M. Aldose Reductase: a cause and a potential target for the treatment of diabetic complications. Vol. 44, Archives of Pharmacal Research. Pharmaceutical Society of Korea; 2021. p. 655–67.

35. Wu XQ, Zhang DD, Wang YN, Tan YQ, Yu XY, Zhao YY. AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney. Vol. 171, Free Radical Biology and Medicine. Elsevier Inc.; 2021. p. 260–71.

36. Yamagishi SI, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. Oxid Med Cell Longev. 2010 Mar;3(2):101.

37. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Vol. 2021, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2021.

38. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010 Oct 29;107(9):1058-70.

39. Lee HB, Ha H. Plasminogen activator inhibitor-1 and diabetic nephropathy. Nephrology (Carlton). 2005 Oct;10 Suppl:S11-3.

40. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu FY, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2011 Feb 28;6:395–423.

41. Sun Y, Jin D, Zhang Z, Zhang Y, Zhang Y, Kang X, et al. Effects of antioxidants on diabetic kidney diseases: mechanistic interpretations and clinical assessment. Chin Med. 2023 Jan 9;18(1):3.

42. Tojo A, Asaba K, Onozato ML. Suppressing renal NADPH oxidase to treat diabetic nephropathy. Vol. 11, Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2007. p. 1011–8.

43. Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, Ortiz A, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammation in diabetic kidney disease. Vol. 143, Nephron. S. Karger AG; 2019. p. 12–6.

44. Lim AKH, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy. Vol. 2012, Mediators of Inflammation. 2012;2012:146154.

45. Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, Aoki E, Tsutsumi Z, Takahashi S, et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. Metabolism. 2003 May 1;52(5):605–8.

46. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022 Nov 1 ;102(5S):S1–127.

47. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1 ;45(Suppl 1):S175–84.

48. Nakagawa N, Yamada S, Sonohara F, Takami H, Hayashi M, Kanda M, et al. Clinical Implications of Naples Prognostic Score in Patients with Resected Pancreatic Cancer. Ann Surg Oncol. 2020 Mar;27(3):887-895.

49. Miyamoto Y, Hiyoshi Y, Daitoku N, Okadome K, Sakamoto Y, Yamashita K, et al. Naples Prognostic Score Is a Useful Prognostic Marker in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. Dis Colon Rectum. 2019 Dec;62(12):1485-1493.

50. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 6;13.

51. Azab B, Daoud J, Naeem F Ben, Nasr R, Ross J, Ghimire P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). Ren Fail. 2012 Jun;34(5):571–6.

52. Wan H, Wang Y, Fang S, Chen Y, Zhang W, Xia F, et al. Associations between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Diabetic Complications in Adults with Diabetes: A Cross-Sectional Study. J Diabetes Res. 2020;2020.

53. Chen M, Zhu Y, Wang J, Wang G, Wu Y. The predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio levels of diabetic peripheral neuropathy. J Pain Res. 2021;14:2049–58.

54. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2017 Nov 1;11:S127–31.

55. Jia W, Wu J, Jia H, Yang Y, Zhang X, Chen K, et al. The peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is superior to the lymphocyte-to-monocyte ratio for predicting the long-term survival of triple-negative breast cancer patients. PLoS One. 2015 Nov 1;10(11).

56. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: A promising marker in predicting disease severity. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Oct 1;36(5):491–7.

57. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality in ST Segment Elevation Myocardial Infarction. American Journal of Cardiology. 2008 Mar 15;101(6):747–52.

58. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Clınıcal ınvestıgatıon pre-operatıve neutrophıl-lymphocyte ratıo and outcome from coronary artery bypass graftıng. Am Heart J. 2007 Nov;154(5):995-1002.

59. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. Am J Emerg Med. 2006 Jul 1;24(4):451–4.

60. Keskin H, Kaya Y, Cadirci K, Kucur C, Ziypak E, Simsek E, et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyreotidis. Endocr Regul. 2016 Jul 1;50(3):148–53.

61. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, García-Adasme SI, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. Eur J Clin Invest. 2021 Jan 1;51(1).

62. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, Altug A, Demir K, Acartürk G, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Quick and Reliable Predictive Marker to Diagnose the Severity of Diabetic Retinopathy. https://home.liebertpub.com/dia. 2013 Nov 1;15(11):942–7.

63. Öztürk ZA, Kuyumcu ME, Yesil Y, Savas E, Yildiz H, Kepekçi Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? J Endocrinol Invest. 2013 Sep 19;36(8):593–9.

64. Onalan E, Gozel N, Donder E. Can hematological parameters in type 2 diabetes predict microvascular complication development? Pak J Med Sci. 2019 Nov 1;35(6):1511–5.

65. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: A 4-year follow-up study. Angiology. 2013 Aug;64(6):456–65.

66. Xu T, Weng Z, Pei C, Yu S, Chen Y, Guo W, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus. Medicine (United States). 2017 Nov 1;96(45).

67. He X, Qi S, Zhang X, Pan J. The relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic retinopathy in adults from the United States: results from the National Health and nutrition examination survey. BMC Ophthalmol. 2022 Aug 17;22(1):346.

68. Ünal A, Koçyiłit I, Çerçi I, Dołan E, Arikan T, Sipahiołlu MH, et al. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and albuminuria in diabetic patients. Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal. 2015;24(3):312–7.

69. Assulyn T, Khamisy-Farah R, Nseir W, Bashkin A, Farah R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width as predictors of microalbuminuria in type 2 diabetes. J Clin Lab Anal. 2020 Jul 1;34(7).

70. Liu J, Liu X, Li Y, Quan J, Wei S, An S, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. Biosci Rep. 2018 Jun 6;38(3).

71. Hofherr A, Williams J, Gan LM, Söderberg M, Hansen PBL, Woollard KJ. Targeting inflammation for the treatment of Diabetic Kidney Disease: a five-compartment mechanistic model. BMC Nephrol. 2022 Jun 13;23(1):208.

72. Ebert T, Pawelzik SC, Witasp A, Arefin S, Hobson S, Kublickiene K, et al. Inflammation and Premature Ageing in Chronic Kidney Disease. Toxins (Basel). 2020 Apr 4;12(4):227.

73. Li L, Shen Q, Rao S. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Diabetic Kidney Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. Ther Clin Risk Manag. 2022 Dec 28;18:1157-1166.

74. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S1–S350.

75. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021.

76. Perkins BA, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:2285–93.

77. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. Role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2008;19:433–42.

78. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013;93:137–88.

79. Tuttle KR, et al. Diabetic kidney disease. Diabetes Care. 2014;37:2864–83.

80. Moriwaki Y, et al. Albuminuria and inflammation in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2003;61:113–20.

81. Imtiaz F, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as inflammation marker. Clin Chim Acta. 2012;413:46–51.

82. Lou M, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio and diabetic nephropathy. Clin Nephrol. 2015;84:232–8.

83. Festa A, et al. Inflammation and microalbuminuria. Diabetes. 2000;49:1524–30.

84. Satirapoj B. Diabetic nephropathy. Adv Exp Med Biol. 2012;771:107–22.

85. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control. Lancet. 1998;352:837–53.

86. American Diabetes Association. Glycemic targets. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97–S110.

87. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S1–S350.

88. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021.

89. Moriwaki Y, et al. Albuminuria and inflammation in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2003;61:113–20.

90. Festa A, et al. Inflammation and microalbuminuria. Diabetes. 2000;49:1524–30.

91. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control. Lancet. 1998;352:837–53.

92. American Diabetes Association. Glycemic targets. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97–S110.