



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**CYSTATİN C DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLEN TİP 2  
DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA SOLUBLE  
KLOTHO VE FİBROBLAST GROWTH FACTOR 23  
DÜZEYİ İLE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Esin OĞUZ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Ferhan CANDAN**  
**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**  
**2019**



Tıpta uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

## ONAY SAYFASI

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

### İMZA

Üye: Prof. Dr. Ferhan CANDAN

Üye: Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Gülhan DUMAN

Bu tez, ..... tarih ve ..... Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../2019

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Fakülte yıllarımda olduğu gibi 4 yıllık asistanlık hayatımda da akademik ve eğitim sürecime destek veren, anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen, aynı zamanda bu tezi hazırlamam için değerli katkılarını sunan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ferhan CANDAN'a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca eğitim-öğretim hayatım süresince desteklerini esirgemeyen ve emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmamı gerçekleştirmemde her türlü desteği sağlayan C.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Dr. Öğretim Üyesi Gülhan DUMAN'a ve C.Ü.T.F. Kardiyoloji Anabilim Dalı eski üyesi Doç. Dr. Hakkı KAYA'ya, bireylerin kalp hızı sonuçlarını değerlendiren Dr. Anıl ŞAHİN'e teşekkürü borç bilirim.

İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı konusunda yardımları için C.Ü.T.F. Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğretim Üyesi Ziyet ÇINAR'a, C.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zahir BAKICI'ya teşekkür ederim.

C.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında görev yapan Ayşegül ALTUN, Edip KOÇ, Abdülhamit ÇALI ile C.Ü.T.F. Kardiyoloji Bilim Dalı Holter bölümünde görev yapan Yasemin UZUN DOĞAN'a ve Mustafa AKDENİZ'e teşekkür ederim.

Yoğun iş tempoları arasında çalışmama özveriyle katkı sağlayan Dr. Ahmet KOZAN'a, Dr. Yaşam DENİZ'e, Dr. Cemil İNCİ'ye, Dr. Çağla İPEK SAYIN'a, Dr. Şannur OKDEMİR'e teşekkür ederim.

Hayatımın tüm aşamalarında olduğu gibi tez yazım aşamasında da her türlü desteği veren anneme, babama ve bana her konuda örnek olup, yolumu aydınlatan ablalarıma teşekkürü borç bilirim.

Dr. Esin OĞUZ

Sivas, 2019

## ÖZET

### CYSTATİN C DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLEN TİP 2 DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA SOLUBLE KLOTHO VE FİBROBLAST GROWTH FACTOR 23 DÜZEYİ İLE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Esin OĞUZ

İç Hastalıkları A.B.D Sivas, 2019

**AMAÇ:** Diyabetes Mellitus (DM) en sık görülen kronik hastalıklardan biriyken, diyabetik nefropati (DN) de DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve prevalansının her geçen yıl daha da artacağı öngörülmektedir. Ayrıca hemodiyaliz programında olan hastaların birçoğunun kronik böbrek yetmezliği (KBY) etyolojisinde DN'nin saptanması da bu hastalığın tanı, tedavi ve takibinin önemini göstermektedir. Bizler de DN'ye kısa vadede tanı koymak ve DN'nin ilerleyiş şeklini öngörebilmek için belirteç bulabilmeyi amaçladık. Bundan dolayı kronik böbrek hastalıkları (KBH) üzerinde yapılan birçok çalışmaya konu olmuş Cystatin C (Cys C) ile fosfatürik hormon olarak anılan Fibroblast Growth Factor (FGF-23 ) ve onun ko-faktörü serum soluble klotho (s-Klotho)'nun DN ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik. Ayrıca DM'li hastaların mortalitesi araştırıldığında en önemli etyolojik faktör olarak kardiyovasküler hastalıkların gösterilmesi, bize DM'nin bir diğer önemli mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nöropatinin (DNP) otonom etkisi ile kardiyovasküler sistem hastalıklarına olan katkısının araştırılması gerektiğini düşündürdü. Kalp hızı değişkenliği (Heart Rate Variability, HRV) ile bu etkiyi araştırmanın yanısıra FGF23, s-Klotho ve Cys C belirteçlerinin HRV parametreleri üzerine etkilerini de araştırdık.

**YÖNTEM:** Bu çalışmaya kontrol grubu olarak herhangi bir kronik hastalığı olmayan 36 kişi alındı (grup 1). Hasta olarak da daha önce DM tanısı almış 122 kişi alındı ve bu hastalar toplanılan 24 saatlik idrardaki albüminüri düzeylerine göre; normoalbüminüri (Grup 2, n:25), mikroalbüminüri (Grup 3, n:56), makroalbüminüri (grup 4, n:41) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Diyabetik nefropati tanısı, grup 3 (erken nefropati) ve grup 4 (ileri nefropati)'deki hastalara konuldu. Hasta ve kontrol grubu bireylerde FGF23, s-Klotho, Cys C düzeyleri ile HRV cihazı kullanılarak ölçülen kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişki irdelendi.

**BULGULAR:** Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin FGF23 düzeyleri karşılaştırıldığında; sağlıklı grubun ortalama FGF23 düzeyi  $40,95 \pm 36,00$  ng/L iken; DM tanılı hasta gruptaki bireylerin ortalama FGF23 düzeyi grup 2’de  $13,01 \pm 9,25$  ng/L, grup 3’de  $17,86 \pm 14,17$  ng/L, grup 4’de  $16,44 \pm 15,59$  ng/L olarak bulundu. Sağlıklı grup ile DM tanılı diğer gruplar (grup 2, grup 3, grup 4) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p < 0,05$ ), grup 2, grup 3 ve grup 4’ ün kendi aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin s-Klotho düzeyleri karşılaştırıldığında; sağlıklı grubun ortalama s-Klotho düzeyi  $39,92 \pm 36,80$  U/L iken DM tanılı hasta gruptaki bireylerin ortalama s-Klotho düzeyi grup 2’de  $9,41 \pm 9,61$  U/L, grup 3’de  $15,65 \pm 20,19$  U/L, grup 4’de  $15,65 \pm 20,48$  U/L olarak bulundu. Sağlıklı grup ile DM tanılı diğer gruplar arasındaki fark anlamlı iken ( $p < 0,05$ ), grup 2, grup 3 ve grup 4’ ün kendi aralarındaki değerlendirilmelerinde ortalama değerler arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin Cys C düzeyleri karşılaştırıldığında; sağlıklı grubun ortalama Cys C düzeyi  $8,34 \pm 7,42$  ng/mL iken DM tanılı hasta gruptaki bireylerin ortalama Cys C düzeyi grup 2’de  $1,86 \pm 1,56$  ng/mL, grup 3’de  $3,14 \pm 2,53$  ng/mL, grup 4’de  $3,59 \pm 2,94$  ng/mL olarak bulundu. Sağlıklı grup ile DM tanılı diğer gruplar arasındaki fark anlamlı iken ( $p < 0,05$ ), grup 2, grup 3 ve grup 4’ ün kendi aralarındaki değerlendirilmelerinde ortalama değerler arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Cys C düzeyine göre nefropatisi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında FGF23 ve s-Klotho ortalama değerleri arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). DN’si olan grupta FGF23 ortalama değeri  $29,81 \pm 26,60$  ng/L, s-Klotho ortalama değeri  $29,73 \pm 29,85$  U/L, DN’si olmayan grupta FGF23 ortalama değeri  $10,43 \pm 8,44$  ng/L, s-Klotho ortalama değeri  $6,19 \pm 6,72$  U/L idi.

HRV parametrelerinin ortalamaları grup 1, grup 2, grup3, grup 4 de sırasıyla şu şekildeydi. SDNN ortalama değerleri;  $74,91 \pm 25,91$  (msn),  $60,07 \pm 35,36$  (msn),  $58,36 \pm 35,32$  (msn),  $46,72 \pm 26,29$  (msn). rMSSD ortalama değerleri:  $40,32 \pm 29,23$  (msec),  $38,84 \pm 29,92$  (msec),  $52,34 \pm 50,88$  (msec),  $43,69 \pm 35,01$  (msec). SDNN index ortalama değerleri:  $57,17 \pm 21,55$  (msec),  $57,53 \pm 52,14$  (msec),  $50,60 \pm 37,25$  (msec),

49,03±54,18 (msec). SDANN ortalama değerleri: 51,79±43,44 (msec), 100,96±137,48 (msec), 55,18±62,27 (msec), 49,27±76,16 (msec). pNN50 (%) yüzde değerleri: 8,02±13,37 , 6,42±12,37, 11,90±19,78, 13,15±19,10 olarak bulundu. SDNN ortalama değerleri açısından grup 1 ile grup 4, SDANN ortalama değerleri açısından da grup 1 ile grup 2 arasındaki fark anlamlı bulundu (p <0,05).

Diyabetik nefropati tanılı (n:97) kişilerde tüm HRV parametreleri ile FGF23, Cys C, s-klotho ortalama değerlerinin ilişkisi araştırıldı ve fark önemsiz bulundu (p >0,05).

**SONUÇ:** FGF23, s-Klotho ve Cys C ortalama değerleri açısından, sağlıklı grup ile DM tanısı olup albüminüri düzeyine göre ayrılan üç alt grup (grup 2, grup 3, grup 4) arasında anlamlı farklılık vardı (p <0,05). DM tanısı olup, albüminüri düzeyine göre DN tanısı alan (grup 3, grup 4) ve DM tanısı olup, DN tanısı almayan (grup 2) bireyler arasındaki fark ise anlamsız bulundu (p>0,05). Cys C düzeyine göre nefropati tanısı konulduğunda ise nefropatisi olan ve olmayan gruplar arası FGF23, s-Klotho ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu (p <0,001) Ayrıca albüminüri düzeyine göre DN tanısı alan gruplarda HRV parametreleri ile FGF23,s-Klotho arasında ilişki anlamsızken (p>0,05) sağlıklı bireylerdeki FGF23 ve s-Klotho ortalama değerleri ile HRV parametrelerinden SDNN (msn) arasında negatif yönlü bir korelasyon bulundu (p <0,05). Bu veriler doğrultusunda DN tanısı koymada Cys C, FGF23, s-Klotho'nun belirteç olarak kullanılabilir olduğu düşüncesindeyiz

**ANAHTAR KELİMELER:** Diyabetik nefropati, Fibroblast Büyüme Faktörü 23, Serum Soluble Klotho, Kalp hızı Değişkenliği

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN SOLUBLE KLOTHO AND FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 LEVEL AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETIC NEPHROPATHY ASSESSED WITH CYSTATIN C LEVEL

Dr. Esin OĞUZ

Department of Internal Medicine Sivas, 2019

**OBJECTIVE:** Diabetes Mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases, diabetic nephropathy (DN) is one of the most common microvascular complications of DM and prevalence is expected to be increased year by year. Also the detection of DN in the etiology of chronic kidney disease (CKD) in most of the patients' undergoing hemodialysis program also shows the importance of diagnosis, treatment and follow-up of this disease. We aimed to find a marker to diagnose DN in the short term and to predict the progression of DN. Therefore, we aimed to investigate the relationship between DN and Cystatin C (Cys C) which is the subject of many studies on CKD and FGF-23 (Fibroblast Growth Factor) which is known as phosphatic hormone and its co-factor serum soluble klotho (s-Klotho). Furthermore, when the mortality of patients with DM is investigated, cardiovascular diseases are shown as the most important etiological factor. This make us to think that the autonomic effect of diabetic neuropathy (DNP), which is another important microvascular complication of DM and its contribution to cardiovascular system diseases should be investigated. In addition to investigating this effect with heart rate variability (HRV), we also investigated the effects of FGF 23, s-Klotho and Cys C markers on HRV parameters.

**METHODS:** Control group was constructed from 36 people without any chronic disease (group 1). As patient, 122 people who were previously diagnosed as DM were included and according to the albuminuria levels in their 24-hour urine they were divided into three groups; normoalbuminuria (Group 2, n: 25), microalbuminuria (Group 3, n: 56), macroalbuminuria (group 4, n: 41). The diagnosis of diabetic nephropathy was made in patients in group 3 (early nephropathy) and group 4 (advanced nephropathy). The relationship between FGF23, s-Klotho, Cys C levels and



heart rate variability measured using HRV device in patients and control groups were investigated.

**FINDINGS:** When FGF23 levels of patients and healthy individuals were compared; the mean FGF23 level of the healthy group was  $40,95 \pm 36,00$  ng / L, while the mean FGF23 level of the individuals in the patient group diagnosed with DM was  $13,01 \pm 9,25$  ng / L in group 2, and  $17,86 \pm 14,17$  ng / L in group 3 and  $16,44 \pm 15,59$  ng / L in group 4. The difference between healthy group and other groups diagnosed with DM (group 2, group 3, group 4) was significant ( $p < 0.05$ ), but there was no significant difference between group 2, group 3 and group 4 ( $p > 0.05$ ).

When s-Klotho levels of patients and healthy individuals were compared; the mean s-Klotho level of the healthy group was  $39,92 \pm 36,80$  U / L, whereas the mean s-Klotho level of the patients in the DM group was  $9,41 \pm 9,61$  U / L in group 2 and  $15,65 \pm 20,19$  U/L in group 3 and  $15,65 \pm 20,48$  U / L in group 4. Although the difference between healthy group and other groups diagnosed with DM was significant ( $p < 0.05$ ), there was no significant difference between group 2, group 3 and group 4 ( $p > 0.05$ ).

When the Cys C levels of the patients and healthy individuals were compared; the mean Cys C level of the healthy group was  $8.34 \pm 7.42$  ng / mL, while the mean Cys C level of the individuals in the DM group was  $1.86 \pm 1.56$  ng / mL in group 2 and  $3,14 \pm 2,53$  ng/mL in group 3 and  $3,59 \pm 2,94$  ng / mL in group 4. Although the difference between healthy group and other groups diagnosed with DM was significant ( $p < 0.05$ ), there was no significant difference between group 2, group 3 and group 4 ( $p > 0.05$ ).

When the groups with and without nephropathy were compared according to Cys C level, the difference between FGF23 and s-Klotho mean values was significant ( $p < 0,001$ ). The mean value of FGF23 in the group with DN was  $29,81 \pm 26,60$ , the mean value of s-KLotho was  $29,73 \pm 29,85$ ; the mean value of FGF23 in the group without DN was  $10,43 \pm 8,44$ , the average value of s-Klotho was  $6,19 \pm 6,72$ .

The mean values of HRV parameters in group 1, group 2, group 3, and group 4 were respectively as follows. SDNN mean values:  $74,91 \pm 25,91$  (msn),  $60,07 \pm 35,36$  (msn),  $58,36 \pm 35,32$  (msn),  $46,72 \pm 26,29$  (msn). The mean values of rMSSD:  $40,32 \pm 29,23$  (msec),  $38,84 \pm 29,92$  (msec),  $52,34 \pm 50,88$  (msec),  $43,69 \pm 35,01$  (msec). The average

values of SDNN index:  $57,17 \pm 21,55$  (msec),  $57,53 \pm 52,14$  (msec),  $50,60 \pm 37,25$  (msec),  $49,03 \pm 54,18$  (msec). SDANN mean values:  $51,79 \pm 43,44$  (msec),  $100,96 \pm 137,48$  (msec),  $55,18 \pm 62,27$  (msec),  $49,27 \pm 76,16$  (msec). pNN50 (%) percent values:  $8,02 \pm 13,37$ ,  $6,42 \pm 12,37$ ,  $11,90 \pm 19,78$ ,  $13,15 \pm 19,10$ . The mean values of group 1 and group 4 in terms of SDNN and group 1 and group 2 in terms of SDANN were found to be significant between the groups ( $p < 0,05$ ). The relationship between all HRV parameters and FGF23, Cys C, s-Klotho mean values were investigated in diabetic nephropathy (n: 97) patients and the difference was not significant ( $p > 0,05$ ).

**CONCLUSION:** The mean values of FGF23, s-Klotho and Cys C were significantly different between the healthy group and the three subgroups (group 2, group 3, group 4) which are diagnosed with DM and divided by albuminuria ( $p < 0,05$ ). The difference between the individuals with DM and those diagnosed with DN according to albuminuria level (group 3, group 4) and those with DM and not diagnosed with DN (group 2) was found to be meaningless ( $p > 0,05$ ). When nephropathy was diagnosed according to Cys C level, the difference between the mean values of FGF23, s-Klotho between groups with and without nephropathy was significant ( $p < 0,001$ ). The relationship between HRV parameters and FGF23, s-Klotho was not significant in the groups which were diagnosed as DN according to albuminuria level ( $p > 0,05$ ). There was a negative correlation between FGF23 and s-Klotho mean values and SDNN which is one of the HRV parameters (msn) in healthy individuals ( $p < 0,05$ ). Based on these data, we think that Cys C, FGF23, s-Klotho can be used as a marker for early diagnosis of DN.

**Key Words:** Diabetic Nephropathy, Fibroblast Growth Factor 23, Serum Soluble Klotho, Heart Rate Variability

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	x
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER .....	xi
TABLolar DİZİNİ .....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Tanı Kriterleri.....	3
2.1.4. Sınıflandırma .....	5
2.1.5. Komplikasyonlar .....	7
2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar .....	7
2.1.5.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar .....	7
2.1.5.2.1. Diyabetik Retinopati.....	7
2.1.5.2.2. Diyabetik Nöropati .....	7
2.1.5.2.3. Diyabetik Nefropati .....	9
2.2. Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23) .....	17
2.3. Serum soluble Klotho (s-Klotho) .....	20
2.4. Cystatin C .....	20
2.5. Kalp Hızı Değişkenliği (HRV).....	21
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>46</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>67</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>

## ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1: Tip 2 DM Tanılı Hastada Nefropatinin Araştırılma Algoritması .....	9
Şekil 2: Diyabetik Nefropati Patogenezi .....	11
Şekil 3: Kronik Böbrek Hastalığında Kemik, Fosfor ve Kalsiyum Anormalliklerinin Gelişim Şeması .....	16
Şekil 4: Kemikten Üretilen FGF23'ün Böbrek, Kalp ve Tiroid Bezi Üzerine Etkisi	17
Şekil 5: Parathormon, fosfat, 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> Vitamini Etkisi ile Artmış Olan FGF23 Düzeyinin Böbrek ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri .....	18
Şekil 6: Yüksek FGF23 Seviyelerinin Patolojik Etkilerinin Altında Yatan Olası Etki Mekanizmaları .....	19
Şekil 7: HRV Analizi İçin Veri Elde Etmek Amacıyla EKG Sinyalini Kaydederken ve İşlerken Kullanılan Bireysel Adımları Özetleyen Akış Şeması.....	22
Grafi 1: Çalışmamızdaki FGF23 Standart Eğrisi ve Ortalama Değerler .....	27
Grafi 2: Çalışmamızdaki s-Klotho Standart Eğrisi ve Ortalama değerler.....	28
Grafi 3: Çalışmamızdaki Cys C'nin Standart Eğrisi ve Ortalama Değerler .....	29
Grafi 4: Gruplardaki FGF23 Ortalama Değerlerinin Gösterimi .....	36
Grafi 5: Gruplardaki s-Klotho Ortalama Değerlerinin Gösterimi.....	36
Grafi 6: Gruplardaki Cys C Ortalama Değerlerinin Gösterimi.....	36

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması .....	5
Tablo 3: eGFR ve Albüminüri Evrelerine Göre KBH Prognozu Açısından Risk Tahmini. (KDIGO 2012) .....	16
Tablo 4: Sık Kullanılan Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Ölçütleri .....	23
Tablo 5: Gruplar Arası Demografik Veriler ve Kan Basınçlarının Karşılaştırılması	31
Tablo 6: Gruplar Arası Biyokimyasal Testlerin ve Enflamasyon Belirteçlerinin Karşılaştırılması .....	33
Tablo 7: Gruplar Arası FGF23, s-Klotho ve Cys C Karşılaştırması .....	35
Tablo 8: Sağlıklı ve DM Tanılı Kişilerde FGF23, s-Klotho, Cys C Değerleri ile Bazı Parametrelerin Korelasyonu.....	37
Tablo 9: DM Tanılı Hastaların Kullandığı İlaçların FGF23, s-Klotho ve Cys C Üzerine Etkileri.....	39
Tablo 10: CKD-EPI Formülü.....	40
Tablo 11: eGFR Değerine Göre Ayrılan Evrelerin ve Sağlıklı Bireylerin Bazı Parametreler Yönünden Karşılaştırılması.....	40
Tablo 12: Cys C düzeyine Göre Nefropati Tanısı Alan ve Almayan Grupların Karşılaştırılması .....	43
Tablo 13: HRV parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	44
Tablo 14: DM+DN ve Sağlıklı Gruptaki FGF23, s-Klotho, Cys C Belirteçleri ile HRV Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	45

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACEi:</b>	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
<b>AGEs:</b>	Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri
<b>AKŞ:</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>Ang II:</b>	Anjiyotensin II
<b>ANP:</b>	atrial natriüretik peptid
<b>ARB:</b>	Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri
<b>BAG:</b>	Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BGT:</b>	Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>BKI:</b>	beden kitle indeksi
<b>CAN:</b>	Kardiyovasküler otonom nöropati
<b>CHO:</b>	Total kolesterol
<b>CKD-EPI:</b>	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği
<b>Cys C:</b>	Cystatin C
<b>DKB:</b>	Diyastolik kan basıncı
<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DN:</b>	Diyabetik Nefropati
<b>DNP:</b>	Diyabetik Nöropati
<b>DNP:</b>	Diyabetik Nöropati
<b>DPN:</b>	Diyabetik Nefropati
<b>eGFR:</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>Egr-1:</b>	Erken Büyüme Yanıt Faktörü 1
<b>FGF 23:</b>	Fibroblast Growth Factor
<b>FPG:</b>	Açlık Plazma Glukozu
<b>HRV:</b>	Heart Rate Variability, Kalp Hızı Değişkenliği
<b>K/DOQI:</b>	Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi
<b>KBH:</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KBY:</b>	Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>MDRD:</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>NADPH:</b>	Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat
<b>NO:</b>	Nitrik oksit
<b>OAD:</b>	Oral Antidiyabetik

<b>OGTT:</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PG:</b>	Plazma Glukoz
<b>PKC:</b>	Protein Kinaz C
<b>PPI:</b>	Proton Pompa İnhibitörü
<b>PTH:</b>	Parathormon
<b>RAAS:</b>	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
<b>s- Klotho:</b>	Serum Soluble Klotho
<b>SDBY:</b>	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>SKB:</b>	Sistolik kan basıncı
<b>TKŞ:</b>	Tokluk Kan Şekeri
<b>TURDEP- II:</b>	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II

## 1. GİRİŞ

Diyabetik nefropati (DN), dünya çapında son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) önde gelen nedenidir ve dünyanın bazı bölgelerinde, böbrek replasman tedavisi alan hastaların % 50' sinden fazlasını oluşturur (1).

Diyabetik nefropati mikroalbuminüri varlığı ile tanımlanır ve bu tespit sıklıkla erken kardiyovasküler hastalıkların ve artmış ölüm riskinin başlangıcını haber verir. Hipertansiyon ve azalan böbrek fonksiyonunun da albuminüriye genellikle eşlik etmesi beklenir (2). DN çeşitli evrelerden geçerek sessiz bir seyirle son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebildiğinden, tip 2 diyabetik hastaların tanı anından itibaren mikroalbuminüri yönünden yılda bir taranması önerilmektedir (3). Diyabetik nefropatide, glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) düşmenin önlenmesi temel hedeftir ve bu amaçla kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol, günlük alınan protein miktarının kısıtlanması ve albuminürinin ilerlemesinin önlenmesi sağlanmalıdır (4).

Tıbbi tedavi seviyesinin gelişmesiyle birlikte DN, diyabetik komplikasyonların önemli olduğu tedavi edici bir sorun olmaya devam etmektedir. DN'nin erken tespiti çok önemlidir ve bu erken tespit prognozu iyileştirebilir (5). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), diyabetik hastalarda kan basıncını düzenlemek, kardiyovasküler hastalıkları ve nefropatiyi önlemek veya tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır (6).

FGF23, birincil olarak osteositler tarafından salgılanır ve fosfat, paratiroid hormonu (PTH) ve 1,25 dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) metabolizmasını kontrol altına alır (7) . Yüksek FGF23, 25 hidroksivitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) 'yi aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>' ye dönüştüren 1-α hidroksilaz enzimini inhibe eder, bu da daha fazla hasarlı kalsiyum emilimine, parathormon (PTH)' nin artmasına ve anormal kemik dönüşümüne katkıda bulunur (7). Yüksek FGF-23 düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar arasında ilişki bulunmuştur (8).

FGF23 dokuda etkisini gösterebilmek için s-Klotho kofaktörüne ihtiyaç duyar. Bu da s-Klotho'nun, FGF23'ün reseptörüne bağlanıp etkilerini göstermesi için bir kofaktör olarak tanımlanmasını sağlamıştır (9). s-Klotho kendi başına FGF-23'ten bağımsız olarak fosfatüri oluşturabilen, oksidatif stres ve endotel korumasıyla kardiyorenal faydalar sergileyen bir dolaşım hormonudur (10).



Birçok çalışmada serum Cys C'nin hafif diyabetik nefropatiyi saptamak için diğer belirteçlerden daha iyi olduğunu ve tip 2 diyabetik nefropatili hastalardaki prognoz ile serum Cys C düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Yaşlı insanlarda tespit edilen serum Cys C düzeylerindeki artışın; miyokard infarktüsü, kardiyovasküler nedenler ve inmelere bağlı olarak artan mortalite riskinin önceden belirlenmesi açısından önemli bir parametre olabileceği düşünülmektedir (12).

Hiperglisemi, hücrenin metabolik durumu ile ilgili çeşitli biyokimyasal yolların aktivasyonunda anahtar rol oynar; bu aktivasyon, bozulmuş sinir perfüzyonu ile birlikte diyabetik nöropatilerin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunur. Otonom disfonksiyonun subklinik semptomları tip 2 DM tanısında 1 yıl içinde tespit edilebilir (13). Otonom disfonksiyon tanısı koyulabilmesi için HRV cihazı ölçümünden yararlanılabilir (14).

Biz bu çalışmada; DN tanısı ile kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların prospektif olarak yaş, cinsiyet dağılımı, epidemiyolojik özellikleri, FGF23, serum s-Klotho, Cys C düzeyleri ve HRV cihazı ile ölçülen kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Çalışmamızın ikincil amacı olarak bu belirteçlerin (FGF23, s-Klotho, Cys C) olası DN ve kardiyovasküler olayların erken tanısı ile prognozunun öngörülmesinde prediktif bir parametre olup olmayacağını araştırdık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Diyabetes Mellitus**

#### **2.1.1. Tanım**

Diyabetes Mellitus; poliüri, polidipsi, görme bulanıklığı, kilo kaybı ve sık enfeksiyon geçirme gibi karakteristik semptomlarla ortaya çıkabilen(15), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (16).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Ülkemizde 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)'de diyabet sıklığının % 13,7 olduğu saptanmış (17). 216 ülkeyi kapsayan başka bir çalışmada ise 20-79 yaş arası diyabetli hasta oranı 2010 yılında % 6,4 olarak tespit edilmiş iken, bu oranın 2030 yılında % 7,7 ye çıkacağı ve tahmini olarak 439 milyon yetişkini kapsayacağı öngörülmüş (18). Artan diyabet prevalansı ile ilişkili olarak kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölüm oranlarında ve diyabetin diğer komplikasyonlarında da artış beklenmektedir (19). Hatta 2030 yılında hipergliseminin neden olduğu komplikasyonlara bağlı ölümlerin 2004 yılındaki ölümlere kıyasla iki kat artacağı düşünülmektedir (20). Hem tip 1 hem tip 2 DM prevalansı dünya genelinde artış göstermesine rağmen tip 2 DM görülme sıklığındaki artış çok daha hızlı olmaktadır; buna neden olarak da endüstrileşme ile birlikte fiziksel aktivitenin azalması, obezitenin yaygınlaşması gösterilmektedir (19).

#### **2.1.3. Tanı Kriterleri**

Diyabetes Mellitus; açlık plazma glukozu (FPG) veya 75 g oral glukoz tolerans testinden (OGTT) sonra 2 saatlik plazma glukozu (2 saatlik PG) değerine göre teşhis edilir (21). Uluslararası Uzman Komitesi birkaç aylık ortalama glisemiye yansıtan HbA1c düzeyi'nin (22) diyabetin teşhisi için kullanılmasını tavsiye etti ve bu karar Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından da kabul gördü (23). DM tanısı konulması için önemsenen değerler Tablo-1 'de gösterildi.

1997 ve 2003 yıllarında, Diabetes Mellitus Teşhis ve Sınıflandırma Uzman Komitesi glikoz düzeyi, diyabet kriterlerini karşılayamayan ancak normal olarak da kabul edilemeyecek kadar yüksek olan iki grup tanımladı. FPG seviyesi 100–125mg/dL olan kişiler bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve OGTT ile 2. saat PG değeri 140–199 mg/dL olanlar bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak adlandırıldı. (24) Tanımlanan bu gruplar da prediyabet olarak sınıflandırıldı. (Tablo -1) (25)

Bazı yüksek kaliteli randomize çalışmalar bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı olarak tanımlanmış olan “prediyabetli” kişilerde, diyet ve egzersizdeki yaşam tarzı değişikliklerinin tip 2 diyabet insidansında önemli düşüslere yol açtığını gösterdi (26).

**Tablo 1: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (16, 25).**

	AŞIKAR DM	PREDİYABET			
		İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	Yüksek DM riski
<b>AKŞ</b> <b>8 ≤ saat açlıkta</b>	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
<b>OGTT 2.saat PG</b> <b>(75 gr glukoz)</b>	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
<b>Rastgele PG</b>	≥ 200 mg/dl + DM semptomları				
<b>HbA1c</b>	≥ 6,5				5,7-6,4 (%)

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, DM: Diyabetes Mellitus, PG: Plazma Glukozu, HbA1c:Glikolize Hemoglobin, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

Genel olarak, sadece hafif HbA1c yüksekliği olan hastalarda, diyet ve egzersiz yaklaşık 6 hafta içinde glisemik değerlerde hedeflenen azalmayı başaramazsa, farmakolojik tedaviye başlanmalıdır (26). Metforminin, diyabetin önlenmesinde farmakolojik bir tedavi olarak uzun vadeli güvenliği gösterilmiştir (27).

Geçtiğimiz otuz yıl boyunca, yüksek HbA1c uzun vadeli mikrovasküler komplikasyon riski ile sıkı bir şekilde ilişkilendirilmiş ve HbA1c değerlendirmesi artık diyabet bakımının temel taşı olarak etkin glisemik kontrolün izlenmesi için her yerde kullanılmaktadır (28).

ACCORD, ADVANCE ve VADT çalışmalarında da düşük HbA1c seviyelerinin, mikrovasküler komplikasyonların progresyonu ile ilişkili olduğu gösterildi (29, 30, 31).

#### 2.1.4. Sınıflandırma

Diyabetes Mellitus sınıflandırmasında temel patoloji hiperglisemidir, sadece meydana geliş yöntemleri farklıdır. Örneğin; bazı tiplerinde insülin eksikliği veya bozuk insülin salınımına neden olan genetik kökenli bir kusur varken, bazı tiplerinde de temel özellik insüline karşı bir direnç oluşmasıdır (21).

**Tablo 2: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması (21)**

<b>1) Tip 1 DM (Genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan <math>\beta</math> hücre yıkımı vardır)</b>	
<b>a) İdiopatik (%10)b) İmmün aracılıklı (%90)</b>	
<b>2) Tip 2 DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salgılamı kusuru ile karakterizedir)</b>	
<b>3) Gestasyonel DM</b>	
<b>4) Diğer spesifik DM tipleri</b>	
<p><b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti(monogenik diyabet formları)</b></p> <p>20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)</p> <p>7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</p> <p>12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)</p> <p>13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</p> <p>17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)</p> <p>2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</p> <p>2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</p> <p>9. Kromozom, CEL (MODY8)</p> <p>7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</p> <p>11. Kromozom, INS (MODY10)</p> <p>8. Kromozom, BLK (MODY11)</p> <p>Mitokondriyal DNA</p> <p>11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</p> <p>11. Kromozom, KJN11 (MODY13)</p> <p>3. Kromozom, APLL1 (MODY14)</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b></p> <p>Leprechaunizm</p> <p>Lipoatrofik diyabet</p> <p>Rabson-Mendenhall sendromu</p> <p>Tip A insülin direnci</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b></p> <p>Fibrokalkülöz pankreatopati</p> <p>Hemokromatoz</p> <p>Kistik fibroz</p> <p>Neoplazi</p> <p>Pankreatit</p> <p>Travma/pankreatektomi</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>D. Endokrinopatiler</b></p> <p>Akromegali</p> <p>Aldosteronoma</p> <p>Cushing sendromu</p> <p>Feokromositoma</p> <p>Glukagonoma</p> <p>Hipertiroidi</p> <p>Somatostatinoma</p> <p>Diğerler</p>	<p><b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b></p> <p>Atipik anti-psikotikler</p> <p>Anti-viral ilaçlar</p> <p><math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</p> <p>Diazoksid</p> <p>Fenitoin</p> <p>Glukokortikoidler</p> <p><math>\alpha</math> -İnterferon</p> <p>Nikotik asit</p> <p>Pentamidin</p> <p>Proteaz inhibitörleri</p> <p>Tiyazid grubu diüretikler</p> <p>Tiroid hormonu</p> <p>Vacor</p> <p>Statinler</p> <p>Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</p> <p><b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b></p> <p>Anti insülin-reseptör antikolları</p> <p>“Stiff-man” sendromu</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b></p> <p>Alström sendromu</p> <p>Down sendromu</p> <p>Friedreich tipi ataksi</p> <p>Huntington korea</p> <p>Klinefelter sendromu</p> <p>Laurence-Moon-Biedl sendromu</p> <p>Miyotonik distrofi</p> <p>Porfiriya</p> <p>Prader-Willi sendromu</p> <p>Turner sendromu</p> <p>Wolfram (DIDMOAD) sendromu</p> <p>Diğerleri</p> <p><b>H. İnfeksiyonlar</b></p> <p>Konjenital rubella</p> <p>Sitomegalovirus</p> <p>Koksaki B</p> <p>Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</p>

#### **2.1.4.1. Tip 1 DM**

Tip 1 DM’de insülin sekresyonunun mutlak bir eksikliği mevcuttur ve bütün diyabetlilerin %5-10 ‘u bu gruptandır (21). İnsülin eksikliğine yol açan Beta ( $\beta$ ) hücre hasarlanmasından; genetik, çevresel ve immünolojik faktörler sorumludur. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olmakla beraber her yaşta görülebilir. Ağır olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar (32).

#### **2.1.4.1. Tip 2 DM**

İnsüline bağımlı olmayan diyabet, yetişkin başlangıçlı diyabet, olarak da adlandırılan tip 2 diyabet; DM tanılı hastaların % 90–95’ini oluşturur. Yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile birlikte gelişme riski artar (21).  $\beta$  hücre fonksiyonunda azalma ve periferik dokularda insülin eksikliği tip 2 diyabette başlıca sorun olarak bilinmektedir (33). Hastalığın erken evrelerinde insülin direncine yanıt olarak artan insülin salınımı, belirlenemeyen bir nedenle zaman içinde azalarak ağır insülin yetmezliğine kadar ilerleyebilir.

Her ne kadar sıkı glisemik kontrol, tip 2 diabetes mellitusta (T2DM) mikrovasküler komplikasyon riskini azaltabilse de, ölüm ve makrovasküler komplikasyon riskini azaltmak için genellikle vücut ağırlığının davranışsal ve farmakolojik yönetimi, kan basıncı ve kolesterol seviyelerinin normalleşmesi gerekir (34).

Kronik hiperglisemi; çeşitli organlarda (özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve kan damarları) uzun dönem hasara, disfonksiyona veya kayba neden olduğu gibi; hiperglisemi (glukotoksisite) ve serbest yağ asitlerinin artışı (lipotoksisite) adacık hücre işlev bozukluğunun ilerlemesine de yol açar (35).

DM tanılı kişilerde LDL kolesterol değeri için hedef, <100 mg/ dL, kardiyovasküler riski olanlarda ise <70 mg/dL olarak belirlenmiş (25).

### **2.1.5. Komplikasyonlar (36, 37).**

#### **2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar**

Koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık makrovasküler komplikasyonlardandır.

#### **2.1.5.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabet uzun bir dönem asemptomatik seyredebilirken bazı hastalarda mikroalbumnüri ve retinopati gibi erken komplikasyon gelişebilir (25).

##### **2.1.5.2.1. Diyabetik Retinopati**

Tip 2 DM'lu hastalarda tanı anında, Tip 1 DM'lu hastalarda ise tanıdan beş yıl sonra retinopati taraması yapılmalıdır (38, 39). Diyabetik retinopati oluşumunu önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için optimal glisemi ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır (38).

Eğer diyabetik retinopati tanısı varsa, tespit edilen albuminüri diyabetik nefropatiye bir kanıt oluşturabilir; eğer yoksa, albuminüri için başka nedenler aranmalıdır (40).

##### **2.1.5.2.2. Diyabetik Nöropati**

Otonomik liflerinin etkilenmesi sonucunda ortaya çıkan klinik veya subklinik nöropatlere diyabetik nöropati (DNP) denir (41). Tanı alan DM'li olguların yaklaşık %8'de DNP saptanır.

İlk tanıda DNP'si olmayan olguların yaklaşık %10'da ilk 10 yıl içinde, %50'sinde 25 yıl içinde DNP geliştiği bildirilmektedir (14). DNP gelişimi için risk faktörleri; diyabet süresi, boy, HbA1c, sigara kullanımı ve hipertansiyonun varlığıdır (42).

#### **A) Diyabeti Nöropati Etyolojisi:**

Metabolik ve iskemik faktörler, diyabetik nöropatiye sebep olmaktadır.

### **Metabolik Faktörler:**

- İleri glikozilasyon ürünlerinin artması,
- Poliöl yolu ve sorbitol birikmesi,
- Protein kinaz C yolunun aktivasyonu
- Hekzosamin yolunun aktivasyonu
- Oksidatif stres
- Poli (ADP-riboz) polimeraz yolunun aktivasyonu

### **İskemik Faktörler**

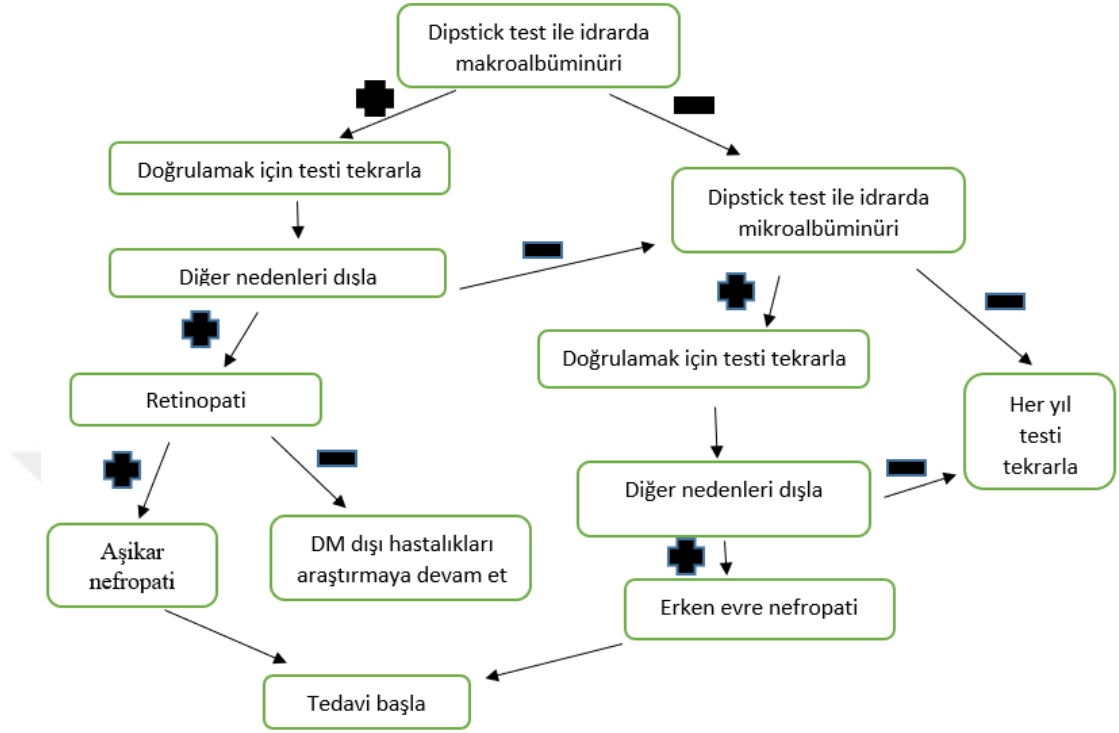
Endotelde nitrik oksit (NO) üretiminin azalması, prostasiklin eksikliği, endotelin üretiminin artması ile vazokonstrüksiyon ve sinir iskemisi gelişir. Periferik sinir ve çevre dokuların biyopsilerinde de sinir çevrelerindeki küçük damar tıkanmaları gösterilmiştir (43).

Bu iki ana neden dışında biyokimyasal değişikliklerden bazıları da DNP gelişimine yol açar.

1. Sinir büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nörotrofin 3, insülin benzeri büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü bu hastalarda azalmıştır. Bu azalmalar ise hipoksiye ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır.
2. Diabetik sinirlerde karnitin ve gamalinoleik asit eksiktir. Gamalinoleik asit eksikliğinde sinirlerde kan akımı azalırken, karnitin eksikliğinde ATP üretimi azalmaktadır(14, 43, 44, 45).

Diyabetik hastalarda diyabetik periferik nöropati (DPN) ve otonom nöropati riski, kan şekeri kontrolünün iyileştirilmesiyle azaltılabilir ve lipid, kan basıncı endekslerinin iyileştirilmesi, sigara içilmesinin önlenmesi, aşırı alkol tüketiminin engellenmesi de diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi için bireye önerilmelidir (46).

### 2.1.5.2.3. Diyabetik Nefropati (47)



Şekil 1: Tip 2 DM Tanılı Hastada Nefropatinin Araştırılma Algoritması

■ Pozitif  
■ Negatif

Diyabetik nefropati; 3-6 ay ara ile albuminürinin gösterilmesi ve diğer albuminüri yapan sebeplerin ekarte edilmesi ile belirlenir. Nefropatinin en erken klinik kanıtı mikroalbuminüri olarak bilinir. Mikroalbuminüri; idrarda albuminin anormal düzeylerde (30-300 mg/gün ya da 20-200 µg/dakika) ortaya çıkmasıdır (48, 49, 50, 51).

Diyabetik nefropati Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek hastalığının (SDBY) önde gelen nedeni (hastaların % 25 ile % 42'si) haline gelmiştir (52). Çalışmalar nefropatinin tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık% 30'unu, tip 2 diyabetli hastaların ise % 20'sini etkilediğini göstermektedir (53).

Mikroalbuminüri; tip 1 DM'de nefropati ve tip 2 DM'de kardiyovasküler hastalık için en erken risk belirleyicisi olarak bulunmuştur. Mikroalbuminüri varlığı ile tanımlanan diyabetik nefropati erken kardiyovasküler hastalıkların ve artmış ölüm



riskinin başlangıcını haber verir. Bu da erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca proliferatif retinopati ve nöropati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonların da bu hasta grubunda daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir (1).

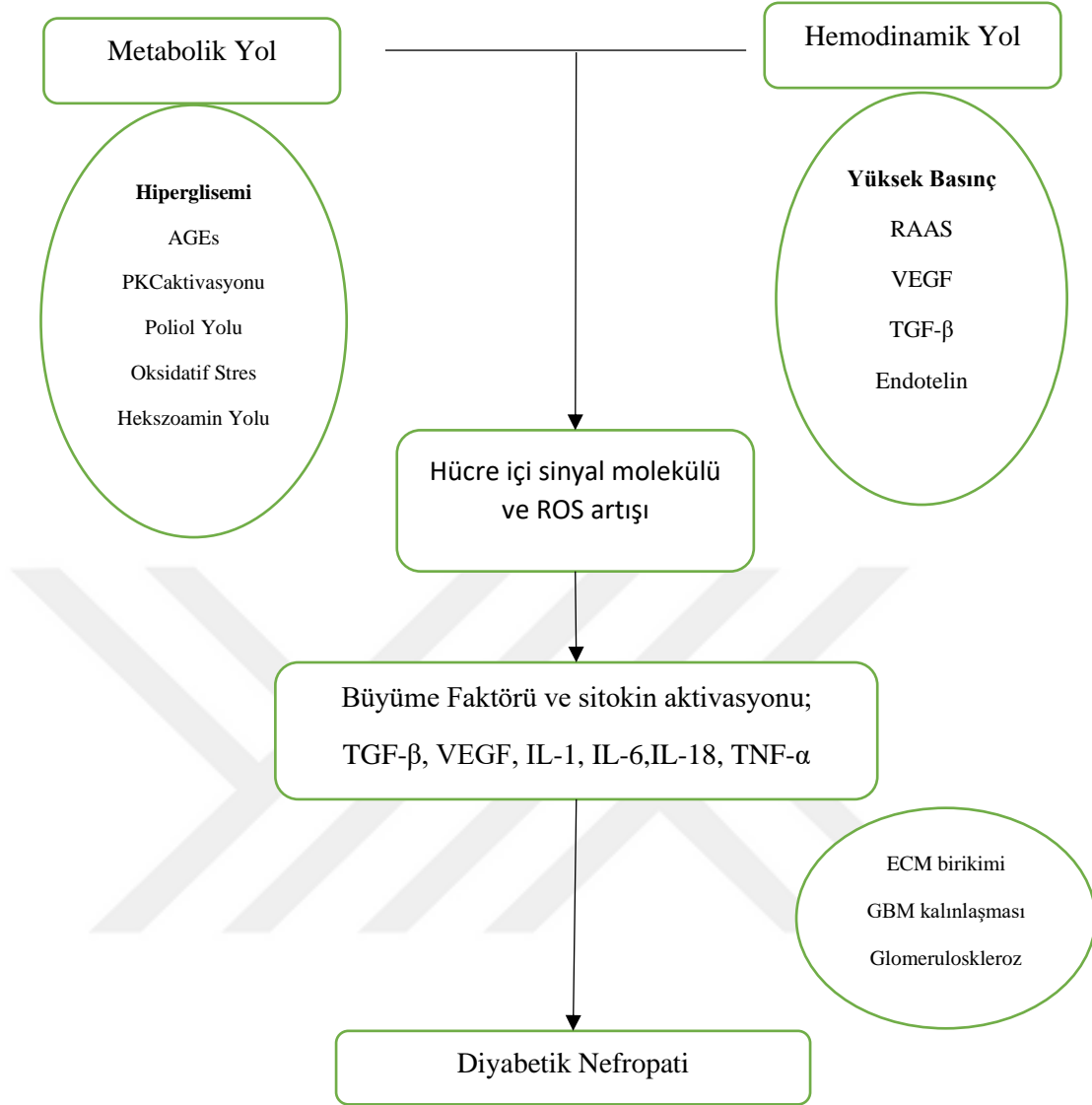
Diyabetik nefropatide persistan albuminürinin yanı sıra kan basıncı artışı ve eGFR'de düşüş riski mevcuttur. Tablonun ilerlemesine yol açan en önemli risk faktörü ise hipertansiyondur. ACEi ve ARB ajanları; kan basıncı kontrolü, anti proteinürik etkileri nedeniyle; renal hasarlanmadan korunmada ve nefropatinin ilerlemesini azaltmada etkilidirler (54, 55).

#### **A) Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri (56, 57)**

- Yüksek kan basıncı
- Albuminüri ve Proteinüri
- Kötü glisemik kontrol (İnsülin direnci)
- Sigara içmek
- Yüksek protein diyeti
- Dislipidemi
- Siyah ırk
- İleri yaş

#### **B) Diyabetik Nefropati Patogenezi**

Diyabetik nefropatide patolojik mekanizmalara yol açan farklı patogenetik süreçler olduğu görülmektedir (58).



## Şekil 2: Diyabetik Nefropati Patogenezi (59)

AGEs: Glikasyon son ürünü, PKC:Protein Kinaz C, ROS:Reaktif Oksijen Ürünleri  
 RAAS:Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi, VEGF:Damarsal Endotelyal Büyüme Faktörü,  
 TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü ECM: Hücre Dışı Madde, GBM: Glomerüler Bazal Membran

Diyabetik nefropatinin ilerlemesi üç adımdan oluşur;

- glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyon;
- glomerül ve tubulointerstisyel bölgelerin iltihaplanması
- apoptoz ile hücre sayısının azaltılması ve ekstrasellüler matriks (ECM)

birikmesi (60).

- **Metabolik Yol**

Diyabetik nefropati gelişiminde en önemli faktör kronik hiperglisemiye bağlı metabolik değişikliklerdir. Hiperglisemi; glukotoksisite, protein kinaz C aktivasyonu, polyol yolu aktivasyonu, ileri glikasyon ürünlerinin artışı gibi biyokimyasal değişiklikler ile glomerül geçirgenliğinde değişikliklere ve matriks proteinlerinin artışına yol açar (61).

Hiperglisemi, matriks üretimi artışı veya matriks proteinlerinin glikasyonu yoluyla mezenşiyal hücrelerde hasarlanmaya neden olabilir(62). Doku proteinlerinin glikasyonu, diyabetik nefropati oluşumuna katkı sağladığı gibi diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişimine de katkıda bulunabilir. Kronik hiperglisemide, fazla glukozun bazıları, dolaşan veya doku proteinleri üzerindeki serbest amino asitlerle birleşir. Bu enzimatik olmayan işlem başlangıçta geri dönüşümlü erken glikasyon ürünleri ve daha sonra geri dönüşü olmayan gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGEs) oluşturur. AGEs, idrarla atılır fakat böbrek yetmezliği olanlarda idrarda atılım kusuru olacağından AGEs seviyeleri de artar (63). Artan AGEs'ler dokuda birikerek mikrovasküler komplikasyonlara katkıda bulunabilir. (64)

AGEs'nin ayrıca;

- Makrofaj ve mezangial hücreleri içeren çeşitli hücre tiplerini bağladığı
- Adezyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre hipertrofisi, ekstrasellüler matriks sentezi, epitelden mezenkime dönüşüm ve NOS inhibisyonu gibi birçok hücrel etkilere aracılık ettiği
- Podositler üzerinde nefrin sentezinin supresyonu ve apoptozis ile hipertrofiyi indüklemeye gibi temel etkileri olduğu
- İn vivo ortamda yapılan AGEs enjeksiyonunun albuminüri ve glomerulosklerozu indüklediği bildirilmiştir (65).

Hiperglisemi ayrıca glomerüllerde, spesifik olarak uyarılan matris proteinlerinde transformasyon büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ekspresyonunu artırır (66, 67). TGF-  $\beta$  da diyabetik nefropatide görülen hem hücrel hipertrofiye hem de kollajen sentezi artışına katkıda bulunabilir (68, 69, 70, 71). Bazı genetik faktörlerin etkisi de kısmen TGF-  $\beta$  aracılı olabilir (68).

Hipergliseminin bir diğer etkisi de endotel hasarı aracısı olan VEGF artışını uyarmasıdır (72, 73). Deneysel bir diyabetik nefropati modelinde ise VEGF blokajının albüminüriyi iyileştirdiği gözlenmiştir (72, 74).

Böbrek, lens ve retina gibi insülden bağımsız olan dokularda fazla glukoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole, sorbitol de sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. Kronik hiperglisemide polyol yolunun aktive olması ile sorbitol birikimi aldoz redüktaz aracılığıyla artar. Artan sorbitolün etkisiyle miyoinozitol ve Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP'az aktivitesi azalır, ozmoregülasyon bozulur. Ayrıca Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) tüketimi oksidatif stresi artırır (75, 76).

Hipergliseminin diyabetik nefropati gelişimini destekleyebileceği diğer mekanizmalar arasında protein kinaz C (PKC) aktivasyonu bulunur (77). PKC, kinaz grubuna ait intraselüler sinyal iletiminde görevli bir enzimdir. Hiperglisemi, AGEs sitokinler, oksidatif stres ve büyüme faktörleri PKC uyarılmasına neden olurlar. PKC, TGF-β1'i aktive ederek mezangial hücrelerde ekstrasellüler matriks yapımında artışa neden olur (78).

- **Hemodinamik Faktörler**

Diyabetin ortaya çıkması ile birlikte en erken dönemde glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon gözlenir. Hiperfiltrasyon; afferent arteriyolde vazodilatasyon, renal kan akımındaki ve intraglomerüler basınçtaki artış sonucunda gelişir. Hiperfiltrasyonun nedeni kesin olarak gösterilememekle beraber; nitrik oksit (NO), atrial natriüretik peptid (ANP), prostanoidler, insülin benzeri büyüme faktörleri gibi birçok nörohumoral aracı moleküller sorumlu tutulmuş (79). En önemli faktörün ise NO sistemi olduğu düşünülmektedir (80).Yapılan çalışmalarda diyabetik modellerde intrarenal anjiotensin II (Ang II) düzeylerinde artış gösterilmiş (79). Hiperfiltrasyonun ve glomerüler hipertansiyonun rolü, renin-anjiyotensin sistem blokajının belirgin yararları ile pekiştirilmiş (81). İn vitro olarak Ang II'nin mesengial hücrelerde TGF-β yoluyla kollajen IV üretimini teşvik ettiği gösterilmektedir. Ang II'nin in vivo olarak inhibisyonunun ise TGF β gen ifadesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ang II inhibitörü tedavileri sadece hücre dışı matriks birikiminin azalmasına yol açmaz aynı zamanda glomerüler ve tubulointerstisyel hasarın azalmasına ve böbrek işlevlerinin korunmasına da yol açar (82).

## **C) Diyabetik Nefropatinin Evreleri (83)**

### **C.1. Hiperfiltrasyon Evresi**

- Böbrek ve Glomerül büyüktür.
- GFR normalden %20-40 kadar fazladır.
- Normoalbuminüri bulunur.
- Hiperglisemik tedaviler ile düzelir.
- Kan basıncı normaldir.

### **C. 2. Normoalbuminüri Evresi**

- Bazal Membran kalındır.(İlk yılda başlar)
- GFR normaldir.
- Hiperglisemik tedavi ile düzelir.
- 15-20 µg/dk albüminüri vardır.
- Tansiyon normaldir. 1 mmHg/yıl artmaya başlar.

### **C. 3. Mikroalbuminüri Evresi**

- Bazal membran kalın ve mezengium geniştir.
- GFR normaldir.
- 30-300 mg/gün albuminüri bulunur
- Tansiyon artmaya başlar.
- Hiperglisemi ve anti-hipertansif tedavi ile düzelebilir.

### **C. 4. Makroalbuminüri Evresi**

- Difüz glomeruloskleroz görülür.
- GFR 10 ml/yıl azalır.
- 300 mg/günden fazla albuminüri görülür.
- Hipertansiyon artmıştır.
- Hiperglisemi ve anti-hipertansif tedavi ile eGFR daha az düşer.

### **C. 5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği:**

- Belirgin glomeruloskleroz vardır.
- GFR 15 mL/d'nın altındadır.

- Glomerüloskleroz gelişince proteinüri azalır.
- Kan basıncı çok yüksektir.
- Renal replasman tedavisi gerekir. Geri dönüşü yoktur.

#### **D. Tanı**

Diabetik nefropatiden şüphelenildiği takdirde yapılması gerekenler; idrar albumin atılımı, GFR, arteriyel kan basıncı ölçümleri ve retinopati muayenesidir. Diyabetik retinopati varlığı ve alternatif tanıların dışlanmış olması tanıyı doğrular. Tip 2 DM hastalarının yaklaşık %60'ında ve Tip 1 DM hastalarının tamamına yakınında diyabetik retinopati saptanır. Atipik durumlarda ise tanı için histopatolojik incelemeler gerekebilir (84). Diyabetik nefropati taramasında, rutin olarak, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) da hesaplanmalıdır. Böbrek fonksiyonunu en iyi gösteren indeks GFR düzeyidir. GFR ölçümleri serum kreatinin konsantrasyonları, cinsiyet, vücut yüzeyi, yaş, gözönünde bulundurularak formüle edilir. GFR; Cockcroft-Gault formülü, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), CKD-EPI ile hesaplanabilir. GFR düzeyi böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasında kullanılan bir belirteç olmasının yanısıra komplikasyon risklerini göstermede de önem taşır (85).

Tip 2 diyabetik hastalarda nefropati taraması, tanı sırasında ve daha sonra her yıl yapılmalıdır. Taramada ilk adım idrarla albumin atılımına bakmaktır (85). Uygulama kolaylığı açısından spot idrarda albumin/kreatinin oranının ölçümü tercih edilmektedir (86). Klinik pratikte; 24 saatlik albümin atılımı ile en iyi korelasyon gösteren örnek sabah alınan ilk idrarda bakılan spot idrarda albumin/kreatinin oranıdır. Eğer mümkün değilse herhangi bir zamanda alınan spot idrar da kabul edilebilir. Ateş, dekompanze kalp yetmezliği, hematüri, kontrol edilmemiş arteriyel hipertansiyon, ağır fiziksel aktivite, zayıf glisemik kontrol ve akut sistemik hastalıklar gibi idrarda albumin atılımını arttıracak durumlarda tarama yapılmamalıdır (85).

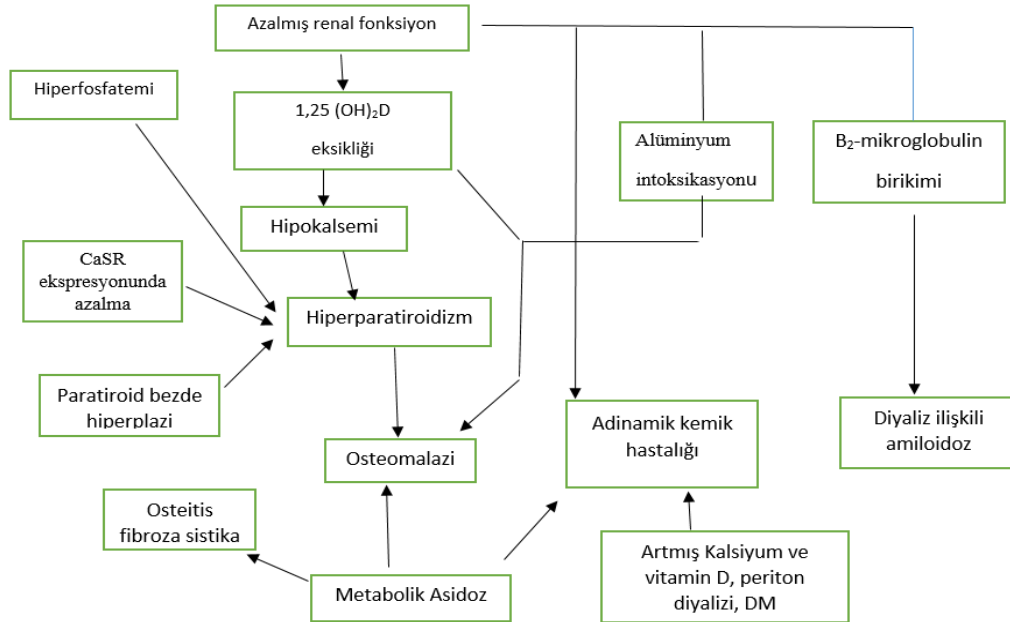
DN'nin hipertansiyon, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, genetik ve sigara içiciliği gibi çok çeşitli risk faktörleri vardır. Kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonunun diyabetik nefropatide progresyonu azalttığı gösterilmiştir. Son dönem böbrek hastalığı gelişen diyabetli hasta sayısı bu tedavi stratejilerinin uygulanmasına rağmen hala yüksektir (85).

**Tablo 3: eGFR ve Albüminüri Evrelerine Göre KBH Prognozu Açısından Risk Tahmini. (KDIGO 2012)**

eGFR ve Albüminüri Evrelerine Göre KBH Prognozu: KDIGO 2012				Kalıcı albüminüri evreleri (tanımlama ve aralık)		
				A1	A2	A3
				Normal ile ileri derecede yüksek arası <30 mg/g <3 mg/mmol	Orta derecede yüksek arası 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	İleri derecede yüksek >300 mg/g >30 mg/mmol
eGFR evreleri m L/dk/1,73 m <sup>2</sup> ) tanımlama ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥90	X	XX	XXX
	G2	Hafifçe düşük	60-89	X	XX	XXX
	G3a	Hafif ile orta derece arası düşük	45-59	XX	XXX	XXXX
	G3b	Orta ile ileri derece düşük arası	30-44	XXXX	XXXX	XXXX
	G4	İleri derecede düşük	15-29	XXXX	XXXX	XXXX
	G5	Böbrek yetmezliği	<15	XXXX	XXXX	XXXX

X: düşük risk(Eğer böbrek hastalığı belirteçleri negatif ve KBH yoksa) , XX: orta derecede yüksek risk, XXX: yüksek risk, XXXX: çok yüksek risk

Mevcut Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi (K / DOQI) kılavuzları, GFR'yi potansiyel böbrek hastalığı olan hastaları belirlemek ve bunları bu sonuçlar temelinde farklı evrelere göre sınıflandırmak için kreatinin bazlı denklemleri savunmaktadır. Bu aşamalar aynı zamanda normal veya normal GFR'ye yakın bireyleri de içerir. Bu tabakalaşma; ucuz, güvenilir ve yaygın olarak temin edilebilen, doğru ve kesin bir GFR ölçümü gerektirir (87).

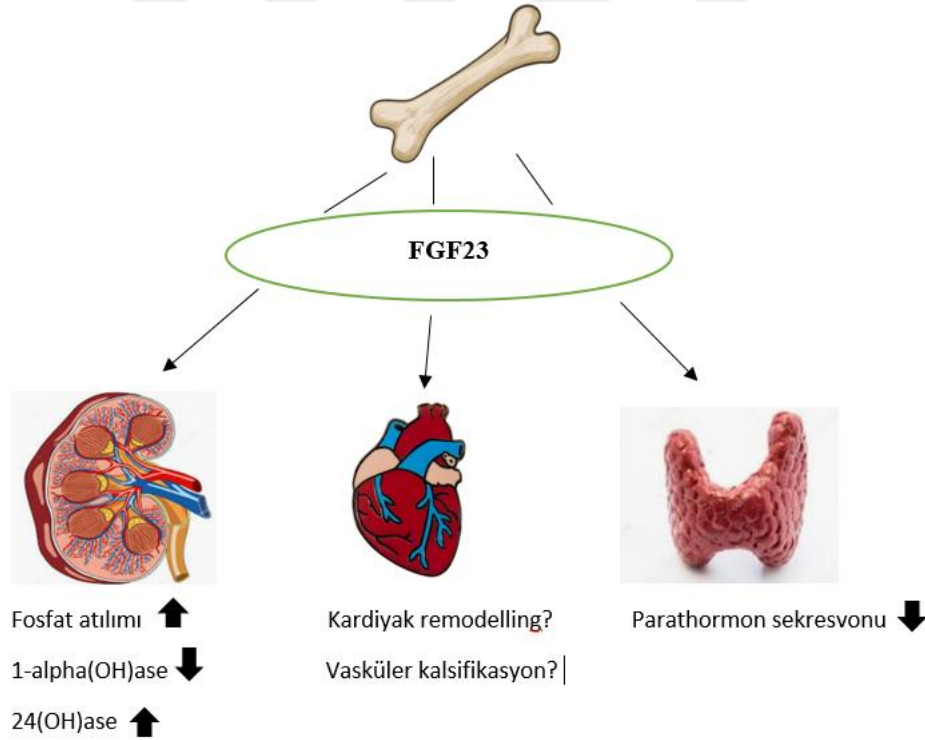


**Şekil 3: Kronik Böbrek Hastalığında Kemik, Fosfor ve Kalsiyum Anormalliklerinin Gelişim Şeması (88)**

Fosfat retansiyonu kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda yaygın olarak gözlenir ve epidemiyolojik çalışmalarda güçlü bir ölüm riski olarak tanımlanır (89). Bir çalışmada; hiperfosfatemili ( $\geq 6.5$  mg / dl) KBH hastalarının, kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan ölüm riskinin, düşük serum fosfat seviyelerindeki ( $<6.5$  mg / dl) hastalara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (90). Günümüzde fosfatürük bir hormon olarak literatüre geçen FGF23 ve onun kofaktörü s-Klotho'nun önemi artmıştır. Böylece, FGF23 ve s-Klotho aracılı kemik, böbrek, endokrin eksenin KBH hastaları için araştırılması gereken yeni bir hedef olarak ortaya çıkmaktadır.

## 2.2. Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23)

FGF-23 temel olarak osteositlerde olmak üzere kemikte sentezlenmektedir. FGF-23 salgılayan diğer dokular; ventrolateral talamik nükleus, kemik iliği venöz sinüzoidleri etrafındaki perisit benzeri hücreler, kalp, lenf nodları, karaciğer ve timusdur (91, 92).



**Şekil 4: Kemikten Üretilen FGF23'ün Böbrek, Kalp ve Tiroid Bezi Üzerine Etkisi (93)**



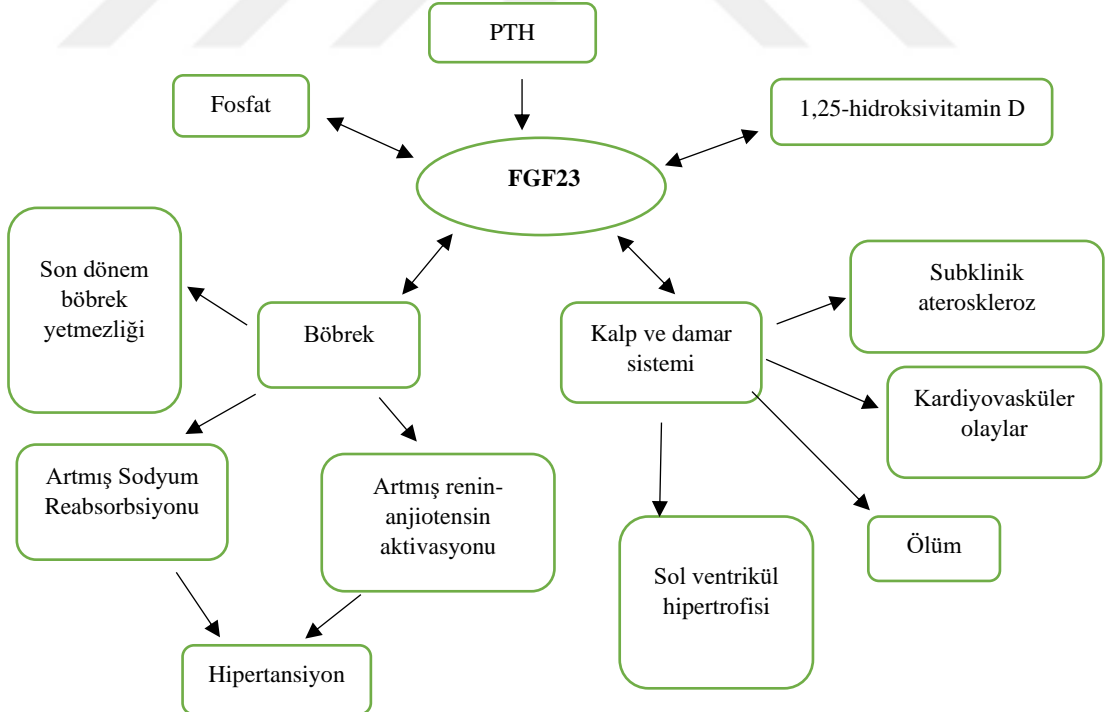
### 2.2.1. FGF-23'ün yapısı

FGF-23 böbrekte  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimini ve fosfor reabsorbsiyonunu inhibe eden, kemikten köken alan bir fosfatondur. Translasyon sonrası glikolize edilmiş 24-aminoasit sinyal serisi ile birlikte 251-aminoasitten oluşur. N-terminal sinyal peptid parçası (18 kDa) ve C-terminal parçası (12 kDa) bulunmaktadır (94, 95, 96).

FGF23, FGF ligand süper ailesine ait olmasına rağmen, filogenetik ve sekans analizleri, FGF23, FGF19, FGF21'i diğer FGF ailesi üyelerinden ayırmıştır. Bu üç atipik FGF'ye (yani, FGF19, FGF21 ve FGF23) toplu olarak endokrin FGF'ler denir, çünkü temel olarak parakrin ve otokrin faktörler olarak çalışan diğer klasik FGF'lerin aksine endokrin faktörler olarak işlev görürler (97, 98) .

### 2.2.1 FGF-23'ün Etkileri

Dışarıdan FGF-23 enjekte edilen sıçanlarda  $1\alpha$ -hidroksilaz ekspresyonunda baskılanma ve PTH'den bağımsız olarak tip 2a NaPi ko taşıyıcı sistemlerde azalma gözlenmiştir. Bu baskılanmanın hipofosfatemik durumlarda  $\text{D}_3$  vitamininin yüksek düzeyleri için adaptasyon mekanizması olabileceği düşünülmüş (99, 100).



**Şekil 5: Parathormon, fosfat,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  Vitamini Etkisi ile Artmış Olan FGF23 Düzeyinin Böbrek ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri (101).**

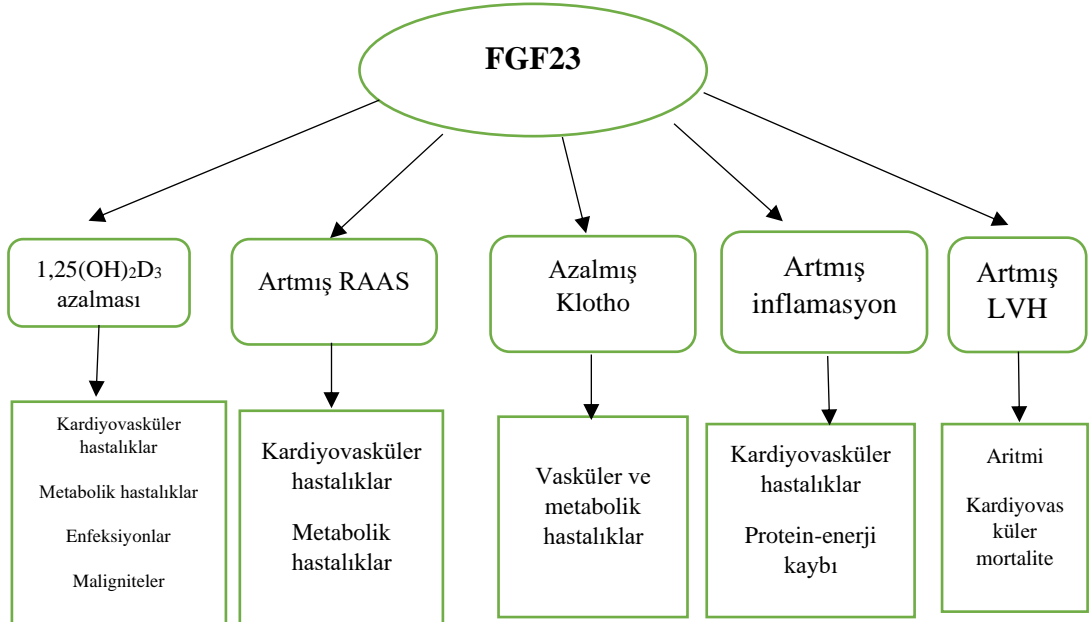
## KBH ve FGF-23

Prospektif çalışmalarda; diyabetik nefropatili hastalarda yükselmiş FGF-23 düzeylerinin KBH ilerleyişinin belirleyicisi olduğu, hafif-orta düzey KBH hastalarında ise yüksek plazma FGF-23 düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliğine doğru daha hızlı ilerlemenin göstergesi olduğu belirtilmiştir (102).

İleri evre KBH'da artan FGF-23 düzeylerine direnç geliştiği ve fosfor retansiyonunun önlenemediği,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün azalması ve RAS aktivasyonu gibi süreçler sonrası böbrek hasarının arttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada FGF-23'ün KBH'lı hastalarda böbrek hasarının progresyonunun yanı sıra tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu ortaya konmuştur (103,104).

## Kardiyovasküler Hastalıklar ve FGF-23

FGF-23'ün hiperparatiroidizm, ventrikül hipertrofisi ve vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (104, 105). Hem normal böbrek fonksiyonu gösteren hastalarda hem de KBH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda da yüksek FGF-23 düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar arasında ilişki bulunmuştur. Bu da hem molekülün kardiyovasküler sistemdeki hedef dokulara direk bağlanmasıyla ilişkili hem de fosfor ilişkili toksik etkilerle hasar yarattığını düşündürmektedir (8).



**Şekil 6: Yüksek FGF23 Seviyelerinin Patolojik Etkilerinin Altında Yatan Olası Etki Mekanizmaları (106).**

FGF-23' ün heparan sülfata afinitesi düşük olduğu için extrasellüler matrice bağlanmayıp, sistemik dolaşıma katılıp endokrin etkiler oluşturur. FGF'lerin bu özelliği FGF reseptörlerine affinitelerinin düşük olmasına neden olmakta ve reseptörlerine bağlanmak, onları aktifleştirmek için bir kofaktöre ihtiyaç duyurmaktadır. Bu kofaktör;  $\alpha$ -Klotho proteini (107, 89).

### **2.3. Serum soluble Klotho (s-Klotho)**

Klotho proteini 1014 amino asit içerir, tip 1 membran proteini vardır, proksimal tübüller başta olmak üzere, paratroid bez ve beynin koroid pleksusunda eksprese edilir. FGF-23; FGF reseptörü (FGFR) ailesinin 4 reseptöründen birine s-Klotho proteini ile bağlanır. Böylece fosfatürik ve  $1,25(OH)_2D_3$  seviyelerini azaltıcı etkisini gösterir. FGF-23'ün bu etkisi siklik AMP'den bağımsız olmaktadır. Klotho ve FGFR (FGFR 1c, 3c, 4c) arasındaki etkileşim; başlıca böbrek dokusunda, FGF-23'ün renotropik etkileşimi yoluyla oluşmaktadır (108, 109). FGF-23 / s-Klotho / FGFR kompleksi, hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinazın (ERK) fosforilasyonuna ve erken büyüme yanıt faktörü 1'in (Egr-1) aktivasyonuna yol açar. Bu fenomenler, Na-P kotransport ekspresyonunu azaltarak fosfatüriyi tetikler. FGF-23'ün etkisi, PTH reseptör antagonistleri tarafından engellenmez, bu da siklik AMP'den bağımsız hareket ettiğini gösterir (110, 111). s- Klotho eksikliğinde FGF-23'ün düzeyleri çok yüksek bile olsa reseptör düzeyinde yanıtızsızlık gözlenir. Bu yanıtızsızlık hiperfosfatemi ile sonuçlanır. Hiperfosfatemi kardiyak prognozu doğrudan veya hiperfosfatemiye yanıt olarak yükselen PTH üzerinden etkilemektedir. Normofosfatemikler ile hiperfosfatemik hastalar karşılaştırıldığında KAH'ye bağlı ölüm oranı % 52, ani ölüm oranı % 26, diğer kardiyak hastalıklardan ölüm oranı % 34, SVO'ya bağlı ölüm oranı ise % 39 daha az bulunmuştur (112).

### **2.4. Cystatin C**

Cys C, glomerülde serbestçe filtrelenen ve proksimal tübüllerde neredeyse tamamen yeniden emilen ve epitel hücreleri tarafından katabolize edilen 13-kDa proteini ve sentezi kas kütlelerinden, diyetten bağımsız olarak sabittir (113).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarımızın çoğunda, kreatinin hala normal sınırlara yakın iken serum sistatin C düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu

değerlendirme de sistatin C'nin gerçek zamanlı uygulama için iyi bir belirteç olduğunu göstermektedir (114).

61 hastayı içeren küçük bir çalışmada Cr-ethyleniaminetetraacetic acid klerensi altın standart olarak kabul edilerek; sistatin C, 24 saatlik kreatinin klerensi ve serum kreatinin düzeyi karşılaştırılmıştır. GFR <80 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda serum sistatin C düzeyinin; böbrek fonksiyonlarını göstermede diğer iki parametreden daha üstün olduğu, GFR <60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda serum sistatin c düzeyinin; 24 saatlik kreatin klerensi ile tanısal eşdeğerlilikte olduğu fakat serum kreatinine göre tanısal üstünlüğü olduğu gösterilmiştir (115). Serum Cys C'ye dayanan tahmini GFR' nin kronik böbrek hastalığı için doğrulayıcı bir test olarak kullanılabileceğini göstermektedir (116).

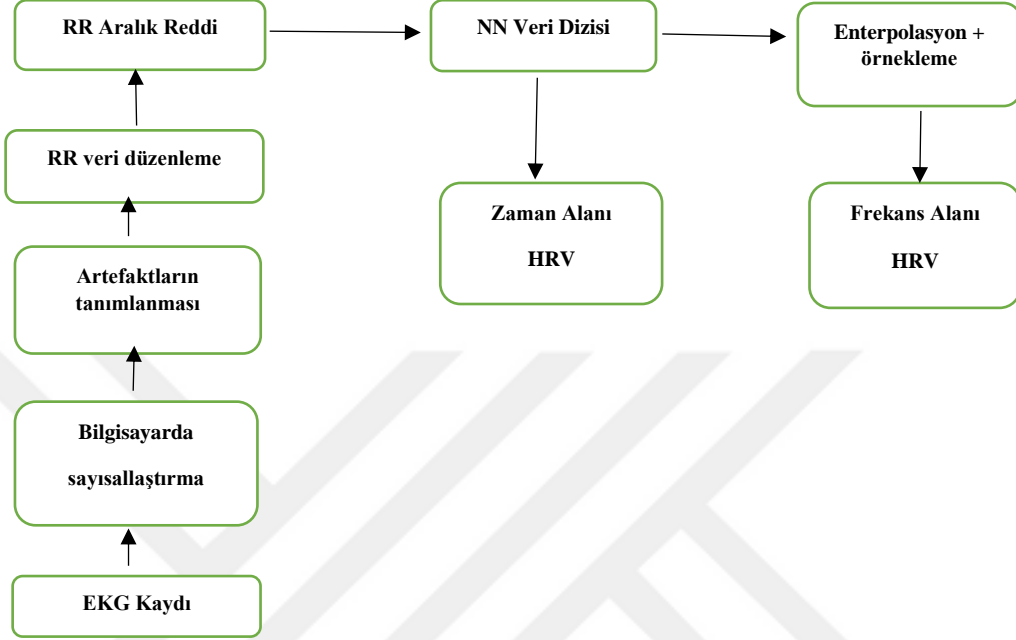
Sistatin C kan düzeylerinin stabil olması, tübüllerden tamamen geri emilip katabolize olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi ve sekrete edilememesi nedenleriyle eGFR'nin belirlenmesinde üstünlüğü olan bir parametredir. Aynı zamanda yaşlı insanlarda tespit edilen serum Cys C düzeylerindeki artışın; miyokard infarktüsü, kardiyovasküler nedenler ve inmelere bağlı olarak artan mortalite riskinin önceden belirlenmesi açısından önemli bir parametre olabileceği düşünülmektedir (12).

## **2.5. Kalp Hızı Değişkenliği (HRV)**

Sensorimotor ve otonom nöropatiler olarak adlandırılan iki ana diyabetik nöropati türü vardır. Sensorimotor nöropati ağrı, parestezi ve duyu kaybı ile belgindir; otonom nöropati ise miyokard enfarktüsü, malign aritmi ve ani ölümle sonuçlanabilir. Otonom nöropatiler (kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner otonom nöropatiler) diyabetik hastalarda sık görülür. Kardiyovasküler otonom nöropati (CAN) miyokard enfarktüsüne, malign aritmiye ve ani ölüme katkıda bulunabilir. Egzersiz intoleransı, erken yorgunluk, postural hipotansiyon, baş dönmesi, halsizlik kardiyak nöropatinin erken bulgularıdır. Tanı konulması için; HRV, multigated anjiyografi (MUGA) talyum taraması, tansiyonun ayakta ve sırtüstü ölçülmesi, katekolaminlerin ölçülmesinden yararlanılabilir (14).

Kalp hızı değişkenliği ilk kez 1965 yılında Hon ve Lee'nin yaptıkları çalışmada ortaya konulmuş olup kalp atım hızının kendisinde kayda değer herhangi bir değişiklik meydana gelmeden önce, interbeat aralıklarında değişikliklerin meydana gelmesi ile

fark edilmişti (117). 1970'lerde ise Ewing ve arkadaşları diabetik hastalarda otonom nöropatiyi saptamak için kısa süreli RR farklılıklarının bir dizi basit test tasarlamışlardı (118).



**Şekil 7: HRV Analizi İçin Veri Elde Etmek Amacıyla EKG Sinyalini Kaydederken ve İşlerken Kullanılan Bireysel Adımları Özetleyen Akış Şeması**

Yeni, dijital, yüksek frekanslı, 24 saatlik, çok kanallı elektrokardiyografik kayıt cihazlarının mevcudiyeti ile HRV, fizyolojik ve patolojik koşullara ilave değerli bilgiler sağlama ve risk sınıflandırmasını geliştirme potansiyeline sahiptir (119). Kalp hızını belirlemede ilk basamak, yüzey elektrokardiyogramda (EKG) ölçülen RR dalgalarının analizidir. RR intervallerini belirlemede pek çok metod geliştirilmiştir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra istatistiksel metodların da yardımı ile HRV parametreleri hesaplanabilmektedir. Ölçümün kabul edilebilir olarak değerlendirilmesi için; kaydedilen R dalgalarının %85'inden fazlası normal R vurusu olmalıdır. HRV ölçümü holter monitorizasyon sırasında elde edilen kayıtlar kullanılarak da yapılabilir. Holterdeki veri işlem programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R intervalleri bilgisayarla HRV ölçümünde temel alınır (120).

Holter; 24 saatlik EKG kayıtlarının analizine dayanır ve sinoatrial (SA) noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller (NN intervali) değerlendirilir. Bu

amaçla en sık kullanılan parametreler Tablo 3’de özetlenmiştir. NN intervalinden doğrudan hesaplanabilen; SDNN, SDANN, SDNN indeksi ölçümleridir. NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanabilen indeksler; rMSSD, PNN50 ise kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları yansıtan kısa süreli ölçümlerdir. Bunlar kalp hızındaki diüurnal etkilerden bağımsız olup; vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsteki değişiklikleri yansıtır (121, 122, 123, 124).

**Tablo 4: Sık Kullanılan Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Ölçütleri (119)**

Değişken	Birim	Tanım
<b>Ortalama NN</b>	msn	İki normal vuru arasındaki çevrim uzunluğu
<b>SDNN</b>	msn	İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması
<b>SDNNindex</b>	msn	5 dakikalık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması
<b>SDANN</b>	msn	Çalışma süresi boyunca 5 dk’lık kayıtlarda ortalama NN intervalinin standart sapması
<b>PNN50</b>	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
<b>rMSSD</b>	msn	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmanın Şekli**

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 09.01.2018 tarih ve 2018-01/05 sayılı karar ile izin alındı ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından T-811 nolu proje ile desteklendi. Hasta ve kontrol grubunu oluşturacak tüm bireylere bilgilendirme formu okutulup, kabul edenler aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya alındı (Ek-1). Gönüllülük esasına dayanılarak olurları alındıktan sonra demografik ve klinik bilgileri “Olgu rapor formları”na işlendi (Ek-2). Çalışmamız Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapıldı.

#### **3.2. Olgu Seçimi**

Çalışma grupları, Ocak 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran Tip 2 DM tanısı ile takip edilmekte olan, toplam 122 hasta ile oluşturuldu. Hastalar 24 saatlik idrar tetkikindeki albüminüri düzeylerine göre kendi aralarında; normoalbüminüri (n:25), mikroalbüminüri (n:56), makroalbüminüri (n:41) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kişiler ise herhangi bir kronik hastalığı olmayan, fizik muayeneleri tamamen normal 36 sağlıklı kişiden oluşturuldu. DN tanısı için son 3 ay içinde tekrarlayan albüminüri kriteri göz önünde bulunduruldu ve DN tanısı koyduğumuz kişilerin daha önce de idrar tetkiki vermiş olmasına dikkat edildi.

#### **3.3. Dahil Edilme Kriterleri**

- Tip 2 DM tanısı almış olmak (daha önce DN tanısı almış olsun ya da olmasın)
- Sağlıklı grup için herhangi bilinen bir hastalığı olmaması
- Tüm gruplar için 35-80 yaşları arasında olmak
- Çalışmayı kabul etmiş ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak.

#### **3.3. Dışlanma Kriterleri:**

- Çalışmayı kabul etmemek ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamak
- Diyaliz tedavisi uygulanması

- Otoimmün bir hastalık varlığı
- Kanser varlığı,
- Paratiroid bezine ilişkin bir hastalık varlığı,
- D Vitamini, bifosfonat, östrojen, raloxifen ve fosfat bağlayıcı ajan

kullanımı

- Gebelik
- Çalışma sırasında aktif enfeksiyon olması olarak belirlendi.

### 3.4. Verilerin Toplanması

DM hastaları ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri; hasta grubundaki bireylerin hastalık tanıları, hastalık seyirleri ve bunlar için aldıkları tedaviler hasta dosyalarından ve hastalar ile birebir görüşülerek temin edildi. Bunlarla birlikte her iki grubun mevcut klinik bulguları, laboratuvar parametreleri ve aldıkları tedaviler kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az beş dakika oturur pozisyonda istirahati sonrasındaistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Kilo ve boyları ölçülüp, kilo (kg)/boy (m)<sup>2</sup> formülüyle beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı.

Tip 2 DM tanısı konulan hasta grubundan 24 saatlik idrar toplandı ve hastalar albüminüri düzeylerine göre; normoalbüminüri (Grup 2), mikroalbüminüri (Grup 3) ve makroalbüminüri (Grup 4) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Grup 1; (Sağlıklı grup) n: 36

Grup 2; (Normoalbüminüri) n: 25

Grup 3; (Mikroalbüminüri) (erken evre diyabetik nefropati) n: 56

Grup 4; (Makroalbüminüri) (ileri evre diyabetik nefropati) n: 41

Çalışmaya toplamda 158 kişi dahil edildi.

Çalışmaya alınan sağlıklı kişilerden 12 saat açlık sonrasındaki venöz kan örnekleri (antikoagülan içermeyen tüp, EDTA'lı tüpte), rutin biyokimyasal testler ve 24 saatlik idrar toplamanın sağlıklı kişilerde karşılaşılan güçlüğü nedeniyle, kişinin nefropati olmadığını doğrulamak için spot idrar örnekleri çalışıldı.

Diyabetes mellitus tanısı olan kişilerde ise aynı şekilde 12 saatlik açlık sonrası numune örnekleri alınıp, (antikoagülan içermeyen tüp, EDTA'lı tüpte), rutin biyokimyasal testler çalışıldı, spot idrarın tetkik edilmesinin yanı sıra, çalışmaya



alınan hastalardan 24 saatlik idrar tetkiki de istendi. Tetkikin toplanma yöntemiyle ilgili hastalara ayrıntı bilgi verildi.

Çalışmaya alınan kişilerden EDTA'lı tüpe alınan numuneler 5 dakika 4000 devir/dakika hızla çevrilerek plazması ayrıştırıldıktan sonra plazması çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı. Tüm numuneler toplandıktan sonra FGF-23, s-Klotho ve Cys C Elisa kiti olarak TRITURUS isimli cihazda tam otomatik olarak çalışıldı. Bahsi geçen cihaz, İspanya'da bulunan GRIFOLS Firmasına ait olup, 2004 yılında Mikrobiyoloji laboratuvarımıza kurulmuştur.

### **3.5. Çalışma Yöntemi (FGF-23, s-Klotho ve Cys C)**

Plazma FGF-23, s-Klotho ve Cys C düzeylerini belirlemek için Lot No: 201901 olan SinoGeneClon Biotech Co.,Ltd firmasına ait ELISA kitleri kullanıldı. (- 80 °C'de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi ve propektüste bahsedildiği şekilde ( Ek-3) sandviç Elisa yöntemi gerçekleştirildi.

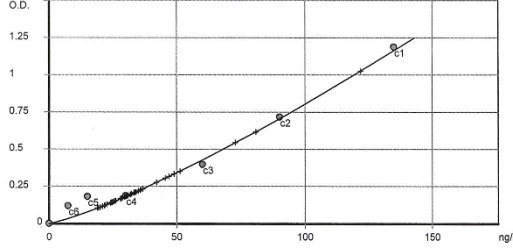
Kitin içinden çıkan standart kontrol serumu (180 U/L); 120U/L, 80 U/L, 40 U/L, 20 U/L, 10 U/L olacak şekilde dilüe edildi. 50 µl standart kuyulara dağıtıldı. Diğer kuyulara 40 µl sample diluent dağıtıldı. Üzerlerine 10 ar µl hasta serumları dağıtıldı. Yavaşça çalkalandı. Daha sonra 30 dk, 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası 5 kez yıkama yapıldı. Yıkama sonrası her kuyuya 50 µl HRP-Conjugate Reagent eklendi. Tekrar 30 dk, 37 °C'de inkübasyona alındı. 5 kere daha yıkama yapıldı. İnkübasyon sonrası her kuyuya 50 µl Chromogen Solution A, 50 µl Chromogen Solution B eklendi. 15 dk 37 °C'de inkübasyona alındı. İnkübasyon sonrası her kuyuya 50 µl Stop solüsyon eklendi. Ardından 450 nm de okuma yapıldı. Okuma sonrası standartlar ilk önce değerlendirildi, sonra standartlar ile grafik üzerinde bir eğri çizildi.

Çalışmaya alınan kişilerin sonuçları bu grafikteki değerlere göre değerlendirildi. Grafi 1, 2, 3 'de gösterildi.

## Grafi 1: Çalışmamızdaki FGF23 Standart Eğrisi ve Ortalama Değerler

Filtre 1 : 450 (nm), Filtre 2 : 620 (nm)

Eğri-Çizim Metodu Tipi: 4PR



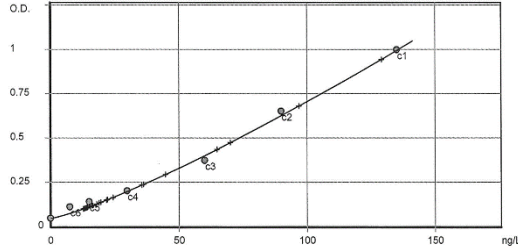
$r^2 = 0.9809$

Kalibratörler	O.D.	Ortalama CV(%)	ng/L	Kalite Kontrol
01 (135 ng/L)	1.19	1.19	- 135	>0
02 (90 ng/L)	0.719	0.719	- 90	>0
03 (60 ng/L)	0.398	0.398	- 60	>0
04 (30 ng/L)	0.189	0.189	- 30	>0
C5 (15 ng/L)	0.182	0.182	- 15	>0
C6 (7.5 ng/L)	0.119	0.119	- 7.5	>0
07(0)	0	0	- 0	>0

### 1. Seri kalibratör aralıkları

Filtre 1 : 450 (nm), Filtre 2 : 620 (nm)

Eğri-Çizim Metodu Tipi: 4PR



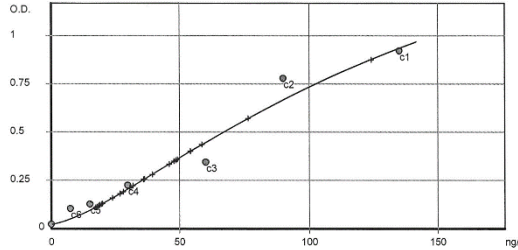
$r^2 = 0.9948$

Kalibratörler	O.D.	Ortalama CV(%)	ng/L	Kalite Kontrol
01 (135 ng/L)	0.999	0.999	- 135	>0
02 (90 ng/L)	0.651	0.651	- 90	>0
03 (60 ng/L)	0.374	0.374	- 60	>0
04 (30 ng/L)	0.204	0.204	- 30	>0
05 (15 ng/L)	0.142	0.142	- 15	>0
06 (7.5 ng/L)	0.113	0.113	- 7.5	>0
07(0)	0.048	0.048	- 0	>0

### 2. Seri kalibratör aralıkları

Filtre 1 : 450 (nm), Filtre 2 : 620 (nm)

Eğri-Çizim Metodu Tipi: 4PR



$r^2 = 0.9653$

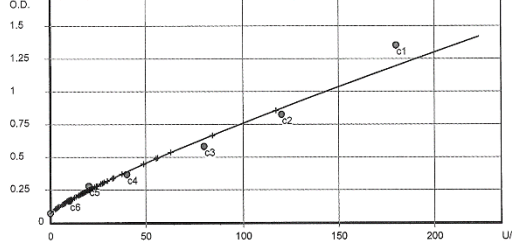
Kalibratörler	O.D.	Ortalama CV(%)	ng/L	Kalite Kontrol
01 (135 ng/L)	0.923	0.923	- 135	>0
02 (90 ng/L)	0.78	0.78	- 90	>0
03 (60 ng/L)	0.345	0.345	- 60	>0
04 (30 ng/L)	0.225	0.225	- 30	>0
05 (15 ng/L)	0.126	0.126	- 15	>0
06 (7.5 ng/L)	0.103	0.103	- 7.5	>0
C7(0)	0.022	0.022	- 0	>0

### 3. Seri kalibratör aralıkları

## Grafi 2: Çalışmamızdaki s-Klotho Standart Eğrisi ve Ortalama değerler

Filtre 1 : 450 (nm), Filtre 2 : 620 (nm)

Eğri-Çizim Metodu Tipi: 4PR



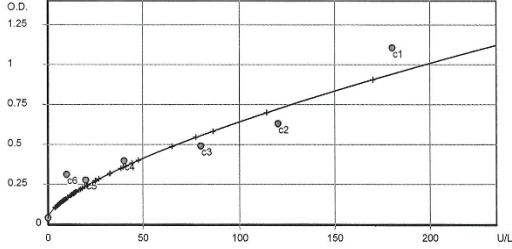
$r^2 = 0.9763$

Kalibratörler	O.D.	Ortalama CV(%)	ng/L	Kalite Kontrol
C1 (180 U/L)	1.353	1.353	- 180	>0
C2 (120 U/L)	0.826	0.826	- 120	>0
C3 (80 U/L)	0.583	0.583	- 80	>0
C4 (40 U/L)	0.368	0.368	- 40	>0
C5 (20 U/L)	0.279	0.279	- 20	>0
C6 (10 U/L)	0.167	0.167	- 10	>0
C7(0)	0.071	0.071	- 0	>0

### 1. Seri kalibratör aralıkları

Filtre 1 : 450 (nm), Filtre 2 : 620 (nm)

Eğri-Çizim Metodu Tipi: 4PR



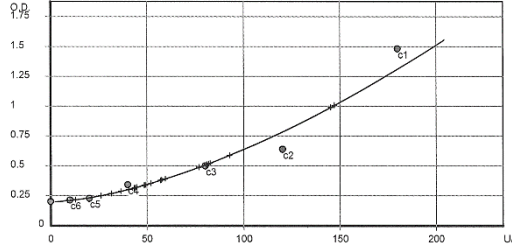
$r^2 = 0.9099$

Kalibratörler	O.D.	Ortalama CV(%)	ng/L	Kalite Kontrol
O1 (180 U/L)	1.107	1.107	- 180	>0
O2 (120 U/L)	0.631	0.631	- 120	>0
O3 (80 U/L)	0.492	0.492	- 80	>0
O4 (40 U/L)	0.399	0.399	- 40	>0
O5 (20 U/L)	0.278	0.278	- 20	>0
O6 (10 U/L)	0.313	0.313	- 10	>0
O7(0)	0.04	0.04	- 0	>0

### 2. Seri kalibratör aralıkları

Filtre 1 : 450 (nm), Filtre 2 : 620 (nm)

Eğri-Çizim Metodu Tipi: 4PR



$r^2 = 0.9729$

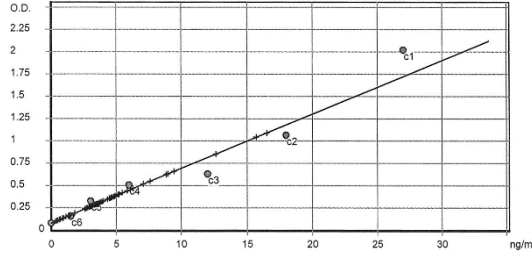
Kalibratörler	O.D.	Ortalama CV(%)	ng/L	Kalite Kontrol
O1 (180 U/L)	1.483	1.483	- 180	>0
O2 (120 U/L)	0.639	0.639	- 120	>0
O3 (80 U/L)	0.499	0.499	- 80	>0
O4 (40 U/L)	0.343	0.343	- 40	>0
O5 (20 U/L)	0.228	0.228	- 20	>0
O6 (10 U/L)	0.214	0.214	- 10	>0
O7(0)	0.199	0.199	- 0	>0

### 3. Seri kalibratör aralıkları

### Grafi 3: Çalışmamızdaki Cys C'nin Standart Eğrisi ve Ortalama Değerler

Filtre 1 : 450 (nm), Filtre 2 : 620 (nm)

Eğri-Çizim Metodu Tipi: 4PR



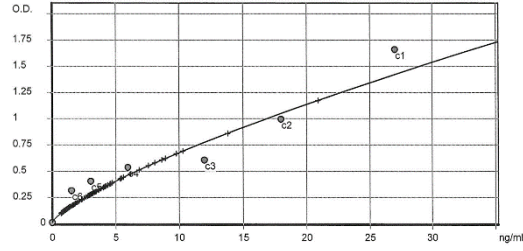
$r^2 = 0.9542$

Kalibratörler	O.D.	Ortalama CV(%)	ng/L	Kalite Kontrol
C1 (27 ng/mL)	2.021	2.021	- 27	>0
02 (18 ng/mL)	1.066	1.066	- 18	>0
03 (12 ng/mL)	0.632	0.632	- 12	>0
C4 (6 ng/mL)	0.509	0.509	- 6	>0
C5 (3 ng/mL)	0.329	0.329	- 3	>0
C6 (1.5 ng/mL)	0.157	0.157	- 1.5	>0
C7(0)	0.08	0.08	- 0	>0

#### 1. Seri kalibratör aralıkları

Filtre 1 : 450 (nm), Filtre 2 : 620 (nm)

Eğri-Çizim Metodu Tipi: 4PR



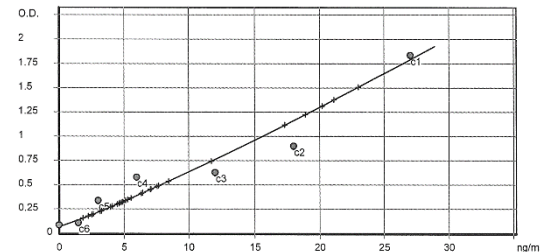
$r^2 = 0.935$

Kalibratörler	O.D.	Ortalama CV(%)	ng/L	Kalite Kontrol
01 (27 ng/mL)	1.661	1.661	- 27	>0
02 (18 ng/mL)	0.996	0.996	- 18	>0
03 (12 ng/mL)	0.609	0.609	- 12	>0
04 (6 ng/mL)	0.539	0.539	- 6	>0
05 (3 ng/mL)	0.405	0.405	- 3	>0
06 (1.5 ng/mL)	0.316	0.316	- 1.5	>0
07(0)	0.014	0.014	- 0	>0

#### 2. Seri kalibratör aralıkları

Filtre 1 : 450 (nm), Filtre 2 : 620 (nm)

Eğri-Çizim Metodu Tipi: 4PR



$r^2 = 0.9419$

Kalibratörler	O.D.	Ortalama CV(%)	ng/L	Kalite Kontrol
01 (27 ng/mL)	1.837	1.837	- 27	>0
02 (18 ng/mL)	0.9	0.9	- 18	>0
03 (12 ng/mL)	0.629	0.629	- 12	>0
04 (6 ng/mL)	0.58	0.58	- 6	>0
05 (3 ng/mL)	0.339	0.339	- 3	>0
06 (1.5 ng/mL)	0.11	0.11	- 1.5	>0
07(0)	0.087	0.087	- 0	>0

#### 3. Seri kalibratör aralıkları

### **3.6. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü (HRV)**

Çalışmaya alınacak kişiler, kan tetkiki çalışıldığı gün, bir saatlik ritim holter cihazı takılması için Kardiyoloji Anabilim dalı holter polikliniğine yönlendirildi ve çalışma için ayrılan Risingmed LCD Holter Recorder marka cihaz kişiye takılıp, veriler Risingmed ECGLAB premier Holter veri sistemine aktarıldı. Kişilere cihazın yirmidört saat yerine bir saat takılma nedeni, çalışmaya alınması hedeflenen kişi sayısının çokluğu ve çalışmaya katılacak kişilerin 24 saat boyunca cihazı takıp, ertesi gün cihazı teslim etme fikrine olumsuz bakma ihtimaliydi.

Holter cihazı ile değerlendirme yapılması için öncelikle kişilere cihaz hakkında bilgi verildi. Sonuca etki edebileceği düşünülen çay, kahve, alkol işlemden yaklaşık 8 saat önce kesildi. Hastalar polikliniğe varınca; 10 dk lık bir dinlenme periyodundan sonra 5 göğüs derivasyonu olan cihaz kişilere takıldı ve cihaz takıldıktan 1 saat sonra polikliniğe gelmeleri söylendi. Bu süreçte kişi aktivitelerine devam etti. Cihazın takılma saati ve cihazın çıkarılma saati de kayıt altına alındı. Elde edilen veriler Kardiyoloji Anabilim dalında görevli bir hekim tarafından değerlendirildi ve veriler SPSS veri sistemine yüklendi.

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22,0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov –Simirnov) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, varyans analizi, Tukey Testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Mann-Whitney U testi ve Kruskall-Wallis testi, değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için korelasyon analizi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler ve Kan Basınçlarının Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan kişilerden diyabetes mellitus ve başka herhangi bir kronik hastalığı olmayan ‘sağlıklı kişiler’; Grup 1 olarak belirlendi. Diyabetes mellitus tanısı olan hastalar 24 saatlik idrarda albüminüri düzeylerine göre; albüminüri değeri 0-29 arasında olanlar (normoalbuminüri) grup 2, 30-300 arasında olanlar (mikroalbuminüri) grup 3, 300 ün üzerinde değeri olanlar ise (makroalbuminüri) grup 4 olarak belirlendi. Grup 1; 16 kadın, 20 erkek olmak üzere toplam 36 kişiden oluşurken; Grup 2, 14 kadın, 11 erkek toplam 25 kişi; Grup 3, 36 kadın, 20 erkek toplam 56 kişi; Grup 4 ise 17 kadın, 24 erkek toplam 41 kişiden oluştu. Cinsiyet açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 5: Gruplar Arası Demografik Veriler ve Kan Basınçlarının Karşılaştırılması**

Değişkenler	Sağlıklı Grup 1 (n:36) (Ort ± SD)	Normoalbuminüri Grup 2 (n:25) (Ort ± SD)	Mikroalbuminüri Grup 3 (n:56) (Ort ± SD)	Makroalbuminüri Grup 4 (n:41) (Ort ± SD)	p değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	16/20	14/11	36/20	17/24	0,103
Yaş	56,33±8,03	55,22±10,26	58,07±7,00	59,19±6,93	0,155
DM süresi (yıl)	-	11,69±7,74	14,78±8,71	15,97±7,30	0,144
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116,41±11,72	134,61±20,17	137,98±17,70	143,90±23,61	<b>0,001*</b>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72,75±8,37	78,39±9,04	80,56±10,30	80,18±12,27	<b>0,006*</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,26±3,49	30,36±7,08	32,05±6,85	31,69±7,26	<b>0,001*</b>
Sigara içiciliği(aktif)	12(%38,7)	3(%15)	8(%16)	2(%5,9)	<b>0,004*</b>

\* $p < 0,05$  ÖNEMLİ Ort:Ortalama, SD:Standart Sapma, DM:Diyabetes Mellitus, BMI: vücut kitle indeksi

Olguların demografik verileri herhangi bir grup ayırımı yapılmadan incelendiğinde;

Grup 1’de yaş ortalaması 56,33±8,03, vücut kitle indexi ortalaması (BMI) 26,26±3,49 iken; grup’2 de yaş ortalaması 55,22±10,26, BMI ortalaması 30,36±7,08, grup 3’de yaş ortalaması 58,07±7,00, BMI ortalaması 32,05±6,85, grup 4’de ise yaş ortalaması 59,19±6,93, BMI ortalaması 31,69±7,26 olarak bulundu. Yaş için gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p > 0,05$ ), BMI’ye göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p < 0,05$ ). Gruplar ikiye olarak karşılaştırıldığında sağlıklı grup ile diğer üç grup arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Sağlıklı grubun ortalama BMI değeri DM tanılı diğer üç grubun

ortalama değerlerinden daha dūřuktu. DM tanısı olan grup 2, grup 3 ve grup 4'ün kendi aralarındaki değerlendirilmelerinde anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

Sistolik kan basınçları (SKB) ortalamaları grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4 de sırasıyla řu şekildedir.  $116,41 \pm 11,72$  mmHg,  $134,61 \pm 20,17$  mmHg,  $137,98 \pm 17,70$  mmHg,  $143,90 \pm 23,61$  mmHg . Gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p < 0,05$ ). Gruplar ikişerli karşılaştırıldığında ise sağlıklı grup ile diğer üç grup arasındaki fark önemli bulundu ( $p < 0,05$ ) . Sağlıklı grubun ortalama SKB değeri, diğer üç grubun ortalama SKB değerinden dūřuktu. Diyabetes mellitus tanılı gruplar kendi aralarında değerlendirildiklerinde ise; grup 2 ile grup 4; grup 3 ile grup 4 arasında fark önemli bulundu. ( $p < 0,05$ ) Grup 2'nin ortalama SKB değeri grup 3'den, grup 3'ün ortalama SKB değeri ise grup 4'den daha dūřuktu. Grup 2 ile grup 3 arasındaki fark önemli bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Diyastolik kan basınçları (DKB) ortalamaları grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4 de sırasıyla řu şekildedir:  $72,75 \pm 8,37$  mmHg,  $78,39 \pm 9,04$  mmHg,  $80,56 \pm 10,30$  mmHg,  $80,18 \pm 12,27$  mmHg. Gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p < 0,05$ ). Gruplar ikişerli karşılaştırıldığında grup 1 ile diğer üç grup arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Sağlıklı grubun ortalama DKB ortalama değeri diğer üç gruptan daha dūřuktu. DM tanısı olan grup 2, grup 3, grup 4 ün kendi aralarında fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

Diyabetes mellitus tanısı olan grup 2, grup 3 ve grup 4 de ortalama diyabetes mellitus tanı süreleri ise sırasıyla şu şekilde bulunmuştur.  $11,69 \pm 7,74$  yıl,  $14,78 \pm 8,71$  yıl,  $15,97 \pm 7,30$  yıl. Gruplar arasında diyabetes mellitus süreleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

Aktif sigara içiciliği; grup 1 'de  $12(\%38,7)$ , grup'2 de  $3(\%15)$ , grup 3'de  $8(\%16)$ , grup 4 'de  $2(\%5,9)$  kişi olarak tespit edildi. Tüm gruplar arası aktif sigara içiciliği açısından fark anlamlıydı ( $p < 0,05$ ).

#### **4.2. Gruplar Arası Biyokimyasal Bulguların ve Enflamasyon Belirteçlerinin Karşılaştırılması**

A) Böbrek işlevlerine ilişkin parametreler karşılaştırıldığında;

Gruplar arasında BUN, Kreatin, GFR, ALP değerleri karşılaştırıldığında; dört grup arasındaki farklılık önemli bulundu ( $p < 0,05$ ). BUN, eGFR açısından grup 1, grup 3 ve grup 4'ün kendi aralarındaki fark anlamlı iken ( $p < 0,05$ ); grup 2 nin sadece grup

4 ile olan farkı anlamlıydı (p <0,05). Grup 1’den grup 4’ e doğru BUN değeri artma eğilimindeyken eGFR değeri ise düşme eğilimindeydi.

Kreatin açısından grup 1, grup 2 ve grup 3 ün kendi aralarındaki fark önemsiz iken (p >0,05), grup 4’ün; grup 1, grup 2, grup 3 ile olan farkı anlamlıydı (p <0,05) ve grup 1 den grup 4 e doğru gittikçe kreatin değerleri artma eğilimindeydi.

ALP açısından; grup 1 ile grup 3, grup 4 arasındaki fark önemliydi (p <0,05). Grup 1’deki ortalama ALP değeri grup 3 ve 4’den düşüktü.

Kalsiyum değerleri yönünden dört grup arasındaki fark önemsiz olarak bulundu (p>0,05). Fosfor düzeyleri açısından değerlendirildiklerinde ise; grup 1 ile grup 3, grup 4 arasındaki fark; grup 2 ile grup 3, grup 4 arasındaki fark anlamlı iken (p <0,05) grup 1 ile grup 2 arasındaki fark anlamsızdı (p>0,05). Grup 1 ve grup 2’deki ortalama fosfor değerleri grup 3 ve grup 4’den daha düşüktü.

Protein/Kreatin (Prt/Kreat) açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulundu (p < 0,05). Gruplar arası değerlendirildiğinde ise grup 3 ile grup 4 arasındaki fark anlamlıydı (p <0,05). Grup 3’deki ortalama Prt/Kreat değeri grup 4’den daha düşüktü.

**Tablo 6: Gruplar Arası Biyokimyasal Testlerin ve Enflamasyon Belirteçlerinin Karşılaştırılması**

Değişkenler	Sağlıklı Grup 1 (Ort ± SD)	Normoalbuminüri Grup 2 (Ort ± SD)	Mikroalbuminüri Grup 3 (Ort ± SD)	Makroalbuminüri Grup 4 (Ort ± SD)	P değeri
BUN (mg/dL)	12,40 ± 3,57	17,58 ± 9,31	25,64 ± 18,17	35,97 ± 19,65	<0,001*
Kreatin (mg/dL)	0,79 ± 0,15	0,89 ± 0,57	1,27 ± 1,03	2,08 ± 1,33	<0,001*
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	96,90 ± 7,20	84,43 ± 20,75	70,97 ± 28,43	43,64 ± 28,01	<0,001*
TG (mg/dL)	141,18 ± 90,59	167,56 ± 68,98	190,28 ± 86,15	226,79 ± 123,296	0,002*
CHO (mg/dL)	182,27 ± 30,90	195,96 ± 58,33	190,97 ± 44,82	194,03 ± 58,21	0,706
LDL (mg/dL)	119,94 ± 34,25	126,00 ± 52,62	115,05 ± 36,79	118,91 ± 50,90	0,741
HDL (mg/dL)	45,76 ± 15,05	45,37 ± 11,94	39,14 ± 11,30	35,34 ± 10,05	0,001*
ALP (U/L)	66,22 ± 20,56	84,76 ± 20,84	95,20 ± 33,96	92,68 ± 40,61	<0,001*
Fosfor (mg/dL)	3,15 ± 0,51	3,14 ± 0,82	3,43 ± 0,68	4,22 ± 1,61	<0,001*
Kalsiyum (mg/dL)	9,03 ± 1,45	9,27 ± 0,44	9,24 ± 0,57	9,02 ± 0,65	0,413
D vitamini (ng/ml)	20,61 ± 12,05	22,95 ± 11,44	18,76 ± 9,44	12,31 ± 8,79	0,001*
PTH (pg/ml)	44,08 ± 14,24	51,00 ± 45,67	74,87 ± 84,17	118,18 ± 118,98	0,012*
AKŞ (mg/dL)	92,29 ± 10,05	175,56 ± 68,50	191,49 ± 66,47	165,57 ± 64,00	<0,001*
TKŞ (mg/dL)	102,26 ± 18,32	273,08 ± 101,04	281,36 ± 89,52	244,59 ± 89,95	<0,001*
HbA1c (%)	5,32 ± 0,40	9,68 ± 2,27	9,53 ± 2,41	9,22 ± 1,93	<0,001*
CRP (mg/L)	5,33 ± 6,86	14,08 ± 17,82	17,18 ± 23,52	25,36 ± 44,93	0,026*
Prt/kreat	0,14 ± 0,08	1,42 ± 4,71	1,07 ± 1,37	3,71 ± 2,59	0,001*

\*p<0.05 ÖNEMLİ Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, TG: Trigliserit, CHO: Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HD: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, CRP: C Reaktif Protein, PTH: Paratiroid Hormon, Prt : Protein



### **B) Diyabet Tanı/ Takip Parametleri Karşılaştırıldığında;**

AKŞ VE TKŞ açısından grupların karşılaştırılmasında fark anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Grup 1 ile grup 2, grup 3, grup 4 arasındaki fark anlamlı iken ( $p < 0,05$ ); grup 2, grup 3 ve grup 4 ün kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında fark anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Grup 1'in ortalama AKŞ ve TKŞ değerleri diğer gruplardan daha düşüktü.

HbA1c açısından ise grup 1 ile grup 2, grup 3, grup 4 arasındaki farklılık önemli olarak tespit edilirken ( $p < 0,05$ ); grup 2, grup 3 ve grup 4 ün kendi aralarındaki değerlendirilmelerinde HbA1c yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). Ayrıca Grup 1 deki HbA1c ortalamala değeri diğer gruplardan daha düşüktü.

### **C) Lipid Parametreleri Karşılaştırıldığında**

TG, CHO, LDL açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

HDL açısından gruplar değerlendirildiğinde; grup 1 ile grup 3, grup 4 arasında; grup 2 ile grup 3, grup 4 arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Fakat HDL yönünden; grup1 ile grup 2, grup3 ile grup 4 arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Grup 1 ve grup 2 ortalama HDL değerleri grup 3 ve grup 4 ortalama HDL değerlerinden daha yüksekti.

### **D) Hormonal Parametreler Karşılaştırıldığında**

D vitamini, PTH açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,05$ ). D vitamini açısından grup 4 ile grup 1, grup 2, grup 3 arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0,05$ ) ve grup 4'deki ortalama D vitamini değeri diğer gruplara göre daha düşüktü.

PTH için sadece grup 1 ve grup 4 arasındaki karşılaştırmada fark anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

Grup 1 'in ortalama PTH değeri grup 4'e göre daha düşüktü.

### **E) İnflamasyona İlişkin Belirteçler Karşılaştırıldığında**

CRP açısından gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p < 0,05$ ). Grup1 ile diğer gruplar arası; grup 2 ile grup 4 arası, grup 3 ile grup 4 arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Grup 2 ile grup 3 arasındaki fark önemli bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Grup 1'den grup 4'e doğru ortalama CRP değerleri artma eğilimindeydi.

### 4.3. Gruplar Arası FGF23, s-Klotho ve Cys C'nin Karşılaştırılması

FGF23 ortalama değerleri; grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4'de sırasıyla şu şekilde bulundu. 40,95±36,00 ng/L, 13,01±9,25 ng/L, 17,86±14,17 ng/L, 16,44±15,59 ng/L. Cystatin C'nin bulunan ortalama değerleri ise; grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4'de sırasıyla şu şekildeydi: 8,34±7,42 ng/ml, 1,86±1,56 ng/ml, 3,14±2,53 ng/ml, 3,59±2,94 ng/ml. Serum soluble klotho ortalama değerleri; grup 1 de 39,92±36,80 U/L, grup 2'de 9,41±9,61U/L, grup 3'de 15,65±20,19U/L, grup 4'de 15,65±20,48U/L olarak bulundu.

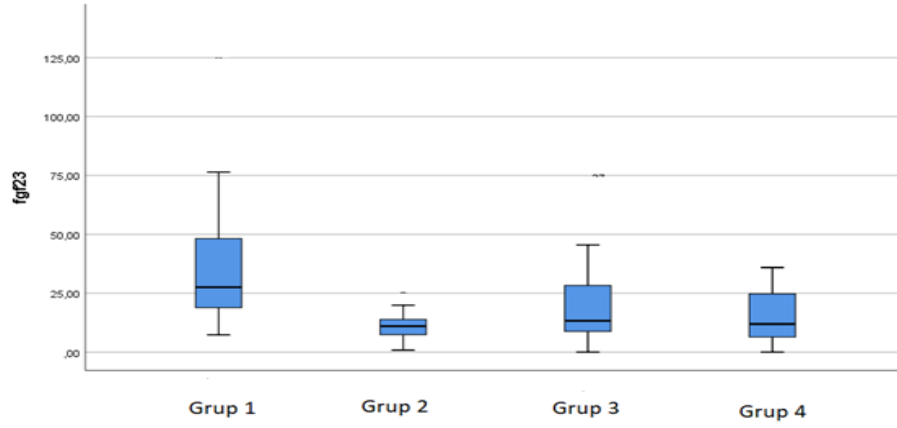
**Tablo 7: Gruplar Arası FGF23, s-Klotho ve Cys C Karşılaştırması**

Değişkenler	Sağlıklı Grup 1 (Ort ± SD)	Normoalbuminüri Grup 2 (Ort ± SD)	Mikroalbuminüri Grup 3 (Ort ± SD)	Makroalbuminüri Grup 4 (Ort ± SD)	p değeri
Fgf 23 (ng/L)	40,95±36,00	13,01±9,25	17,86±14,17	16,44±15,59	<0,001*
Cystatin C (ng/ml)	8,34±7,42	1,86±1,56	3,14±2,53	3,59±2,94	<0,001*
Serum soluble klotho (U/L)	39,92±36,80	9,41±9,61	15,65±20,19	15,65±20,48	<0,001*

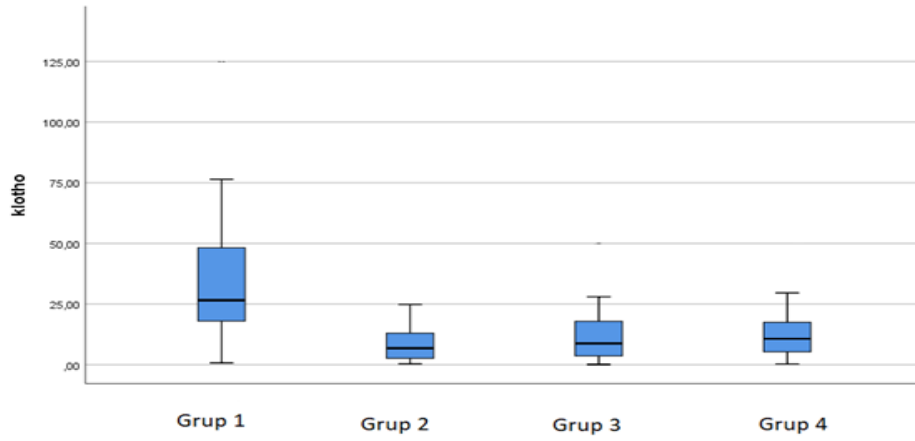
\*p<0.05 ÖNEMLİ

Bireyler FGF23, s-Klotho ve Cys C açısından değerlendirildiklerinde ise grup 1 ile grup 2, grup 3, grup 4 arasında anlamlı bir farklılık saptanırken (p <0,05); grup 2, grup 3 ve grup 4'ün kendi aralarındaki değerlendirilmelerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Üç belirteç (FGF23, serum soluble klotho ve Cystatin C) açısından da Grup 1 'deki ortalama değerler, diğer gruplara göre daha yüksek bulundu.

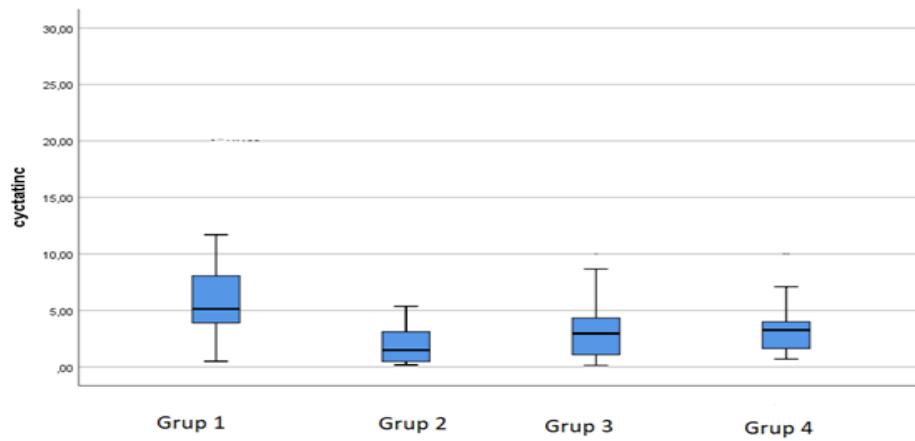
**Grafi 4: Gruplardaki FGF23 Ortalama Değerlerinin Gösterimi**



**Grafi 5: Gruplardaki s-Klotho Ortalama Değerlerinin Gösterimi**



**Grafi 6: Gruplardaki Cys C Ortalama Değerlerinin Gösterimi**



#### 4.4. Sağlıklı ve DM Tanılı Bireylerde; FGF23, Cys C ve s-Klotho Değerlerinin, Bazı Parametreler ile Korelasyonu

**Tablo 8: Sağlıklı ve DM Tanılı Kişilerde FGF23, s-Klotho, Cys C Değerleri ile Bazı Parametrelerin Korelasyonu**

Değişkenler	Fgf23		Cycstatin C		s-Klotho	
	Sağlıklı n:36	Dm n:122	Sağlıklı n:36	Dm n:122	Sağlıklı n:36	Dm n:122
Hba1c(%)	r: 0,341 p: 0,120	r: 0,076 p: 0,408	r: 0,239 p: 0,297	r: -0,072 p: 0,433	r: 0,310 p: 0,161	r: 0,026 p: 0,781
Hdl(mg/dl)	r: -0,221 p: 0,209	r: -0,198* p: 0,033	r: -0,230 p: 0,198	r: -0,243* p: 0,009	r: -0,234 p: 0,182	r: -0,167 p: 0,073
Kolest(mg/dl)	r: 0,135 p: 0,447	r: -0,043 p: 0,647	r: 0,129 p: 0,473	r: -0,073 p: 0,435	r: 0,107 p: 0,549	r: -0,019 p: 0,840
Ldl(mg/dl)	r: 0,172 p: 0,324	r: -0,580 p: 0,528	r: 0,149 p: 0,401	r: -0,035 p: 0,704	r: 0,165 p: 0,343	r: -0,024 p: 0,793
TG(mg/dl)	r: 0,400* p: 0,019	r: 0,006 p: 0,946	r: 0,390* p: 0,025	r: -0,099 p: 0,282	r: 0,395* p: 0,021	r: -0,091 p: 0,324
PTH(pg/ml)	r: -0,334 p: 0,151	r: 0,240* p: 0,019	r: -0,354 p: 0,126	r: 0,239* p: 0,021	r: -0,381 p: 0,097	r: 0,234* p: 0,022
D vit(ng/ml)	r: -0,079 p: 0,651	r: -0,279* p: 0,003	r: -0,097 p: 0,585	r: -0,332* p: 0,001	r: -0,132 p: 0,450	r: -0,275* p: 0,004
Ca(mg/dl)	r: 0,031 p: 0,859	r: -0,109 p: 0,229	r: 0,081 p: 0,645	r: -0,112 p: 0,218	r: 0,015 p: 0,933	r: -0,204 p: 0,023
Fosfor(mg/dl)	r: 0,196 p: 0,308	r: 0,079 p: 0,393	r: 0,063 p: 0,748	r: 0,093 p: 0,319	r: 0,182 p: 0,346	r: 0,110 p: 0,236
Bun(mg/dl)	r: -0,107 p: 0,530	r: 0,225* p: 0,012	r: -0,111 p: 0,518	r: 0,260* p: 0,004	r: -0,161 p: 0,342	r: 0,165 p: 0,068
Gfr (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	r: 0,217 p: 0,197	r: -0,181* p: 0,044	r: 0,113 p: 0,511	r: -0,237* p: 0,008	r: 0,239 p: 0,155	r: -0,190* p: 0,034
Kreat(mg/dl)	r: -0,025 p: 0,884	r: 0,151 p: 0,094	r: 0,200 p: 0,243	r: 0,205* p: 0,023	r: -0,043 p: 0,801	r: 0,126 p: 0,163
Crp (mg/L)	r: -0,004 p: 0,984	r: -0,010 p: 0,915	r: -0,093 p: 0,597	r: -0,055 p: 0,558	r: -0,003 p: 0,987	r: -0,020 p: 0,831
Fgf23(ng/L)			r: 0,760* p: 0,001	r: 0,646* p: 0,001	r: 0,989* p: 0,001	r: 0,801* p: 0,001
s-Klotho(U/L)	r: 0,989* p: <0,001	r: 0,801* p: 0,001	r: 0,767* p: <0,001	r: 0,768* p: 0,001		
Cys C(ng/ml)	r: 0,760* p: 0,001	r: 0,646* p: 0,001			r: 0,767* p: 0,001	r: 0,768* p: 0,001

FGF23'ün sağlıklı ve hasta gruplarda bazı parametrelere göre korelasyonları incelendiğinde kontrol grubundaki FGF23 ile s-Klotho ( r: 0,989\*, p <0,001), Cys C ( r: 0,760\*, p: 0,001) ve TG ( r: 0,400\*, p: 0,019) arasında pozitif yönlü; DM tanısı olan grupta ise FGF23 ile PTH ( r: 0,240\*,p: 0,019), BUN (r: 0,225\*,p: 0,012), s-Klotho (r: 0,801\*,p: 0,001), Cystatin C ( r: 0,646\*,p: 0,001) ile pozitif yönlü; GFR (r: -0,181\*,p: 0,044) , HDL (r: -0,198\*, p: 0,033) ve D vitamini (r: -0,279\*,p: 0,003) arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişki katsayıları saptandı. FGF 23' ün hem sağlıklı

hem DM tanılı bireylerde; HbA1c, LDL, CHO, kalsiyum, fosfor, kreatin, CRP ile korelasyonu saptanmadı.

Cystatin C'nin sağlıklı ve hasta gruplarda, bazı parametrelere göre korelasyonları incelendiğinde; sağlıklı grupta TG ( r: 0,390\*,p: 0,025), FGF23 (r: 0,760\*, p <0,001) ve s-Klotho (r: 0,767\*\*,p <0,001) ile pozitif yönlü; DM'li grupta ise PTH (r: 0,239\*,p: 0,021), BUN (r: 0,260\*,p: 0,004), kreatin (r: 0,205\*,p: 0,023), FGF23 (r: 0,646\*,p: 0,001), s-Klotho (r: 0,768\*,p: 0,001) ile pozitif yönlü; HDL (r: -0,243\*,p: 0,009) , D vitamini (r: -0,332\*,p: 0,001) ve eGFR( r: -0,237\*,p: 0,008) ile negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Cystatin C'nin hem sağlıklı hem de DM tanılı kişilerde HbA1c, CHO, LDL, kalsiyum, fosfor, CRP ile anlamlı bir korelasyonu saptanmadı.

s-KLotho'nun; sağlıklı kişilerde TG (r: 0,395\*,p: 0,021), FGF23 (r: 0,989\*\*,p: 0,001), Cystatin C (r: 0,767\*,p: 0,001) ile pozitif yönlü; DM tanılı kişilerde ise; PTH (r: 0,234\*,p: 0,022), FGF23 (r: 0,801\*,p: 0,001), Cystatin C (r: 0,768\*,p: 0,001) ile pozitif yönlü, D vitamini (r: -0,275\*,p: 0,004), GFR( r: -0,190\*, p: 0,034) ile negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. s-Klotho'nun hem sağlıklı hem de DM tanısı olan grupta HbA1c, CHO, LDL, kalsiyum, fosfor, BUN, kreatin, CRP ile önemli bir korelasyonu saptanmadı.

#### **4.5. DM Tanılı Hastalarda İlaç Kullanımının FGF23, s-Klotho ve Cys C Değerleri Üzerine Etkileri**

DM tanısı olup; Tablo 10 da belirtilen ilaçların (ACEi, ARB, OAD, insülin, statin, N-asetil-sistein, Klopidoğrel,  $\beta$  blokör, PPI, diüretik) kullanılıp-kullanılmaması durumuna göre FGF23, s-Klotho, Cys C düzeylerindeki değişiklikler gösterildi.

**Tablo 9: DM Tanılı Hastaların Kullandığı İlaçların FGF23, s-Klotho ve Cys C Üzerine Etkileri**

İlaç İsimleri	FGF23			s-Klotho			Cystatin C		
	İlaç +	İlaç -	p değeri	İlaç +	İlaç -	P değeri	İlaç +	İlaç -	P değeri
ACEi	16,99±15,42 (n=22)	16,00±12,71 (n=99)	0,750	14,35±24,59 (n=22)	13,71±15,87 (n=99)	0,878	2,99±2,93 (n=22)	2,98±2,47 (n=99)	0,992
ARB	13,62±12,19 (n=67)	19,37±13,91 (n=53)	0,018*	16,44±17,38 (n=53)	11,25±17,29 (n=67)	0,106	3,49±2,64 (n=53)	2,47±2,26 (n=67)	0,025*
OAD	14,69±12,18 (n=70)	17,93±14,45 (n=51)	0,185	12,10±16,71 (n=70)	15,41±18,26 (n=51)	0,302	2,43±1,94 (n=70)	3,57±2,94 (n=51)	0,012*
İnsülin	16,73±14,00 (n=107)	14,78±12,95 (n=16)	0,602	15,20±19,58 (n=107)	8,75±9,62 (n=16)	0,199	3,17±2,65 (n=107)	1,97±1,53 (n=16)	0,081
Statin	14,57±10,33 (n=34)	16,89±14,21 (n=86)	0,389	10,74±11,51 (n=34)	15,18±19,52 (n=86)	0,217	2,35±1,62 (n=34)	3,25±2,79 (n=86)	0,083
β blokör	21,97±14,68 (n=40)	13,32±11,43 (n=81)	0,001*	21,06±20,88 (n=40)	10,25±14,68 (n=81)	0,001*	4,07±3,16 (n=40)	2,44±1,99 (n=81)	0,001*
PPI	18,76±14,89 (n=80)	12,43±10,57 (n=42)	0,016*	16,95±21,78 (n=80)	9,58±9,34 (n=42)	0,039*	3,47±2,82 (n=80)	2,18±1,77 (n=42)	0,009*
Diüretik	18,61±15,38 (n=54)	14,22±10,82 (n=67)	0,069	16,74±22,41 (n=54)	11,48±12,27 (n=67)	0,104	3,66±3,03 (n=54)	2,43±1,92 (n=67)	0,008*

\*p<0.05 ÖNEMLİ İlaç +: ilaç kullanıyor, İlaç -: İlaç kullanmıyor

ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, PPI: Proton Pompa İnhibitörü,

FGF-23: Fibroblast Growth Factor, s-Klotho: Soluble Klotho

ACEi, insülin, statin ilaçlarını kullanan ve kullanmayan diyabetik hastalarda FGF23, s-Klotho, Cys C düzeyleri arasında fark bulunamadı (p >0,05).

β blokör, PPI ilaçlarını kullanan kişiler ile kullanmayan kişilerin FGF23, s-Klotho, Cys C düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulundu (p <0,05). Bu ilaçları kullananlarda FGF23, s-Klotho, Cys C ortalama değerleri daha yüksekti. Diüretik ve OAD kullanımı ile FGF23, s-Klotho ortalama değerleri arasında önemli fark bulunmazken (p >0,05), Cys C düzeyi açısından anlamlı farklılık bulundu (p <0,05). Diüretik kullananlarda Cys C ortalama değeri daha yüksek iken, OAD kullananlarda Cys C ortalama değeri daha düşüktü.

ARB kullanımı; FGF23 ve Cys C değerleri üzerinde anlamlı farklılık (p <0,05) yaratırken, s-Klotho değerleri üzerindeki etkisi anlamlı bulunmadı (p>0,05). İlacı kullananlarda FGF23 ortalama değeri daha düşük iken ve Cys C ortalama değerleri daha yüksekti.

#### 4.6. eGFR Değerine Göre Ayrılan Evrelerin ve Sağlıklı Bireylerin Bazı Parmetreler Yönünden Karşılaştırılması

The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülü (CKD-EPI) kullanılarak hasta ve sağlıklı tüm bireylerin değerleri hesaplandı. Hasta grup kendi

arasında aşağıda verilen değer aralıklarına göre gruplandırıldı ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldı.

**Tablo 10: CKD-EPI Formülü**

Cinsiyet	Serum Kreatinin	CKD-EPI Formülü
Kadın	≤0.7 mg/dL (≤62 µmol/L)	144 x (SCr/0.7) <sup>-0.329</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Kadın	>0.7 mg/dL (>62 µmol/L)	144 x (SCr/0.7) <sup>-1.209</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	≤0.9 mg/dL (≤80 µmol/L)	141 x (SCr/0.9) <sup>-0.411</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	>0.9 mg/dL (>80 µmol/L)	141 x (SCr/0.9) <sup>-1.209</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]

SCr: Serum kreatinin

**Evre 1** >90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Evre 2** 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Evre 3** 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Evre 4** 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Evre 5** 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> değer aralıklarına göre hastalar gruplandırıldı.

**Tablo 11: eGFR Değerine Göre Ayrılan Evrelerin ve Sağlıklı Bireylerin Bazı Parametreler Yönünden Karşılaştırılması**

Değişkenler	Evre 1 n: 32	Evre 2 n:15	Evre 3 n:42	Evre 4 n: 24	Evre 5 n: 9	Sağlıklı n: 36	p değeri
AKŞ(mg/dl)	181±76	185±58	182±77	166±54	188±73	93±11	<0,001*
Bun(mg/dl)	14,24±5,32	18,56±6,41	33,75±16,16	54,88±20,03	48±14,39	12,4±3,53	<0,001*
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	95,37±4,2	78,46±9,71	45,18±7,92	22,57±4,67	11,49±1,71	96,99±7,13	<0,001*
HbA1c(%)	10,01±2,16	9,67±2,44	9,38±1,78	7,83±1,83	10,04±2,34	5,35±0,41	<0,001*
D vit.(ng/ml)	20,88±10,99	21,13±9,66	13,96±10,46	11,58±7,33	14,16±8,18	20,21±12,12	0,008*
Kreatin	0,64±0,14	0,88±0,16	1,51±0,42	3,11±0,91	3,81±1,38	0,79±0,16	<0,001*
PTH(pg/ml)	37,95±14,89	41,21±20,07	75,75±36	183,01±126,54	219,56±169,54	46,39±17,27	<0,001*
TKŞ(mg/dl)	292±94	290±95	238±81	236±89	233±70	103±19	<0,001*
FGF 23(ng/L)	15,01±14	12,45±8,98	21,16±15,14	25,02±19,9	14,1±8,46	40,21±35,79	<0,001*
s-Klotho(U/L)	12,99±16,62	9,28±12,07	19,98±22,41	22,31±28,72	16,23±14,89	38,91±36,81	<0,001*
Cys C(ng/ml)	2,81±2,19	2,17±2,09	3,63±2,01	4,8±3,99	3,24±2,75	8,15±7,42	<0,001*

\*p<0.05 ÖNEMLİ

FGF-23, s-Klotho, Cystatin C, TKŞ, AKŞ, PTH, HbA1c, Bun, açısından evreler değerlendirildiğinde; farklılık anlamlı olarak tespit edildi ( $p < 0,05$ ) Evreler arası değerlendirildiğinde ise;

FGF 23 ve Cys C için sağlıklı grup ile evre 1,2,3,5 arasındaki fark anlamlı iken ( $p < 0,05$ ), sağlıklı grup ile evre 4 arasındaki fark anlamsız bulundu ayrıca diğer grupların kendi aralarındaki ikili değerlendirilmelerinde de anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Sağlıklı grubun ortalama FGF 23 ve Cys C değerleri diğer grup ortalamalarından daha yüksekti.

s-Klotho ortalama değerleri için sağlıklı grup ile evre 1,2, 3 arasında anlamlı fark var ( $p < 0,05$ ) iken sağlıklı grup ile evre 4, 5 arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Evre 1,2,3,4,5' in kendi aralarındaki değerlendirmelerinde de anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) Sağlıklı grubun ortalama s-Klotho değeri diğer grup ortalamalarından daha yüksekti.

TKŞ, AKŞ için sağlıklı grup ile evre 1,2,3,4,5 arasında anlamlı fark var iken ( $p < 0,05$ ) diğer evrelerin kendi arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Sağlıklı grubun ortalama AKŞ ve TKŞ değerleri diğer grup ortalamalarından daha düşüktü.

PTH, Bun ortalama değerleri için evre 5 ile evre 1,2,3, sağlıklı grup arasında anlamlı fark var iken ( $p < 0,05$ ); evre 5 ve evre 4 arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Evre 5'in ortalama PTH değeri evre 4'den yüksek iken, evre 4'ün ortalama değeri de diğer evre ortalamalarından ve sağlıklı gruptan yüksekti. BUN ortalama değeri evre 4'de en yüksek olarak bulundu. İkinci sırada evre 5'de yüksekti.

Kreatin açısından evre 5 ile tüm gruplar arasında anlamlı fark varken ( $p < 0,05$ ), sağlıklı grup ile evre 1,2 arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) Kreatin ortalama değerleri evre 1'den evre 5'e doğru artma eğilimindeydi. Sağlıklı grubun ortalama kreatin değeri evre 1'den büyük, diğer evrelerden küçük olarak bulundu.

HbA1c ortalama değerleri sağlıklı grup ile diğer tüm evreler arasında ve evre 2 ile evre 4 arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Sağlıklı grubun ortalama HbA1c değeri diğer gruplardan daha düşüktü.

EPI-GFR ortalama değerlerine bakıldığında ise sağlıklı grup ile evre 1 arasında anlamlı farklılık bulunmaz ( $p > 0,05$ ) iken diğer tüm evrelerin ikili karşılaştırılmalarında anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,05$ ). EPI-GFR ortalama değeri



evre 1'den evre 5'e doğru azalma eğilimindeydi. Sağlıklı grubun ortalama EPI-GFR değeri tüm evrelerin ortalama değerlerinden daha yüksek bulundu.

D vitamini ortalama değerinin sadece evre 2 ve evre 4 arasındaki farkı önemli bulundu ( $p < 0,05$ ). Evre 2 ortalama D vitamini değeri evre 4'den daha yüksekti.

#### **4.7. Cys C Değerine Göre Nefropati Tanısı Alan ve Almayan Grupların Bazı Parametreler Yönünden Farkları**

DM tanılı grupta Cys C, kestirim değeri bulunurken eğri altında kalan alanın büyüklüğü istatistiksel olarak önemli bulundu ve kestirim değeri 1,10 idi. Buna göre sensitivite % 61,5, spesifite % 16,5 olarak bulundu. DM+DN'si olan hastalarda eğri altında kalan alanın büyüklüğü istatistiksel anlamda önemli bulundu, buna göre Cystatin C kestirim değeri 2,70 olarak elde edildi ve bu değere ilişkin sensitive % 60,8 iken spesifite % 40,3 olarak bulundu.

Çalışmaya alınan kişiler Cys C değeri 2,7'nin üzerinde olan kişiler nefropatisi olan (pozitif prediktif), 2,7'nin altında olan kişiler ise nefropatisi olmayan (negatif prediktif) kişiler olarak değerlendirildi.

**Tablo 12: Cys C düzeyine Göre Nefropati Tanısı Alan ve Allmayan Grupların Karşılaştırılması**

Değişkenler	Nefropati + (Cystatin C > 2,7 ng/ml) (n= 95 )	Nefropati – (Cystatin C < 2,7 ng/ml) (n= 64 )	p değeri
FGF23(ng/L)	29,81±26,60	10,43±8,44	<0,001*
s-Klotho(U/L)	29,73±29,85	6,19±6,72	<0,001*
D vitamini(ng/ml)	16,62±10,26	20,78±10,21	0,019*
AKŞ(mg/dl)	153,28±68,52	174,75±70,18	0,057
ALP(U/L)	85,16±34,90	89,21±30,75	0,461
BUN(mg/dl)	25,73±20,11	20,38±11,45	0,056
Kalsiyum(mg/dl)	9,14±0,99	9,16±0,57	0,867
Epi-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	70,89±32,31	75,85±26,58	0,310
CRP(mg/L)	14,11±23,76	18,32±32,83	0,364
Fosfor(mg/dl)	3,55±0,94	3,51±1,21	0,811
HbA1c(%)	8,53±2,50	9,42±2,55	0,040*
HDL(mg/dl)	39,29±11,88	42,37±12,18	0,128
MTP	2168,93±2912,19	1001,02±1798,40	0,010*
CHO(mg/dl)	185,97±51,33	197,48±46,88	0,167
Kreatin(mg/dl)	1,42±1,11	1,07±0,88	0,042*
LDL(mg/dl)	118,43±46,51	119,98±36,92	0,826
PTH(pg/ml)	93,00±91,66	61,90±84,89	0,068
TKŞ(mg/dl)	217,54±109,49	253,22±103,53	0,047*
TG(mg/dl)	182,41±105,18	188,72±86,35	0,698
SKB[mmHg]	136,73±23,61	131,27±16,58	0,136
DKB[mmHg]	80,11±11,41	76,00±9,08	0,026*
DM yılı	14,85±8,30	14,04±8,03	0,614
Mikroalbümin	697,26±1314,13	312,85±614,90	0,042*
Yaş	53,61±10,40	56,53±9,33	0,072
BMI[kg/m <sup>2</sup> ]	29,53±6,23	31,63±7,33	0,077

Cystatin C düzeyine göre nefropatisi olan ve olmayan olarak gruplandırılan kişilerde;

AKŞ, ALP, BUN, Kalsiyum, Epi-GFR, CRP, Ferritin, Fosfor, HDL, CHO, LDL, PTH, TG, SKB, DM yılı, Yaş, BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p > 0,05).

FGF23, s-Klotho, MTP, kreatin, DKB, albüminüri düzeyleri arasında anlamlı fark vardı (p <0,05) ve parametrelerin ortalama değerleri nefropatinin pozitif olarak kabul edildiği grupta daha yüksek bulundu.

D vitamini, HbA1c açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunurken (p <0,05), nefropatinin negatif olduğu kabul edilen grupta parametrelerin ortalama değerleri daha düşüktü.

#### 4.8. Kalp Hızını Değerlendirmede Kullanılan HRV parametrelerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

HRV(Heart Rate Variability) açısından 4 grup karşılaştırıldığında; rMSSD, SDNN index, pNN50 değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p > 0,05$ ). SDNN, SDANN açısından 4 grup arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Gruplar arası değerlendirilme yapıldığında ise; SDNN için grup 1 ile grup 4 arasındaki fark önemli ( $p < 0,05$ ) iken grup 1 deki ortalama değeri grup 4 den daha yüksekti. SDANN açısından sadece grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). Grup 2'nin ortalama değeri grup 1 den daha yüksekti.

**Tablo 13: HRV parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması**

Değişkenler	Sağlıklı Grup 1	Normoalbuminüri Grup 2	Mikroalbuminüri Grup 3	Makroalbuminüri Grup 4	p değeri
SDNN (msn)	74,91±25,91	60,07±35,36	58,36±35,32	46,72±26,29	0,005*
rMSSD (msec)	40,32±29,23	38,84±29,92	52,34±50,88	43,69±35,01	0,383
SDNN index (msec)	57,17±21,55	57,53±52,14	50,60±37,25	49,03±54,18	0,765
SDANN (msec)	51,79±43,44	100,96±137,48	55,18±62,27	49,27±76,16	0,049*
pNN50(%)	8,02±13,37	6,42±12,37	11,90±19,78	13,15±19,10	0,350

\* $p < 0.05$  ÖNEMLİ

NN: Normal-normal kompleks, pNN50: Bütün R-R intervallerinin total sayısı, rMSSD: Ardışık farkların ortalama karekökü, SDANN: Ortalama N-N intervallerinin standart sapması, SDNN: Bütün R-R intervallerinin standart sapması

#### 4.9. DM+NP ve Sağlıklı Gruptaki FGF23, s-Klotho, Cys C Belirteçleri ile HRV Parametrelerinin Karşılaştırılması

DM+NP tanısı olan grupta HRV parametreleri ile FGF23, s-Klotho, Cys C düzeyi arasındaki ilişkiye baktığımızda; HRV parametrelerinin hem FGF23, hem s-Klotho hem de Cys C ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu gözlenmedi. Sağlıklı bireyler değerlendirildiğinde ise FGF23 ile SDNN, SDNN Idx arasında negatif yönlü korelasyon bulunurken; s-Klotho ile SDNN arasında negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Cys C'nin herhangi bir HRV parametresi ile korelasyonu bulunmazken; FGF23'ün SDNN, SDNN Idx, dışındaki parametreler ile, s-Klothonun ise SDNN dışındaki parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu saptanmadı.

**Tablo 14: DM+DN ve Sağlıklı Gruptaki FGF23, s-Klotho, Cys C Belirteçleri ile HRV Parametrelerinin Karşılaştırılması**

Değişkenler	DM+DN (n:97 )			SAĞLIKLI (n:36)		
	FGF23	s-Klotho	Cys C	FGF23	s-Klotho	Cys C
<b>SDNN</b>	r:0,065 p:0,535	r:-0,044 p:0,674	r:-0,020 p:0,847	r:-0,384* p:0,023	r:-0,347* p:0,041	r:-0,314 p:0,070
<b>r MSSD</b>	r:0,131 p:0,209	r:0,009 p:0,934	r:0,003 p:0,975	r:-0,134 p:0,444	r:-0,110 p:0,531	r:-0,130 p:0,464
<b>SDNN Idx</b>	r: <0,001 p:0,999	r:-0,108 p:0,301	r:-0,110 p:0,293	r:-0,342* p:0,044	r:-0,297 p:0,083	r:-0,247 p:0,159
<b>SDANN</b>	r:-0,176 p:0,092	r:-0,160 p:0,126	r:-0,119 p:0,255	r:-0,158 p:0,363	r:-0,143 p:0,414	r:-0,160 p:0,365
<b>PNN50</b>	r:0,143 p:0,173	r:0,111 p:0,289	r:0,075 p:0,476	r:-0,143 p:0,413	r:-0,111 p:0,525	r:-0,124 p:0,486

## 5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH) artan prevalansı ile dünya çapında bir halk sağlığı problemidir (125). Diyabetik nefropati (DN), kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Diyaliz hastalarının yaklaşık % 30 - % 35'inin etyolojisinde DN vardır (126).

Mogensen ve Christensen, mikroalbuminüri pozitif olan 14 diyabetik hastanın 12'sinde, 7-14 yıllık izlemde aşikar proteinürini ortaya çıkmasına rağmen, mikroalbuminüri negatif olan 29 hastada aşikar proteinüri oluşmadığını gözlemişler (127). Bu çalışma bize diyabetik nefropati evrelemesinin doğru yapılmasının ve erken evrede tespit, prognoz açısından önemli olduğunu göstermiştir. Bizler de diyabetik nefropati tanısında albuminüri düzeyinin yanı sıra Cys C parametresinin kullanılabilirliğini araştırırken, erken evrede DN tanısını tespit etmek için kullanılabilinecek belirteçler de bulmayı hedefledik.

Yapılan çalışmalarda "overnight" ve spot idrar örneklerinden gerçekleştirilen ölçümler de önemli oranda "false" negatif sonuçlar çıktığı gösterilmiştir (128, 129). Bu nedenle çalışmamızdaki albuminüri ölçümleri yirmidört saatlik idrar örneklerinden çalışılarak yapıldı.

Sağlıklı olan kişileri çalışmamızda grup 1 olarak tanımlarken, DM tanısı olan kişileri de 24 saatlik idrarda albuminüri düzeylerine göre 3 gruba ayırdık. Albuminüri düzeyi 0-29 mg/gün arasında olan (normoalbuminürik) hastaları grup 2, 30-300 mg/gün aralığında değerleri olan hastaları (mikroalbuminürik-erken nefropati) grup 3, 300 mg/günün üzerinde olan (makroalbuminürik-ileri nefropati) hastaları da grup 4 olarak tanımladık. Grup 1 tamamen sağlıklı kişilerden oluşurken, grup 2 DM tanısı olup nefropatisi olmayan, grup 3 ve grup 4 ise DM tanısının yanısıra erken(grup 3) evre-ileri(grup 4) evre nefropatisi olan kişilerden oluşturuldu.

Wu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; DM tanısı olan kişilerde spot idrarda mikroalbumin/kreatin düzeylerine göre kişileri normoalbuminüri (n:180), mikroalbuminüri (n:158) ve makroalbuminüri (n:124) olmak üzere 3'e ayırmışlar ve bu 3 grubu da sağlıklı (n:160) kişiler ile karşılaştırmışlardır. Yapılan çalışmada sağlıklı grup ile albuminüri düzeyine göre bölünmüş üç grup arasında (normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri) yaş, cinsiyet, kan basıncı (sistolik, diyastolik) açısından anlamlı bir fark tespit edilememişken, BMI ve TG için DM tanılı grup ile

sağlıklı grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. BMI ve TG açısından ortalama değerler sağlıklı grupta, diğer gruplara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri grupların kendi aralarındaki; diyabetes mellitus tanı süreleri karşılaştırılmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış. BUN ve HbA1c düzeyi ise her grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş. Sağlıklı grupta BUN ve HbA1c ortalama değerleri en düşük düzeyde iken, normoalbuminürikten makroalbuminürik gruba doğru artma eğiliminde olduğu bulunmuş. Kreatin ortalama değerleri ise sağlıklı ve normoalbuminürik grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmazken, diğer grupların ikili karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak farkı anlamlı bulunmuş. Makroalbuminik gruptaki ortalama kreatin değeri mikroalbuminürik gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş (130).

Utaş ve arkadaşlarının 150 DM tanılı hastayı; normoalbuminüri (n: 48), mikroalbuminüri (n: 61) ve makroalbuminüri (n: 41) olmak üzere üç gruba ayırmış, DM tanısı olmayıp esansiyel hipertansiyonu olan 20 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmada; diyabet süresinin nefropati gelişimini belirleyen faktörlerden birisi olduğunu tespit etmişler (131).

Bizim çalışmamızda gruplar arası yaş, cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından ise sağlıklı grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Ayrıca sağlıklı gruptaki ortalama değerler diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Diyabetes mellitus ortalama sürelerinde ise; grup 2'den grup 4'e doğru artış mevcut iken; grup 2, grup 3 ve grup 4 arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu da Wu ve arkadaşlarının sonucunu destekler iken; Utaş ve arkadaşlarının tezini desteklenmemekteydi.

Hem esansiyel hem de nefropati gelişimi ile ortaya çıkan hipertansiyonun tedavi edilmesinin, son dönem bubreğ yetersizliği oluşumunu yavaşlatmada çok büyük önemi vardır (132). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, çalışmamızdaki nefropati derecesi ilerledikçe sistolik kan basıncı değerlerinin artma eğiliminde olması bu bilgiyi destekler nitelikteydi.

Çalışmamızda gruplar arası BMI'yi değerlendirildiğinde; sağlıklı grup ile DM tanılı gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ve sağlıklı grup ortalama BMI değeri diğer grupların ortalama BMI değerlerinden daha düşüktü. Fakat DM tanılı gruplar

kendi aralarında değerlendirildiğinde grup 2, grup 3, grup 4 arasında fark bulunmadı. Bu açıdan Wu ve arkadaşları ile benzer sonuçlar elde ettiğimizi tespit ettik (130).

Sigara içen tip 2 diyabetlilerde, sigara içmeyenlere oranla mikroalbuminüri riski daha yüksektir ve ESRD (son dönem böbrek yetmezliği) görülme sıklığı iki kat fazladır (133, 134). Yapmış olduğumuz çalışmada DM tanılı gruplardaki aktif sigara içiciliğini yüzdelik oran olarak değerlendirdiğimizde, mikroalbuminürik grubun yüzde değeri, normoalbuminürik gruptan yüksek iken, makroalbuminürik grubun yüzde değeri diğer gruplardan düşük olarak bulundu. Çalışmamızda, literatürdeki çalışmalardaki gibi sigara içiciliği ile albuminüri düzeyi arasında korelasyon saptayamadık; çalışmamızdaki kişileri sadece aktif sigara içiciliği açısından sorgulamış olmamız, yakın zamanda sigara içmeyi bırakan kişileri gözardı etmemizden kaynaklanabileceği düşünüldü. Elde ettiğimiz bu sonuç da sigara içme öyküsünün ayrıntılı alınması gerektiğini göstermektedir.

Gliseminin iyi kontrolü albuminüri ilerlemesini azaltır. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ve DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmalarında glisemi kontrolü ile nefropatinin azaldığı gösterilmiş (133, 135). Wu ve arkadaşlarının çalışması bunu destekler iken bizim çalışmamızda böyle bir korelasyon saptanmadı. Literatür çalışması yapıldığında; HbA1c'nin diabetin uzun süreli kontrolü hakkında fikir verememesi ve güvenilirliğini sınırlandırdığını gösteren çalışmalarla karşılaşıldı (136, 131) Bu konuda uzun süreli ve periyodik HbA1c kontrollü çalışmaların gerçeğe daha yakın sonuç vereceği kanısındayız.

Kataoka ve arkadaşları diyabetik hastaları normoalbuminüri (n=26), mikroalbuminüri (n=25) ve makroalbuminüri (n=23) olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. Üç gruba karşılaştırdıklarında CHO, HDL, LDL, TG, HbA1c ve AKŞ düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptayamazken; serum kreatin ve eGFR değerlerinin normoalbuminüri ile makroalbuminüri grupları arasındaki farkını anlamlı bulmuşlar. Serum kreatininin ortalama değeri makroalbuminüri grupta yüksek iken, eGFR ortalama değeri mikroalbuminüri grupta yüksek bulunmuş (137).

Özkurt ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada, çalışmaya alınan kişiler 5 gruba bölünmüş; Sağlıklılar (n:12), nefrotik sendrom tanısı olanlar (n:10), DM+normoalbuminüri olanlar (n:10), DM +mikroalbuminüri olanlar (n:10), DM+ makroalbuminüri olanlar (n:10). HDL, BUN, Kreatin açısından gruplar arasındaki

fark önemsiz iken CHO, LDL, TG açısından ise istatistiksel olarak fark önemli bulunmuş. TG ortalama değeri mikroalbuminüri grubunda en düşük iken, makroalbuminüri grubunda en yüksek bulunmuş. CHO, LDL ortalama değerleri ise normoalbuminüri grubunda en düşük iken, CHO makroalbuminüri grubunda, LDL de mikroalbuminüri grubunda en yüksek ortalama değerde bulunmuş (138).

Agarwal ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya tip 2 DM tanılı 72 kişiyi dahil etmişler ve bu kişileri idrarda alb/kreat oranına göre 3 gruba ayırmışlar. Normoalbuminüri (n:49), mikroalbuminüri (n:19), makroalbuminüri (n:7) olmak üzere grupları kendi aralarında karşılaştırdıklarında; DM süresi, BMI, SKB, DKB, serum kreatinin yönünden anlamlı farklılık bulunurken; HbA1c, GFR, CHO, TG, HDL, LDL açısından anlamlı fark bulunmamış. DM süresi, serum kreatinin ve DKB ortalama değerleri mikroalbuminüri grubunda en düşük değerde iken, makroalbuminüri grubunda en yüksek ortalama değerde bulunmuş. BMI ortalama değeri en düşük makroalbuminüri grubunda, en yüksek normoalbuminüri grubunda; SKB ortalama değeri ise en düşük mikroalbuminüri grubunda, en yüksek makroalbuminüri grubunda bulunmuş. (139).

Bizim çalışmamızda Kataoka ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde; AKŞ, HbA1c değerlerinin DM tanılı gruplar arasında farklı olmadığı bulundu. Diabetin kısa dönemdeki kontrolü ile nefropati arasında bir ilişki tespit edilemediğini gösteren Utaş ve arkadaşlarının 170 kişi üzerinde yaptığı çalışma da sonucumuzu destekler nitelikteydi (131). Çalışmamıza dahil ettiğimiz sağlıklı grup ile DM tanılı grubun karşılaştırılmasında; DM tanılı gruplar arasında HbA1c ve AKŞ, TKŞ yönünden farklılık yok iken sağlıklı ve DM tanılı grup arasında fark olduğu, sağlıklı grupta ortalama değerlerin daha düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca tüm gruplar CHO, LDL, TG açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmadı. Bu sonuç hem Kataoka ve arkadaşlarının hem de Öztürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar ile uyumlu sonuçlardı (137, 138). HDL parametresi ise grup 1 ile grup 2, grup 3 ile grup 4 arasında önemsiz farklılıkta iken diğer grupların ikili karşılaştırılmasında, Özkurt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadan farklı olarak anlamlıydı.

Çalışmamızdaki böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullandığımız BUN, kreatin, eGFR parametrelerini değerlendirdiğimizde ise sağlıklı grup ile



nefropatisi olan grup (grup3 ve grup 4) arasında BUN ve eGFR değerleri için anlamlı farklılık bulundu. BUN ve kreatin ortalama değerleri sağlıklı grupta, diğer gruplara göre daha düşüktü. Grup 2 ise sadece grup 4'den BUN ve kreatin açısından anlamlı olarak farklıydı. Grup 2 BUN ve kreatin ortalama değerleri grup 4'den daha düşüktü. Ayrıca kreatin açısından, ileri derecede nefropatisi olan grup 4 en yüksek ortalama değere sahip olup, diğer gruplar ile arasındaki farklılığın anlamlı olduğu tespit edildi fakat grup 1, grup 2, grup 3 ün kendi aralarındaki değerlendirilmelerinde anlamlı fark bulunamadı. Normoalbuminüri ve makroalbuminüri grupları arasında kreatin, eGFR yönünden farklılık tespit eden Kataoka ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu sonuçlar olduğu gözlemlendi (137).

Chen ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; çalışmaya alınan kişileri DM (n:25), DN(n:27) ve sağlıklı (n:30) olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. Serum fosfor ve ALP düzeyleri açısından gruplar arası farklılık anlamlı iken, serum kalsiyum değerleri açısından gruplar arası farklılık anlamsız olarak bulunmuş. Fosfor ve ALP için en yüksek değerler DN olan grupta gözlenmiş (140).

Bizim çalışmamızda da kalsiyum ortalama değerleri arasındaki fark anlamsız bulundu. ALP ve fosfor açısından ise grup 1 ile DN tanısı olan grup 3, grup 4 arasındaki fark anlamlıydı ve grup 1 ortalama ALP, fosfor değerleri grup 3 ve grup 4'den düşüktü. Ayrıca DN tanılı gruptaki ortalama değerler daha yüksekti. Bu da çalışmamızın sonuçlarının Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olduğunu gösterdi.

Vit D eksikliğinin düzeltilmesinin DN tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (140). Çalışmamızdaki D vitamini değerlerinin nefropati tanısı olan grup 3 ve grup 4' de diğer gruplara göre farklılığı anlamlı bulundu. DN tanılı bu grupta D vitamininin ortalama değerinin diğer gruplardan düşük olması bu çalışmaları destekler nitelikteydi.

CRP seviyelerinin yükselmesinin, kan basıncı ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi arttırdığı aynı zamanda CRP' nin, glomerüler basıncın bozulmuş otoregölasyonunu ve / veya glomerüler endotelin disfonksiyonunu gösteren bir vasküler hastalık belirteci olabileceği öne sürülmüş (141). Çalışmamızda; CRP ortalama değeri, sağlıklı grup ile diğer gruplar arası anlamlı farklılıkta bulundu. Sağlıklı grupta en düşük ortalama CRP değeri mevcut iken, gruplar arası albuminüri

düzeyi arttıkça CRP değeri artma eğilimindeydi; Bu sonuç literatürdeki Cao ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada elde ettikleri; DM tanılı hastalarda idrar albümin atılımı düzeyi ile CRP değerinin pozitif korelasyon göstermesiyle de uyumluydu.(142) Bundan dolayı CRP ile albüminüri düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklayacak mekanizmaların bulunması için daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonlar; D Vitamini ve paratiroid hormonu (PTH) aynı zamanda fosfat metabolizmasında da rol oynarlar. D vitamininin aktif formu (1,25 dihidroksivitamin D<sub>3</sub>) böbreklerde sentezlenir ve diyet ile alınan kalsiyum, fosfatın emilimini artırmak için bağırsakta etkilidir. PTH, hem D vitamini sentezini hem de fosfatürü (idrarda fosfat atılımı) desteklemek için böbreğe etki eder. Sonuç olarak, D vitamininden farklı olarak, PTH; kan fosfat seviyelerinde eşlik eden bir artış olmadan kan kalsiyum seviyelerini seçici olarak artırabilir (89).

Hiperparatiroidizm, böbrek fonksiyon kaybına karşı merkezi bir adaptif cevap olsa da, son keşifler, fibroblast büyüme faktörü-23'ün (FGF23) kilit rol oynadığını, oldukça da karmaşık bir patofizyolojisi olduğunu göstermektedir (143). Bundan dolayı biz de bu durumu açıklamaya katkı sağlamak için mevcut çalışmamızı planladık.

Fosfat miktarı arttığında, fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) kemikten salgılanır ve böbreğe etki ederek idrara fosfat atılımını teşvik eder, D vitamini sentezini baskılar, böylece negatif fosfat dengesinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. FGF23'ün kritik bir özelliği, böbrek tübüllerinde eksprese edilen tek geçişli bir transmembran proteini olan s-Klotho ile FGF reseptörlerine (FGFR) bağlanmak ve aktive olmak için zorunlu bir koreseptör olarak gerektirmesidir (89).

Shimada ve arkadaşlarının yaptıkları fare deneyinde, FGF23 eksikliği olan fareler ile s-Klotho eksikliği olan fareler aynı fenotipleri geliştirmiş ve FGF23 eksikliği olan fareler sadece fosfat tutma özelliği göstermemiş, aynı zamanda s-Klotho eksikliği olan fareleri hatırlatan çoklu yaşlanma benzeri fenotipler de geliştirdiği raporlanmış (99).

Klotho proteini sadece FGF23 için bir korucu olarak işlev görerek fosfat metabolizmasını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda TRPV5 ve ROMK1 üzerinden hümorale bir faktör olarak işlev görerek kalsiyum ve potasyum metabolizmasını düzenler (144). Ayrıca, insan s-Klotho genindeki polimorfizmler, yüksek yoğunluklu

lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesi, kan basıncı, felç, koroner arter hastalığı ve bilişsel fonksiyonun yanı sıra insanlarda yaşlanma süreçlerinin düzenlenmesinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (145, 146, 147).

İnci ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; çalışmaya katılan sağlıklı (n:32) kişiler ile DM tanısı olup (n:109) spot idrarda albümin/kreatin oranına göre belirledikleri 3 alt grubu; normoalbuminürik grup (n:28), mikroalbuminürik grup (n:29) ve makroalbuminürik grup (n: 50) olmak üzere karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda s-Klotho açısından 4 grup karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diğer 3 alt grup arasında anlamlı bir farklılık saptanırken, DM tanılı 3 alt grubun kendi aralarındaki farklılığı önemsiz bulunmuş. Ayrıca kontrol grubunun ortalama s-Klotho değeri diğer gruplara göre düşük bulunmuş. FGF23 açısından ise gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunamamış (148).

Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise sağlıklı kişiler ile albüminüri düzeyine göre ayrılan (normoalbuminüri, mikroalbuminüri, makroalbuminüri) DM tanılı kişilerin karşılaştırılmasında s-Klotho düzeyleri açısından tüm gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuş ve albüminüri düzeyi arttıkça, s-Klotho düzeyinin düşme eğiliminde olduğu gözlenmiş (130).

Farias-Basulto ve arkadaşlarının normal böbrek fonksiyonlu (n:84) ve erken nefropatili (n:52) grupları karşılaştırmasında, iki grup arasındaki s-Klotho ve FGF23 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış (149).

Bizim çalışmamızda ise sağlıklı grup (grup 1) ile diğer üç grup arasındaki FGF23, s-Klotho düzeyleri anlamlı olarak farklı iken, grup 2, grup 3, grup 4 ün kendi arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca hem s-Klotho, hem de FGF23 açısından sağlıklı gruptaki değerlerin ortalamaları diğer gruplardaki ortalama değerlerden daha yüksek bulundu.

Vervloet ve arkadaşlarının eGFR'si 20-70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> aralığında olan 788 kişi üzerinde yapmış oldukları "Masterplan" çalışmasında sigara içiminin FGF 23 değerinde artışa neden olduğu gösterilmiş (150). Bizim çalışmamızda da sağlıklı kişilerdeki sigara içme oranının DM tanılı hastalara göre yüksek olmasının FGF 23 ortalama değerindeki yüksekliğe katkıda bulunmuş olabileceği düşünüldü.

Diyetle alınan fosfat (P) miktarı, insanlarda dolaşımdaki FGF-23 seviyelerinin ana düzenleyicisidir. Diyet ile fosfat yüklemesinin FGF-23'ü artırdığını, ancak serum fosfat üzerinde etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (151). Ferrari ve arkadaşlarının 29 kişilik sağlıklı genç erkek bireyler üzerinde yaptığı çalışmada, fosfat yüklemesinin FGF-23 seviyelerini artırdığını ve serum FGF-23 seviyelerinin sadece serum P seviyesi ile değil, aynı zamanda diyetten çıkan P yükü tarafından düzenlendiğini bildirmiş (152). Bu bilgi bize çalışmaya alınan kişilerin diyetinin ve anti-fosfat grubu ilaç kullanımlarının sorgulanması gerektiğini gösterdi. Çalışmalardaki FGF23 düzey farklılıklarının nedenlerinden birinin de bu olabileceği düşünüldü. Bu da FGF-23'ün fizyolojik çalışmalarını yaparken test seçiminin kritik olduğunu göstermektedir.

Yüksek FGF23, 25 hidroksivitamin D'yi aktif 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüştüren 1- $\alpha$  hidroksilazı inhibe eder, bu da daha fazla hasarlı kalsiyum emilimine, PTH'nin artmasına ve anormal kemik dönüşümüne katkıda bulunur (153).

Scholze ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada KBH (evre 1-5) tanısı olan 24 kişinin FGF 23 değerlerinin medyan değeri 73 pg/m L olarak bulunmuş ve kişiler FGF23 değeri >73 pg/m L(n:12), FGF23 değeri <73 pg/m L(n:12) olmak üzere ikiye bölünmüşler. Oluşturulan iki grubun karşılaştırılmasında eGFR, serum fosfat açısından gruplar arası anlamlı farklılık var iken, iki grup arasındaki PTH, serum kalsiyum, 25 OHD ve s-Klotho ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış. FGF23 düzeyi yüksek olan grupta eGFR değerinin ortalaması diğer gruba göre düşük, fosfat değerinin ortalaması ise yüksek olarak bulunmuş (154).

İnci ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada DM tanısı olan hastalarda s-Klotho, FGF23 düzeyleri ile bazı parametrelerin korelasyonu değerlendirilmiş. FGF23 ve s-Klotho ile; HbA1c, kalsiyum, fosfat, kreatinin, eGFR, 25 OH Dvit, PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken; FGF23 ile s-Klotho nun kendi aralarında yapılan değerlendirilmelerinde pozitif yönlü korelasyon saptanmış (p <0,001, r:0,768) (148).

Başka bir çalışmada da glukoz kontrolünün, s-Klotho ile negatif korelasyonlu olduğunu, FGF23 ün ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonunun bulunmadığı gösterilmiş (155).

Tsai ve arkadaşlarının evre 3-4 KBH tanısı olan 53 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada FGF23 medyan değerini 200 pg/m L olarak bulmuşlar. Hastaları FGF23 düzeyi  $\leq 200$  pg/ m L(n:26),  $>200$  pg/m L (n:27) olmak üzere iki gruba ayırmışlar ve bu iki grup arasında bazı parametrelerin ortalama değerlerini karşılaştırmışlar. 25 (OH)D<sub>3</sub>, PTH, kalsiyum, CHO, TG, HbA1c, glukoz değerleri açısından gruplar arası fark bulunamamış olup; kreatinin, eGFR, fosfat için hesaplanan ortalama değerlerin gruplar arası farklı olduğu bulunmuş. FGF 23 değeri yüksek olan grubun; kreatin ve fosfat ortalama değerleri daha yüksek, eGFR ise diğer gruba oranla daha düşük bulunmuş (156).

Nakanisha ve arkadaşlarının hemodiyalize giren 103 hasta ile yaptıkları çalışmada; iki yılın sonunda, çalışmanın başında FGF-23 düzeyi yüksek olan hastalar, başlangıçtaki PTH seviyelerinden bağımsız olarak daha ciddi sekonder hiperparatiroidizm formları geliştirdikleri görülmüş (157).

KBH'li hastaların tipik olarak, FG23'ün PTH salgılanmasını ve üretimini baskılama kabiliyetiyle çelişen yüksek serum FGF23 seviyeleri ile ilişkili sekonder hiperparatiroidizm gösterdiği unutulmamalıdır (158).

Bizim çalışmamızda ise DM tanısı olan bireylerde FGF23 düzeyi ile PTH, BUN, s-Klotho arasında pozitif yönlü yani FGF23 düzeyi ile PTH, BUN, s-Klotho'nun aynı yönlü değişkenlik gösterdiği; D vitamini, HDL, eGFR arasında ise negatif yönlü yani FGF23 düzeyi ile D vitamini, HDL, eGFR nin zıt yönlü değişkenlik gösterdiği bulundu. FGF23 ile kalsiyum, fosfor, LDL, CHO, TG, CRP, HbA1c, arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalsiyum ile pozitif yönlü, fosfor ile negatif yönlü FGF23 korelasyonu saptandı. Ayrıca çalışmamızda s-Klotho ile PTH, FGF23 arasında pozitif yönlü, D vitamini, eGFR arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. s-Klotho ile HDL, CHO, TG, LDL, HbA1c, CRP, kalsiyum, fosfor arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Çalışmamız, İnci ve arkadaşlarının çalışmasının sağlıklı bireylerdeki FGF23 ve s-Klotho ortalama değerlerinin daha yüksek olması ve FGF23 ile s-Klotho arasında pozitif yönlü korelasyon olmasını desteklerken, fosfat metabolizması ile ilgili olan PTH, D vitamini gibi hormonlar ile FGF23, s-Klothonun ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmasını desteklemedi.

Birçok çalışmada, FGF23 ün serum D vitamini seviyesini düşüren bir aktiviteye sahip olduğu (159) ve in vivo, in vitro olarak PTH salgısını bastırdığı, PTH ekspresyonunu azalttığı gösterilmiş (160, 161).

Çalışmamızda FGF23'ün D vitaminini düşürdüğü desteklendi; fakat PTH düzeyini azalttığı desteklenmedi. Çalışmamızdaki FGF23, PTH korelasyonunun pozitif yönlü oluşu, yani yüksek FGF23 düzeylerine karşın düşmeyen PTH düzeyi olması, olası sekonder hiperparatiroidizm mekanizmasını aklımıza getirdi.

Fosfatürik hormon olarak literatürde yer alan FGF23 ve onun ko-faktörü s-Klotho için yapılan çalışmalar daha çok PTH, D vitamini, fosfor ve kalsiyum dörtgeninde yoğunlaşmış. Fakat yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasında çoklu farklılıkların bulunması FGF23'ün henüz açıklanamayan farklı mekanizmalar ile etki edebileceğini ve bunlara yoğunlaşmamız gerektiğini düşündürdü.

Serum FGF23 seviyeleri KBH'ın ilerleyen aşamaları ile artarken, böbreklerde s-Klotho ekspresyonu kronik ve akut böbrek hasarı olan çeşitli hayvan modellerinde önemli ölçüde azalır (162, 163). Yapılan bir çalışmada KBH hastalarında düşük serum D vitamini seviyelerinin s-Klotho ekspresyonunu sadece böbreklerde değil, paratiroid bezlerinde de azaltabileceği ve bu organları FGF23'e karşı dirençli hale getirebileceği söylenmiş (164). İnci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada s-Klotho ile D vitamini arasında ilişki saptanmazken, bizim çalışmamızda da negatif yönlü bir korelasyon saptandı. Bu da kofaktör olarak geçen s-Klotho'nun; FGF23 den bağımsız etkilerinin de araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

DM nin komplikasyonları çok yaygın görüldüğünden, çoklu ilaç kullanımı da yaygın olarak görülmektedir. FGF23, s-Klotho'nun etki mekanizmaları araştırılırken çoklu ilaç kullanımının da göz önünde bulundurulması gerektiği düşüncesiyle, klinikte diyabet hastalarında kullanımına en çok rastladığımız ilaçların FGF23 ve s-Klotho üzerine etkisini inceledik.

Önceleri ACE inhibitörleri; beta blokerler ve diüretiklerin aksine metabolik kontrolü bozmadıkları için diabetik hipertansif hastaların tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte ilk basamak ilaç olarak kullanıma girmiş (165). Sonrasında yapılan çalışmalarda Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri (ARB), mikroalbuminüriyi azalttığı ve mikroalbuminüriden açık nefropatiye geçişi geciktirdiği gösterilmiş (166, 167) .

Bir çalışmada lipid düşürücü olarak statinlerin RhoA yolunu etkisiz hale getirerek, statinlerin vasküler korunmaya yönelik yeni pleiotropik etkilerine katkıda bulunabilecek klotho mRNA'nın aşırı ekspresyonuna neden olduğu bulunmuş (168).

Farias-Basulto ve arkadaşları erken evre diyabetik nefropatisi olan (n:52) kişi ile (n:84) sağlıklı bireylerin kullandıkları ACEi, ARB ve Statin ilaçlarının s-Klotho ve FGF23 düzeylerine etkilerini araştırmışlar. s- Klotho ile ACEi, ARB, Statin kullanımı arasında ve FGF23 ile ACEi, statin arasında korelasyon saptanmazken FGF23 ile ARB kullanımı arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmış olup, ARB kullanımının FGF 23 düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (155) .

Bizim çalışmamızda da FGF23, s-Klotho düzeyleri ACEi, statin kullanımı ile anlamlı değişkenlik göstermedi. s-Klotho düzeyi, ARB kullanımı ile anlamlı farklılık göstermezken, FGF23 düzeyinin ARB kullanımından istatistiksel olarak anlamlı etkilendiği tespit edildi. Ayrıca ARB tedavisi alan kişilerdeki ortalama FGF23 değeri, ARB tedavisi almayan kişilerden daha düşüktü. Bu sonuç da Farias-Basulto ve arkadaşlarının bulmuş oldukları sonuç ile uyumluydu. Yaptığımız çalışmada OAD ve insülin kullanımının ise FGF23 ve s-Klotho düzeylerini etkilemediğinin saptadık. Bu sonuç da bize glisemik kontrol ile FGF23 ve s-Klotho'nun ilişkisiz olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz;  $\beta$  blokör ve proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi alan kişilerdeki FGF23 ve s-Klotho ortalama değerlerinin tedavi almayan kişilere oranla daha yüksek çıkması ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olması, bizi bu konuda literatür taramasına yöneltti. Fakat yaptığımız araştırmalar sonucunda konu ile ilgili çalışmalar bulamadık.

DN artmış idrar albümin atılımı ( $> 300$  mg / gün), azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR), diyabetik glomerüler lezyonlar ve yüksek arteriyel kan basıncı DN ile tanımlanabilir (169). DN gelişimini teşhis etmede kullanılan en yaygın yollardan biri, idrardaki albümin ölçümüdür (albuminüri). Fakat idrar yolu enfeksiyonları, egzersiz ve kalp yetmezliği gibi bazı çelişkili faktörler albüminüriye de neden olabilir (170). Bundan dolayı KBH tanısı koymak için de sıklıkla yararlandığımız GFR formülünden yararlandık.

Kronik böbrek hastalığı epidemiyoloji işbirliği (CKD-EPI) denklemi, yüksek GFR'lerde daha az önyargıya sahiptir ve olumsuz sonuçları tahmin etmek için MDRD denkleminde daha az yanlış sonuç verir (125), ayrıca önceki çalışmalardan toplanan verileri kullanarak CKD-EPI denkleminin, yaygın olarak kullanılan MDRD formülünden daha doğru sonuçlar verdiğini gösteren başka çalışmaların (171) da olmasından dolayı CKD-EPI formülünü kullanarak kişilerin eGFR değerlerini hesapladık. Hastaları eGFR değerlerine göre 5 e ayırdık.

GFR değerine göre böbrek bozulması 5 aşamaya ayrılabilir fakat belirtiler genellikle 4. aşamada görülür. Belirtilerin yalnızca son aşamalarda görüldüğü göz önüne alındığında, diyabet hastalarının her yıl böbrek komplikasyonları açısından taranması önerilir. Evre 5 de ise böbrekler artık günlük gereksinimleri karşılamak için işlev göremezler ve olası tedaviler diyaliz veya böbrek naklidir (57).

Fliser ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; 227 kişiyi GFR düzeylerine göre  $\geq 90$  (n:72), 60-89 (n:49), 30-59 (n:63),  $<30$  (n:43) olmak üzere dört gruba ayırmışlar ve gruplar arası FGF23, kalsiyum, fosfor, parathormon, kreatin ve proteinüri düzeylerini karşılaştırmışlar. Kalsiyum için gruplar arası fark bulunamazken, fosfor, kreatin, FGF23, PTH ortalamaları anlamlı olarak farklı bulunmuş. GFR düzeyi düşük olan grupta fosfor, kreatin, PTH, FGF23 ortalamaları daha yüksekmiş (172).

İnci ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise KDİGO sınıflamasına göre DM tanılı kişiler 4 gruba ayrılmış CKD stage 1 ( $\geq 90$  m L/min/  $1,73m^2$  ), CKD stage 2 (60-89 m L/min/  $1,73m^2$  ), CKD stage 3 (30-59 m L/min/  $1,73m^2$  ), CKD stage 4 (15-29 m L/min/  $1,73m^2$  ) ve kontrol grubu (n:32) ile karşılaştırılmış. Gruplar arasında kreatinin, PTH, 25 (OH)D<sub>3</sub>, FGF23, s-Klotho düzeyleri karşılaştırılmış. Ve gruplar arası değerlendirmede farklılıkların anlamlı olduğu bulunmuş. FGF23 için kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamlı iken, DM tanılı olup kendi arasında 4 ' e ayrılan gruplar arasında fark bulunamamış. Sağlıklı grubun FGF 23 ortalama değeri (189,09±293,22) (Ort±SD) bulunmuş olup, diğer grup ortalamalarından düşüktür. S-Klotho düzeyi açısından CKD stage 2 ile kontrol gurubu arasında anlamlı fark bulunmuş. Kontrol grubunun ortalama değeri (3,62±4,27) olup grade 2 grubundan daha düşük bulunmuş (148).



GFR ile risk faktörleri korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada GFR ile serum kreatin arasında negatif yönlü korelasyon tespit edilirken; HbA1c, kolesterol, TG, HDL, LDL, SKB, DKB açısından istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiş (139).

Figurek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya (n:87) kişi alınmış ve eGFR düzeyine göre kişiler 5 gruba bölünmüş. Gruplar arası serum kreatinin, serum fosfat, PTH ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunurken; FGF23, HbA1c, Kolesterol, LDL, HDL, TG, serum kalsiyum, CRP, D vitamini ortalama değerleri arasında fark bulunamamış (173).

Semba ve arkadaşlarının eGFR'si  $<60$  ml / min per  $1,73$  m<sup>2</sup> (n:381), eGFR  $\geq 60$  ml / min per  $1,73$  m<sup>2</sup> (n:307) kadın hasta üzerinde yapılan araştırmada gruplar arası yapılan değerlendirmede; serum kreatinin, eGFR, FGF23, HDL, fosfor, PTH, D vitamini ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunurken, kalsiyum, HbA1c değerleri arasında fark bulunmamış. FGF23 ortalama değerinin ise eGFR  $<60$  olan grupta daha yüksek bulunmuş. (174)

Bizim çalışmamızda ise AKŞ, Bun, eGFR, HbA1c, 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini, kreatin, PTH, TKŞ, FGF23, s-Klotho açısından gruplar arası fark anlamlıydı. GFR ortalama değerleri hem DM tanılı evrelerde hem de sağlıklı grupta beklenen ortalama değer aralığında olmasına rağmen diğer çalışmalar ile bariz farklılıklar gözlemlendi. Bu karşılaştırma bize eGFR ölçümündeki ilerlemelere rağmen, GFR'nin mevcut tahminleri kronik böbrek hastalığı evre 3'ten önce (GFR  $<60$  mL/min/  $1,73$  m<sup>2</sup> ) hassasiyetten yoksun olduğu yani çok fazla rastgele hata olduğu (116) bilgisini doğrulattı.

Ayrıca, GFR ölçümleri böbrek fonksiyonunun tahminleridir ve kafein içeren içecekler , protein yükü , egzersiz ve bazı ilaçların ( diüretik, antibiyotik,..vs.) aşırı alımından etkilenirler (175). Tahmin edilen GFR, birçok durumda, özellikle eGFR  $<60$  ml / dak /  $1,73$  olduğunda m<sup>2</sup> olan klinik karar verme için yeterli olsa da, diyabetli hastalar, artan riskleri nedeniyle, eGFR'lerinin daha doğru ve kesin teknikler kullanılarak ölçülmesinden yararlanılmalıdır (176).

Bizler de albüminüri ve eGFR değerlerinde çıkan hatalı sonuçları göz önünde bulundurarak literatürde önemi giderek artan Cys C' nin diyabetik nefropati tanısı koymadaki başarısını araştırmayı hedefledik.

Serum Cys C seviyelerinin yaş, cinsiyet, kas kütlesi ve renal tübüler sekresyondan bağımsız olması nedeniyle serum kreatinin ve kreatinin bazlı hesaplanan GFR formüllerine göre bazı avantajlara sahiptir (177). Coll ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda; serum sistatin C ' nin sensitivitesini (%93,4) serum kreatinin sensitivitesinden (% 86.8) daha yüksek bulmuş (178). Başka bir çalışmada ise Serum Cys C sensitivitesi %70,72, spesifitesi %77,77 iken serum kreatin sensitivitesi %41,46, spesifitesi % 66,66 olarak gösterilmiş (179).

Düşük molekül ağırlıklı bir proteaz inhibitörü olan serum sistatin C, endojen bir filtreleme markörü olarak önerildi. Serum sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretilir. Glomerüler membran boyunca serbestçe süzülür ve proksimal tübülde yeniden emilir ve metabolize edilir (180, 181). Bu da birçok şeyden etkilenen albüminüri ve eGFR değerlerine karşı olan avantajıdır. Bununla birlikte, birçok çalışma sistatin C seviyesinin inflamatuvar hastalıklardan etkilenmediğini de kanıtladı (182, 183).

Bölke ve arkadaşlarının baş-boyun kanserli 52 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada Cockcroft-Gault ve MDRD-IDMS formülleri ile Larsson, Dade-Behring, Hoek isimli ayrı üç kişinin Cys C değerini kullanarak elde ettikleri formüllerin sonuçlarını karşılaştırmışlar. Hoek, Larsson ve Dade-Behring'nin Cys C bazlı formülü, özellikle MDRD veya Cockcroft-Gault formüllerinden daha doğru ve kesin sonuç verdiği gözlemler bundan dolayı GFR'nin iyi bir tahmini olarak Cys C kullanımını desteklemişler (184).

İbrahim ve arkadaşları 42 DM tanılı hasta ve 6 sağlıklı kişiden oluşan bir çalışma grubu oluşturmuşlar. DM tanılı kişileri 2 gruba ayırmışlar. Grup I (20 hasta), herhangi başka idrar bozukluğu olmayan ve kreatinin değeri normal saptanan mikroalbuminüri hastalardan, grup II ise DM'si olup mikroalbuminüri veya başka herhangi bir idrar bozukluğu olmayan 22 hastadan oluşturulmuş. Kontrol grubunu da 3. grup olarak belirleyip, grupları kendi aralarında karşılaştırmışlar. Değerlendirme sonucunda gruplar arası HbA1c, serum Cys C, 24 saatlik idrarda albümin ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuş. HbA1c ve Cystatin C ortalama değerleri sağlıklı grupta en düşük olarak bulunurken , idrar albümin düzeyi sağlıklı grup dışındaki diğer iki grupta tetkik edilmiş ve grup 1'deki ortalama değerin

grup 2'den yüksek olduğu tespit edilmiş. Ayrıca BMI, SKB, DKB, DM süresi, CHO, HDL, LDL, TG, BUN, kreatin, CRP açısından gruplar arası fark bulunmamış (185).

Elsayed ve arkadaşlarının 10 sağlıklı birey ve 30 DM tanılı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, DM tanılı kişileri albüminüri düzeylerine göre 3'e (normoalbüminüri n:17, mikroalbüminüri n:13, makroalbüminüri n:10) ayırmışlar ve sağlıklı grup ile karşılaştırmışlar. AKŞ, TKŞ, HbA1c, kreatin, BUN, eGFR yönünden gruplar arası anlamlı fark bulmuşlar. Cystatin C yönünden değerlendirdiklerinde ise makroalbüminürisi olan grup ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunurken, diğer grupların kendi aralarında yaptıkları ikili değerlendirilmelerinde anlamlı fark bulamamışlar. Ayrıca makroalbüminüri grubunun Cys C ortalama değerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu bulunmuş. Serum Cys C düzeyinin BUN, kreatin, HbA1c, AKŞ, TKŞ ile pozitif yönlü korelasyonu, eGFR ile de negatif yönlü korelasyonu olduğu gösterilmiş (114)

Bizim çalışmamızda DM tanılı kişilerdeki Cystatin C düzeyinin PTH, BUN, kreatin, FGF23, s-Klotho düzeyleri ile pozitif yönlü, HDL, D vitamini, eGFR ile negatif yönlü korelasyon gösterdiğini tespit ettik. AKŞ, TKŞ, HbA1c, kolesterol, LDL, TG, kalsiyum, fosfor ile Cystatin C arasında ise anlamlı bir korelasyon saptamadık.

Kuźniewski ve arkadaşlarının yaptıkları DM tanılı 80 kişi üzerindeki çalışmada serum Cys C düzeyinin ise HbA1c ile korelasyonunu bulunmazken, eGFR (EPI) ile negatif yönlü korelasyon bulunmuş (186) olması bizim çalışmamız ile örtüşmekteydi.

Tian ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada serum sistatin C düzeylerinin kan glukoz düzeyinden bağımsız olduğunu belirtmeleri (187) bizim çalışmamızdaki AKŞ, TKŞ, HbA1c ile Cys C ilişkisinin anlamlı olmadığını destekledi.

Eric ve arkadaşlarının 8058 kişi üzerinde yaptıkları kesitsel bir çalışmada; CRP düzeyinin Cystatin C ile korele olduğunu bulmuşlar. Serum Cys C seviyelerini etkileyebilecek diğer faktörlerin hesaba katılmadığı sürece böbrek fonksiyonunu tahmin etmek için kullanılmaması gerektiğini belirtmişler (188) İnflamasyon belirteci olan CRP ile Cystatin C nin korelasyonu başka çalışmalar tarafından da desteklenmiş hatta CRP gibi Cystatin C nin de bir inflamasyon markeri olabileceğini düşünmüşler (189, 190, 191). Bizim çalışmamızda ise CRP ile Cys C arasında korelasyon saptanmadı, bunun da kişilerin enfeksiyon yönünden sorgulanmasına fakat ek testler

ile de doğruluğunun teyit edilmemesine, böylece enfekte hastaların da çalışmaya dahil edilmiş olma ihtimaline bağlandı.

Çağlar ve arkadaşlarının 57 hasta (DM+hipertansif+mikroalbüminüri), 26 sağlıklı kişi ile yapmış oldukları çalışmada kontrol grubunun Cys C ortalama değerini ( $0,82\pm 0,11$  mg/ L ), hasta grupta ( $1,24\pm 0,46$  mg/ L) olarak bulunmuş (179).

Bizim çalışmamızda da sağlıklılar ile DM tanısı olup mikroalbümin düzeyine göre 3 e ayrılan grubu karşılaştırdığımızda; Cystatin C düzeyi açısından sağlıklı grup ile DM tanısı olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Fakat Cystatin C ortalama değeri sağlıklı olan grupta daha yüksek bulundu. Sağlıklı grup dışındaki üç grubun kendi aralarında değerlendirdiğimizde normoalbüminürideki Cystatin C ortalama değeri en düşük iken, makroalbüminürili gruptaki ortalama değer normo ve mikroalbüminüriye göre daha yüksekti. Yani nefropati şiddeti arttıkça Cystatin C ortalama değeri arttı. Coll ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nefropati şiddeti arttıkça Cystatin C ortalama değerinin arttığını destekler nitelikteydi (178). Sağlıklı gruptaki ortalama Cys C değerlerinin daha yüksek olması, hasta grupta kullanılan ilaçların FGF23, s-Klotho üzerindeki etkileri gibi Cys C üzerinde de etkisi olabileceğini araştırmaya bizi sevk etti.

Wheelden ve Viberti'nin Tip 2 DM'li ve mikroalbüminürili hastaların bir kısmına günde tek doz 80 mg valsartan ve bir kısmına ise 5 mg amlodipin verip karşılaştırdıklarında valsartan kullanılan grupta anlamlı derecede normoalbüminüri görüldüğünü raporlayan MARVAL çalışmasına atıfta bulunularak 80 mg valsartan kullanıp hastaları değerlendirmişler. Sonuçta da kan basıncının anlamlı ölçüde düzenlendiğini, glukoz, lipit üzerine olumlu etkilerini, üriner albümin atılımı ve Cystatin C düzeylerinde olan azalmayı tespit etmişler (179).

Çalışmamız ARB kullanan ve kullanmayan kişiler arasında Cystatin C ortalama değeri açısından anlamlı farklılık bulunması yönünden Çağlar ve arkadaşlarını destekler nitelikteydi. Fakat farklı olarak ARB kullanımının Cystatin C düzeyini azaltmadığını, aksine arttırdığını tespit ettik. ACEi, insülin, statin kullanımı Cys C ortalama değerini etkilemezken; OAD nın ortalama azaltma yönünde,  $\beta$  blokör, PPI, diüretik kullanımının ise arttırma yönünde etkilediğini saptadık. Toplumda çok sık kullanılan birçok ilaç ile Cystatin C düzeyinin değişkenlik göstermesinden dolayı (179, 192) Cys C ile yapılacak çalışmaların etkilenmemesi için

hasta seçiminin daha dikkatli yapılması gerektiğine inanıyoruz. Bu yönde yapmış olduğumuz literatür araştırmalarında ise çalışmaların çok az olduğu kanısına vardık.

Kit prospektüründe Cys C için normal değer aralığı verilmediğinden dolayı; ROC analizinden yararlandık. DM tanısı olan hastaların ROC analizi ile Cys C ortalama değeri 1,1 ng/ml bulunurken nefropatisi olan grubun Cystatin C ortalaması 2,7 ng/ml olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu değer üzerinde olanları nefropati pozitif (pozitif prediktif) altında olanları ise nefropati negatif (negatif prediktif) olarak kabul ettiğimiz çalışmamızda gruplar arası karşılaştırma yaptık.

Diyabetik nefropatisi var diye kabul ettiğimiz yani Cys C değeri 2,7 ng/ml olan grupta FGF23, s-Klotho, D vitamini, HbA1c, MTP, Kreatin, TKŞ, DKB, albüminüri düzeyleri arasında anlamlı fark bulunurken; FGF23, s-Klotho, MTP, kreatin, DKB, mikroalbumin ortalama değerleri nefropatisi olan grupta daha yüksekti. Nefropati olan gruptaki MTP, Kreatin, albüminüri düzeylerinin yükseklikleri beklenen sonuçlardı. Nefropati olarak kabul ettiğimiz gruptaki bu parametrelerin ortalama değerlerinin diğer gruba göre daha yüksek bulunması diyabetik nefropati tanımımızı da destekler nitelikteydi. Ayrıca FGF23 düzeyi ile ilgili bilgi verirken bahsettiğimiz gibi, birçok çalışmada nefropatisi olan hasta grupta, sağlıklı gruba göre FGF23 düzeyi daha yüksek seyretmekteydi. Bizim albüminüri düzeyine göre ayırdığımız nefropati gruplarındaki FGF23 ortalama değerleri bunu desteklemezken, Cys C düzeyine göre ayırdığımız gruplar bu bilgiyi desteklemektedir. Bu durum da bizi Cys C değerinin nefropati tanısında albüminüri düzeyine göre üstünlüğünü gösterdi. DN'nin klasik değerlendirmesinde mikroalbuminüri görünümünü, azalmış kreatinin klirensini ve artan serum kreatinini mevcuttur fakat diyabetli hastaların böbrek fonksiyonlarındaki düşüşe, her zaman artmış bir albüminüri eşlik etmediği bildiren çalışma (114) da bizim öngörümüzü desteklemektedir.

Cys C düzeyine göre nefropati tanısı konulup, nefropatisi olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmayı bazı parametreler yönünden gösteren çalışma ile literatürde karşılaşmadığımız için bulduğumuz sonuçları; nefropati tanısı başka yöntemlerle konulup, nefropatisi olmayan kişiler ile karşılaştıran çalışmalara atıfta bulunmak zorunda kaldık.

Kuźniewski ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada DM tanılı hastaları, GFR si >60 da olan kişileri alb/kreat oranına göre 30> olanlar (n:61), 30-300 arasında

olanlar (n:19) olarak iki gruba ayırmış ve bu grupları kendi arasında karşılaştırmışlar. Gruplar arası; BMI, insülin, statin, ACEi/ARB kullanımı, AKŞ, kolesterol, HDL, LDL, TG, kreatin, epi-GFR açısından anlamlı farklılık bulunamamış fakat HbA1c, Cystatin C, CRP açısından ortalama değerler için anlamlı farklılık bulunmuş (186).

Bizim çalışmamızda ise Cys C tanısı ile nefropati tanısı alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında; 25 (OH) D<sub>3</sub> vit, HbA1c, MTP, Kreatin açısından anlamlı farklılık bulunurken; CRP, BUN, kalsiyum, fosfor, AKŞ, CHO, HDL, LDL, TG, eGFR açısından anlamlı fark bulunmadı. Kuźniewski ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile HbA1c, AKŞ, eGFR, CHO, HDL, LDL, TG açısından örtüşüyorken, kreatin, CRP, açısından örtüşmüyordu.

Birçok çalışmada Cystatin C'nin kreatinden daha üstün olduğu gösterildiği (193,194) gibi, bunun tam tersini iddia eden çalışmalar da literatürde mevcuttu (195).

Diyabette, kardiyovasküler otonom nöropati (CAN) ; glisemik kontrol derecesi, hastalık süresi, yaşa bağlı nöronal yıpranma ve sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucudur (196). Bu hastalığın belirtileri bozulmuş kalp hızı değişkenliği, istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, anormal kan basıncı regülasyonu ve ortostatik hipotansiyondur (197, 198). Bu nedenle, CAN değerlendirmesi, yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan hastalarda kardiyovasküler risk sınıflandırması için kullanılabilir (197). Diyabetik otonom nöropatinin (CAN) süpervizyonu bir kez ortaya çıktığında, tahmini 5 yıllık mortalite yaklaşık% 50'dir (199) Bu bilgi de konunun önemini vurgulamaktadır.

Khandoker ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 11 DN tanılı hasta ile 34 kişi kontrol grubunu karşılaştırmışlar. Gruplar arasında DM süresi, BMI, SKB, DKB, HbA1c, HDL, LDL, kolesterol, TG yönünden anlamlı fark bulunamazken; SDNN yönünden anlamlı fark bulunmuş (200).

Mylonopoulou ve arkadaşlarının 25 DM+KBH, 25 KBH, 25 DM, 25 kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada gruplar arası GFR, kalsiyum, fosfat, AKŞ, HbA1c, CRP yönünden anlamlı farklılıklar bulmuşlar. HRV parametrelerini değerlendirdiklerinde ise; DM+KBH olan grup ile kontrol grubu arasında; Mean RR, SDNN, HR, SDANN/5 min, SD açısından anlamlı bir fark bulunurken, pNN50, RMSSD açısından fark bulunamamış. HR ortalama değeri DM+KBH grubunda diğer gruba göre daha yüksek seyrederken, Mean RR, SDNN, SDANN/5 min, SD

parametrelerinin ortalama değeri sağlıklı grupta, DM+KBH grubuna göre daha yüksek bulunmuş. DM ve sağlıklı grubu karşılaştırdığında ise Mean RR, SDNN, HR, SDANN/5 min, SD, pNN50, RMSSD açısından anlamlı fark bulunmamış (201).

Hertzel ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada herhangi bir albuminüri derecesinin DM olan veya olmayan bireylerde kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş (202). Bundan dolayı öncelikle albüminüri derecesine göre ayrılmış DM tanılı grubumuz ile sağlıklı grubumuz arasındaki HRV parametrelerini karşılaştırdık.

Çalışmamızda; SDNN, SDANN yönünden gruplar arası anlamlı farklılık tespit edildi fakat rMSSD, SDNNindex, pNN50 açısından anlamlı farklılık bulunmadı. SDNN ortalama değerleri sağlıklı grupta diğer gruplara göre daha yüksek bulunurken, normoalbuminürik gruptan makroalbuminürik gruba doğru azalma eğiliminde olduğu saptandı. Sağlıklı bireylerdeki SDANN ortalama değeri ise, makroalbuminürik gruptan yüksek, mikroalbuminürik ve normoalbuminürik gruptan düşük olarak bulundu.

Spallone ve arkadaşlarının yapmış oldukları 1966-2007 yıllarını kapsayan literatür çalışmasının sonucunda diyabetli hastalarda bazı ilaçların HRV sonuçlarına etkilerini incelemişler. Diretiklerden tiyazid ve furosemidin HRV zerine etkisi bulunamazken, ortostatik hipotansiyon yaptığı bulunmuş, spironolaktonun ise normal popülasyonda HRV yi arttırdığı, diabetiklerde azalttığı bulunmuş. B blokrlerden Bisoprolol normal popülasyonda HRV yi arttırırken, metoprolol diyabetik bireylerde HRV değerlerinde artış sağlamış. Kalsiyum kanal blokrlerinden diltiazem hem normal popülasyonda hem de diyabetiklerde HRV değerlerini arttırmış, verapamil ise normal popülasyonda arttırırken, DM li popülasyonda etki göstermediği, nifedipinin hem DM li hem de normal popülasyon üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiş. ACE inhibitörlerinden kaptopril, lisinopril, trandolapril'in normal popülasyonda HRV de artış yaptığı, diyabetik bireylerde ise etkisiz olduğu gösterilmiş. Enalaprilin ise hem DM li hem de normal bireylerde etkisi saptanmamış. ARB'lerden de losartanın normal bireylerde HRV artışı yaparken, eprosartan normal bireylerdeki HRV değerlerinde düşme yapmıştır. (196)

Yapılan bu kapsamlı alışma FGF23, s-Klotho ve Cystatin C de olduğu gibi HRV ile kalp hızı değerlendirmesinde de ilaç kullanımının sonucu etkilemede önem

arz ettiği ve çalışmaya alınacak kişilerin bu kriterler de göz önünde bulundurularak seçilmesinin önem taşıdığını gösterdi.

Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek serum FGF23 seviyelerinin diyaliz uygulanan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiş (203). Dolaşımdaki FGF23 konsantrasyonları sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ile ilişkilendirilmiş ve FGF23'ün miyokard üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüş (106). Gutierrez ve arkadaşları FGF23 seviyelerinin, diyalize girmeyen 162 KBH'lı hasta grubunda sol ventrikül kitle indeksi ve sol ventrikül hipertrofisi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiş (204). Başka çalışmalarda da FGF-23'ün KBH progresyonu, hiperparatiroidizm, ventriküler hipertrofi, mortalite ve yüksek FGF-23 seviyelerinin vasküler kalsifikasyonla korele olduğunu göstermiş (104,105).

Bununla birlikte, FGF-23'teki artışın sadece bir ventriküler hipertrofi belirtici olup olmadığını veya kalp dokusuna zararlı olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırma yapılmasının gerekli olduğu düşüncesindeyiz. Biz de otonom nöropatiye bağlı kardiyak etki ile FGF23, s-Klotho ve Cys C arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için HRV'den yararlanarak ölçümler yaptık.

Human s-Klotho genindeki polimorfizmler kemik mineral yoğunluğunun yanı sıra yaşam süresi ile de ilişkilidir (205). Yaşam süresine olan etkisi hala araştırılma aşamasında olan s-Klotho'nun kardiyak etkisinin araştırılmasının da bu açıdan literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Sistatin C tarafından tahmin edilen hızlı GFR düşüşü, kreatinin bazlı GFR'ye göre daha yüksek kardiyovasküler komplikasyon riski ve mortalite ile ilişkili bulunması (206, 207) çalışmamızdaki kardiyak etkilerin Cys C ile ilişkisinin de araştırılmasını desteklemekteydi.

Çalışmamızda sağlıklı gruptaki SDNN ortalama değerinin grup 4'den ve SDANN ortalama değerlerinin de grup 2'den yüksek olması, ayrıca DM+DN tanılı bireylerdeki FGF23, s-Klotho ve Cys C düzeyleri ile HRV parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, sağlıklı bireylerdeki FGF23 'ün SDNN, SDNN Idx ile negatif yönlü, s-Klothonun da SDNN ile negatif yönlü korelasyon saptanması önemsenmiştir. FGF23 ve onun kofaktörü olan s-Klotho'nun aynı parametrede negatif yönlü korelasyonunun bulunmasından dolayı FGF23 ün ve s-klothonun otonom nöropatide belirteç olabilmesi açısından ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu



kanısında. Sağlıklı grupta tespit edilen bu korelasyonun FGF23 ykseklđđ ile ilgili olabilme ihtimaline karşılık, çalışmaya alınacak kişilerin ilaç kullanım öykülerinin ve FGF23 değerini yükselttiği kanısında olduğumuz sigara içiciliğinin de önemsenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Cystatin C düzeyi ile değerlendirilen Tip 2 diyabetik nefropatili hastalardaki s-Klotho ve FGF23 düzeyi ile kalp hızı arasındaki ilişki incelenmiştir.

36 sağlıklı birey ile Tip 2 DM tanısı olup 24 saatlik idrardaki albüminüri düzeyine göre üç alt gruba (normoalbuminüri, mikroalbuminüri, makroalbuminüri) ayrılan 122 kişi olmak üzere toplam 158 kişi çalışmaya alınmıştır.

Aşağıda verilen sonuçlar bulunmuştur.

1) Sağlıklı ve Tip 2 DM tanılı üç alt grubun karşılaştırılmasında FGF23, s-Klotho ve Cys C açısından farklılık anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). FGF23, Cys C, s-Klotho ortalama değerleri sağlıklı olan grupta diğer gruplara göre yüksek bulunmuş iken Cys C, s-Klotho ortalama değerleri DM tanısı olan bireylerde, normoalbuminürik gruptan makroalbuminürik gruba doğru artış göstermiştir. FGF23 değeri ise DM tanısı olan bireyler içinde en yüksek mikroalbuminürik grupta, en düşük normoalbuminürik grupta bulunmuştur.

2) Sağlıklı ve Tip 2 DM tanılı kişilerde FGF23, s-Klotho ve Cys C' nin bazı biyokimyasal testler ile ilişkileri araştırılmıştır. Üç belirtecin de DM tanılı kişilerde PTH ile pozitif yönlü, 25 (OH) D<sub>3</sub> vitamini ve eGFR ile negatif yönlü korelasyon göstermesi önemsenmiştir.

3) FGF23, s-Klotho ve Cystatin C 'nin kendi aralarında yapılan tüm ikili korelasyon değerlendirilmelerinde pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. FGF-23 ile s-Klothonun ilişkisinin araştırılması yönündeki çalışmalara Cys C'nin de eklenmesi önerilmiştir.

4) Sık kullanılan bazı ilaçların; FGF23, s-Klotho ve Cys C 'ye olan etkisi incelendiğinde ise proton pompa inhibitörü ve  $\beta$  blokörün üç belirtece de etki ettiği ve ilaç kullananlarda ortalama değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür. Anjiyotensin resptör blokörlerinin (ARB) ve diüretigin Cys C üzerine olan pozitif yönlü etkisi ile OAD'nin negatif yönlü etkisi ayrıca ARB'nin FGF23 üzerine olan negatif yönlü etkisi önemlidir.

5) KDIGO klavuzuna göre EPI-GFR formülü ile beşe ayrılan Tip 2 DM tanılı grubun sağlıklı grup ile yapılan karşılaştırmasında FGF23, Cys C, s-Klotho'nun ortalama değerlerinin sağlıklı grupta diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

6) Cys C değeri ile ROC analizinden faydalanılarak nefropati tanısı alan ve olmayan grup arasında yapılan karşılaştırmada FGF23, s-Klotho değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

7) Sağlıklı grup ile albüminüri düzeyine göre ayrılan üç alt grubun kalp hızı parametreleri açısından karşılaştırılmasında SDNN, SDANN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Sağlıklı grubun ortalama SDNN değeri diğer gruplardan yüksek iken sağlıklı grubun ortalama SDANN değeri makroalbuminürik gruptan yüksek, mikroalbuminürik ve normoalbuminürik gruptan düşük olarak bulunmuştur.

8) Tip 2 DM+DN tanılı hasta kişiler ile sağlıklı olan kişilerdeki FGF23, s-Klotho ve Cys C değerleri ile kalp hızı parametrelerinin karşılaştırılmasında hasta grupta bir korelasyon gözlenmezken, sağlıklı grupta SDNN'nin hem FGF23 hem de s-Klotho ile olan negatif yönlü korelasyonu anlamlı bulunmuştur.

Fosfatürik bir hormon olarak tanımlanan FGF23 ve onun kofaktörü s-Klotho ortalama değerinin, albüminüri düzeyi ile tanı konulan DN'li (grup 3 ve grup 4) bireylerde, sağlıklı bireylere göre farklı bulunup, ortalama değerleri sağlıklı gruptan daha düşük iken DM'si olup DN tanısı olmayan grup 2 ile anlamlı farklılık göstermemesi önemsenmiştir. Normoalbuminüriden mikroalbuminüriye, mikroalbuminüriden makroalbuminüriye geçişte istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artışın söz konusu olduğu görülmüştür. Cystatin C düzeyi ile tanı konulan DN hastalarında ise FGF23, s-Klotho'nun DN olmayan gruba göre anlamlı farklı olup ortalama değerlerin DN tanılı grupta daha yüksek olması bu konuda ek çalışmalar yapılması gerektiğini göstermiştir. FGF23 ve s-Klotho'nun erken evre DN belirteci olarak literatüre girmesi halinde, erken tanı ve tedavinin hastalığın ilerlemesini engelleyeceği gibi ileri evrelerde oluşturacağı ekonomik yükü de azaltılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda da gösterildiği gibi FGF23 ve s-Klotho ortalama değerlerinin birçok ilaç kullanımı ve sigara içimi tarafından etkilenmesi, çalışmaya alınacak kişi seçiminde sorgulamanın ayrıntılı yapılması gerektiğini göstermiştir.

24 saatlik idrar toplanma koşullarının zorluğu, albüminürinin birçok etkenden etkilenmesi ve eGFR hesabının birçok değişkene bağlı olması bizi, literatür tarafından böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede üstün gösteren Cys C'yi araştırmaya

yönelmiştir. Bizim de sağlıklı bireylerden 24 saatlik idrar toplayamamız çalışmamızda gördüğümüz bir eksiklik olmuştur. Yaptığımız çalışmada Cys C düzeyinin sağlıklı grup (grup 1) ve grup 2, grup 3 ve grup 4 kişilerdeki ortalama değerlerinin farklılık göstermesi bu bilgiyi desteklemiştir. Fakat yapılacak ek çalışmaların, Cys C ortalama değeri ile ilaç etkileşiminin göz önünde bulundurularak yapılması önerilmiştir.

DM tanısı olan kişilerde en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan birinin DNP olması ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin ciddi sayıda olması bizi DNP'nin otonom nöropati etkisi üzerinden kardiyovasküler riskini araştırmaya yöneltmiştir. HRV cihazı kullanılarak yapılan çalışmada, bir kişi için önerilen cihazın takılı kalma süresi 24 saat iken bizim çalışmaya almayı planladığımız kişi sayısı, holter polikliniğinin çalışma düzenini aksatmamak ve kişilerin çalışma için 24 saatlik cihazın takılı kalmasına olan önyargıları nedeniyle, çalışmaya aldığımız kişilere cihaz bir saat takılmıştır. Bu da çalışmamızda gördüğümüz diğer bir eksiklik olmuştur. Literatür taramasında görülen; HRV parametreleri ile bazı ilaçların etkileşiminin bu konuda yapılacak araştırmalarda önemsenmesi önerilmiştir.

FGF23, s-Klothonun DN tanısında erken evre belirteç olabilmesi için daha fazla sayıda vaka içeren ek çalışmaların yapılması; Cys C' nin, FGF23 ve s-Klotho ile benzer şekilde değişkenlik göstermesi nedeniyle önerilen bu ek çalışmalara dahil edilmesi, HRV-nöropati- DN üçgenindeki çalışmalara ağırlık verilmesi ve yapılması önerilen tüm çalışmalarda da çalışmaya alınacak kişi seçiminin çok dikkatli yapılarak, ilaç ve sigara kullanım sorgusunun tam olması önerilmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Eboh C, Chowdhury TA. Management of diabetic renal disease. *Ann Transl Med.* 2015;3(11):154.
2. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014 Oct 23;37(10):2864–83.
3. Atasoy A, Atay A, Ahabab S, Hanedar M, Yenigün M. Diyabetik nefropati'ye genel bir bakış. *Haseki Tip Bul.* 2015;53(1):16–9.
4. Bouaziz A, Zidi I, Zidi N, Mnif W, Zinelabidine H. Nephropathy Following Type 2 Diabetes Mellitus in Tunisian Population. *West Indian Med J.* 2012 Dec ;61(9):881–9.
5. Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy among Patients with Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):919–28.
6. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008 Oct;120(1):1–34.
7. Bouksila M, Kaabachi W, Mrad M, Smaoui W, El Kateb EC, Zouaghi MK, et al. FGF 23, PTH and vitamin D status in end stage renal disease patients affected by VDR FokI and BsmI variants. *Clin Biochem Elsevier Inc. on behalf of The Canadian Society of Clinical Chemists;* 2018;54:42–50.
8. Donate-Correa J, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. FGF23/Klotho axis: Phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012 Feb;23(1–2):37–46.
9. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Phosphorus Metabolism And Management In Chronic Kidney Disease: Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Phosphate Homeostasis and Pathogenesis of Disordered Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial.* 2007 Jul 17;20(4):302–8.
10. Maltese G, Karalliedde J. The Putative Role of the Antiageing Protein Klotho in Cardiovascular and Renal Disease. *Int J Hypertens.* 2012;2012:1–5.
11. Shimizu A, Horikoshi S, Rinnno H, Kobata M, Saito K, Tomino Y. Serum cystatin C may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal.* 2003;17(5):164–7.

12. Human cystatin C antigens. 2012 . Available from: [www.hytest.fi](http://www.hytest.fi) [Erişim Tarihi: 16.01.2019]
13. Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010 Feb 1;33(2):434–41.
14. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):267–80.
15. Nihal T, Nitin, Kapoor, Jachin Velavan SV (eds.) In: *A Practical Guide to Diabetes Mellitus*: Jaypee Brothers Medical Publishers. 2016.
16. Satman İ, İmamoğlu ř SS ve ark. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu*. 2018. 15 p.
17. Turdep-II Sonuçlarının Özeti. [http://cdn.istanbul.edu.tr/statics/istanbultip.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/attachments/021\\_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf](http://cdn.istanbul.edu.tr/statics/istanbultip.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf) [Erişim Tarihi:03.01.2019]
18. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier; 2010 Jan 1 [;87(1):4–14.
19. Wild S, Bchir MB, Roglic G, Green A, Sci M, Sicree R, et al. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. 2004
20. The World Health Report 1998 Life in the 21st century A vision for all. 1998;
21. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. 2010 Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. [Erişim Tarihi:04.01.2019]
22. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Position Statement Executive Summary: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2011 Jun 1;34(6):1419–23.
23. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul 1;32(7):1327–34.
24. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul 1;20(7):1183–97.
25. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. *Diabetes Care* . 2014 Jan 1 ;37(Supplement\_1):S14–80.

26. Vijan S. Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2015 Mar 3;162(5):ITC1.
27. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012 Apr 1;35(4):731–7.
28. Little RR. Glycated Hemoglobin Standardization – National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Perspective. *Clin Chem Lab Med* 2003 Jan 16;41(9).
29. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society ; 2009 Jan 8;360(2):129–39.
30. Group TAC. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* . Massachusetts Medical Society ; 2008 Jun 12;358(24):2560–72.
31. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* (London, England) NIH Public Access; 2010 Aug 7;376(9739):419–30.
32. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus. Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık. 2009.
33. Baysal A, Aksoy M, Besler T, Bozkurt N, Keçecioglu S, Merdol T ve ark. Diyet El Kitabı 5. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. 2008.
34. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. In: Hemmingsen B, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011
35. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL LJ. Diabetes mellitus”, Chapter 338. In: *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 17th edition New York. 2008. p. 2275–2304.
36. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D JJ. *Harrison’s principles of internal medicine*. 2005. 1467-8 p.

37. GNÜ. S. Diabetic Nephropathy. In: Cecil Textbook of Medicine, Güneş Kitabevi Ltd. 2019.
38. Klein R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Arch Ophthalmol 1984 Apr 1;102(4):520.
39. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 1987 Nov;94(11):1389–400.
40. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2002 Apr 11;346(15):1145–51.
41. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. Diabetologia. 2000 Aug 9;43(8):957–73.
42. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med. 2004 Aug 18;21(9):976–82.
43. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic Somatic Neuropathies. Diabetes Care 2004 Jun 1;27(6):1458–86.
44. Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. Eur J Pharmacol. 2013 Nov;719(1–3):180–6.
45. Premkumar LS, Pabbidi RM. Diabetic Peripheral Neuropathy: Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. Cell Biochem Biophys. 2013 Nov;67(2):373–83.
46. 3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2011. Diabetes Care. 2011 Jan 1;34(Supplement\_1):S11–61.
47. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Apr 11;346(15):1145–51.
48. Alvin C. Powers, Diabetes Mellitus; Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo J.L.J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. Loscalzo J, editor. 2109-2138. p.
49. Silvio E. Inzucchi RSS. Diabetes Mellitus. In: Lee Goldman DAA, editor. Cecil Medicine,. 23rd ed. p. 887–91, 1727–60.



50. Habermann TM. Mayo Clinic Internal Medicine Concise Textbook. Gosh AK, editor. 2007. 576-577 p.
51. Süleymanlar G, Ereğ E SK. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. 2004. 1-7 p.
52. Parving H-H, discussant P. Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. Vol. 60, Kidney International. 2001
53. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care. 2004 Jan 1;27(Supplement 1):S79–83.
54. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. N Engl J Med Massachusetts Medical Society ; 2001 Sep 20;345(12):851–60.
55. Abbott K, Basta E, Bakris GL. Blood Pressure Control and Nephroprotection in Diabetes. J Clin Pharmacol John Wiley & Sons, Ltd; 2004 Apr 1;44(4):431–8.
56. Narres M, Claessen H, Droste S, Kvitkina T, Koch M, Kuss O, et al. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. Jandeleit-Dahm K, editor. PLoS One. 2016 Jan 26;11(1):e0147329.
57. Akheel Ahmed M, Kishore G, Abdul Khader H, Neelathahalli Kasturirangan M. Brief Communication Risk Factors and Management of Diabetic Nephropathy Vol. 24, Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013.
58. Fliser D. Chronic Angiotensin II Receptor Blockade Reduces (Intra)Renal Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. J Am Soc Nephrol 2005 Feb 16;16(4):1135–40.
59. Group TDC and CTR. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med. Massachusetts Medical Society ; 1993 Sep 30;329(14):977–86.
60. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. Clin Sci 2013 Feb 1;124(3):139–52.

61. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Physiol*. 2004 Jan;286(1):F8–15.
62. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DER, Mauer SM. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes Vol. 40, *Kidney International*. 1991
63. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al. Advanced Glycosylation End Products in Patients with Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 1991 Sep 19;325(12):836–42.
64. Singh AK, Mo WA, Dunea G, Arrudaa JAL. Effect of Glycated Proteins on the Matrix of Glomerular Epithelial Cells 1998
65. Ritz E, Zeng X-X, Rychlík I. Clinical Manifestation and Natural History of Diabetic Nephropathy. In 2011. p. 19–27.
66. Sharma K, Ziyadeh FN. Hyperglycemia and Diabetic Kidney Disease: The Case for Transforming Growth Factor- as a Key Mediator. *Diabetes* 1995 Oct 1;44(10):1139–46.
67. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy Vol. 56, *Kidney International*. 1999
68. Janssen B, Hohenadel D, Brinkkoetter P, Peters V, Rind N, Fischer C, et al. Carnosine as a Protective Factor in Diabetic Nephropathy: Association With a Leucine Repeat of the Carnosinase Gene CNDP1. *Diabetes* 2005 Aug 1;54(8):2320–7.
69. Dai C, Yang J, Bastacky S, Xia J, Li Y, Liu Y. Intravenous Administration of Hepatocyte Growth Factor Gene Ameliorates Diabetic Nephropathy in Mice. 2004
70. Benigni A, Zoja C, Corna D, Zatelli C, Conti S, Campana M, et al. Add-On Anti-TGF-Antibody to ACE Inhibitor Arrests Progressive Diabetic Nephropathy in the Rat. 2003
71. Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, Dunn SR, Alzahabi B, Rohde R, et al. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth Factor-β1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999 Nov;34(5):818–23.

72. De Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH. Antibodies against Vascular Endothelial Growth Factor Improve Early Renal Dysfunction in Experimental Diabetes 2001
73. Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Brekken RA, Hugo C. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int.* 2006;69:1654–61.
74. Sung SH, Ziyadeh FN, Wang A, Pyagay PE, Kanwar YS, Chen S. Blockade of Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Ameliorates Diabetic Albuminuria in Mice. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3093–104.
75. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of Glucose Signaling in Mesangial Cells in Diabetic Nephropathy. 2003
76. Palm F, Hansell P, Ronquist G, Waldenström A, Liss P, Carlsson P-O. Polyol-pathway-dependent disturbances in renal medullary metabolism in experimental insulin-deficient diabetes mellitus in rats. *Diabetologia.* 2004 Jul 1;47(7):1223–31.
77. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998 Jul;352(9123):213–9.
78. Teng B, Duong M, Tossidou I, Yu X, Schiffer M, Lewko B, et al. Role of protein kinase C in podocytes and development of glomerular damage in diabetic nephropathy. 2014
79. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT, Schutzer WE, Reed JF, Mader SL, et al. Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. *J Clin Invest* 2001;107(7):889–98.
80. Hur J, Dauch JR, Hinder LM, Hayes JM, Backus C, Pennathur S, et al. The Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in a Murine Model of Type 2 Diabetes. 2015
81. Hilgers KF. Type 2 Diabetic Nephropathy: Never too Early to Treat. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb 9;16(3):574–5.
82. Hoffman BB, Sharma K, Ziyadeh FN. The potential role of transforming growth factor-B in diabetic nephropathy. *Miner Electrolyte Metab.* 1998;190–6.

83. TUĞRUL A. Diyabetik Nefropati Diabetic Nephropathy. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002;113–21.
84. Wolf G SK. Pathogenesis, clinical manifestations, and natural history of diabetic nephropathy. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, editor. Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. p. 354–71.
85. Bekir UÇAN TD. Diyabet ve Böbrek. Türkiye Klin J Intern Med. 2013;6(3):50–8.
86. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH SM. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care. 2004 Jan 1;27(Supplement 1):S79–83.
87. Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, et al. KDOQI Commentary KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. 2013
88. Bargman JM SK. Chronic Kidney Disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. 2008. p. 1761–1771.
89. Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. Pediatr Nephrol. 2010 Apr 22;25(4):583–90.
90. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-shearon T, Port FK. Association of Elevated Serum PO<sub>4</sub>, Ca PO<sub>4</sub> Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients. 2001
91. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci 2001 May 22;98(11):6500–5.
92. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in *Hyp* mice. Am J Physiol Metab 2006 Jul; 291(1):E38–49.
93. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. Nature Publishing Group; 2013;9(11):641–9.
94. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr 1993 Sep;123(3):393–7.

95. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 Oct;277(2):494–8.
96. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and Function of the FGF23/Klotho Endocrine Pathways. *Physiol Rev*. 2012 Jan;92(1):131–55.
97. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochem Biophys Res Commun* . 2000 Oct;277(2):494–8.
98. Itoh N, Ornitz DM. Functional evolutionary history of the mouse *Fgf* gene family. *Dev Dyn* 2008 Jan;237(1):18–27.
99. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003 Dec 29;19(3):429–35.
100. Amatschek S, Haller M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human - what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *Eur J Clin Invest* 2010 Apr 14;40(6):552–60.
101. Batra J, Buttar RS, Kaur P, Kreimerman J, Melamed ML. FGF-23 and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016 Dec;23(6):423–9.
102. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int*. 2011 Apr;79:S24–7.
103. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Predicts Progression of Chronic Kidney Disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007 Aug 15;18(9):2600–8.
104. Jean G, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Sep 1;24(9):2792–6.

105. Jean G, Bresson E, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Oct 8;24(3):948–55.
106. Kovesdy CP, Quarles LD. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep 1;28(9):2228–36.
107. Donate-Correa J, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. FGF23/Klotho axis: Phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012 Feb;23(1–2):37–46.
108. Bueno de Oliveira Santo Aristides RR, Amaro -São Paulo -São Paulo S, Rodrigo Bueno de Oliveira A, Maria Affonso Moysés R. FGF-23: state of the art
109. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006 Dec 29;444(7120):770–4.
110. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006 Dec 29;444(7120):770–4.
111. Kumar R. Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis. *Bone* 2000 Sep;27(3):333–8.
112. Amann K, Gross ML, London GM RE. Hyperphosphataemia—a silent killer of patients with renal failure *Nephrol Dial Transpl*. 1999;14(9):2085–7.
113. Randers E, Erlandsen EJ. Serum Cystatin C as an Endogenous Marker of the Renal Function – a Review. *Clin Chem Lab Med* 1999 Jan 1 ;37(4).
114. Elsayed MS, El Badawy A, Ahmed A, Omar R, Mohamed A. Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. Elsevier Ltd; 2019;13(1):374–81.
115. Wang Q-P, Gu J-W, Zhan X-H, Li H, Luo X-H. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Clin Biochem*. 2009 Nov 1;46(6):495–500.

116. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):20–9.
117. Hon Eh, Lee St. Electronic Evaluation Of The Fetal Heart Rate. VIII. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations. *Am J Obstet Gynecol* 1963 Nov 15;87:814–26.
118. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care*. 1985 Sep 1;8(5):491–8.
119. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Guidelines Heart rate variability. *Eur Heart J*. 1996;17:354–81.
120. Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use Available from: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Guidelines/Scientific-Statements/guidelines-Heart-Rate-Variability-FT-1996.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Scientific-Statements/guidelines-Heart-Rate-Variability-FT-1996.pdf) [Erişim Tarihi:16.01.2019]
121. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol Circ Physiol* 1985 Jan;248(1):H151–3.
122. SAYKRS BM. Analysis of Heart Rate Variability. *Ergonomics*. 1973 Jan;16(1):17–32.
123. Akselrod S, Gordon D, Ubel F, Shannon D, Berger A, Cohen R. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (80- )* 1981 Jul 10;213(4504):220–2.
124. Meral Yıkçıoğlu Uk, Serdar Payzın Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD hımır D. Tark Kardiyol Dern Arş 200/ : 29· 238-245 Kalp Hızı Değişkenliği
125. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan;379(9811):165–80.
126. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, et al. United States Renal Data System 2006 Annual Data Report Abstract. *Am J Kidney Dis*. 2007 Jan;49:A6–7.

127. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting Diabetic Nephropathy in Insulin-Dependent Patients. *N Engl J Med*. 1984 Jul 12;311(2):89–93.
128. Wiegmann TB, Chonko AM, Barnard MJ, MacDougall ML, Folscroft J, Stephenson J, et al. Comparison of Albumin Excretion Rate Obtained With Different Times of Collection. *Diabetes Care*. 1990 Aug 1;13(8):864–71.
129. Chase HP. High-Normal Blood Pressure and Early Diabetic Nephropathy. *Arch Intern Med*. 1990 Mar 1;150(3):639.
130. Wu C, Wang Q, Lv C, Qin N, Lei S, Yuan Q, et al. The changes of serum sKlotho and NGAL levels and their correlation in type 2 diabetes mellitus patients with different stages of urinary albumin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):343–50.
131. Utaş C, Özbakır Ö, Keleştimur F, Yücesoy M. TIP 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Diabet Regülasyonu ( HbA1C ), Diyabet Süresi Ve Kan Basıncının Nefropati İle İlişkisi. *7993(1):12–8*.
132. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati Diabetic Nephropathy. Available from: [http://www.balkanmedicaljournal.org/uploads/pdf/pdf\\_BMJ\\_1625.pdf](http://www.balkanmedicaljournal.org/uploads/pdf/pdf_BMJ_1625.pdf) [Erişim Tarihi:17.05.2019]
133. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998 Nov 1;21(11):1932–8.
134. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1127–33.
135. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud*. 2015 ;12(1–2):110–8.
136. Keleştimur F, Paşaoğlu H, Utaş C, Akbeyaz Ö. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda HbA1c'nin Mikroalbuminüri ile İlişkisi. *Türkiye Klin J Case Reports Türkiye Klinikleri*; 1990;8(2):93–6.
137. Kataoka H, Miyatake N, Kitayama N, Muraio S, Tanaka S. Decrease in toe pinch force in male type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2018 Jun 27 ;22(3):647–52.



138. Özkurt S, Musmul A, Temiz G, Doğan I, Soydan M. Haemostatic changes in patients with diabetic nephropathy due to proteinuria. *Turkish Nephrol Dial Transplant J.* 2013;22(1):95–100.
139. Agarwal S, Saikia U, Sarma D, Devi R. Assessment of glomerular and tubular function in the evaluation of diabetic nephropathy: A cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22(4):451.
140. Momeni A, Mirhosseini M, Kabiri M, Kheiri S. Impact of vitamin D therapy on decreasing of proteinuria in type 2 diabetic patients. *J Nephropathol.* 2016;6(1):10–4.
141. Czekalski S. Diabetic nephropathy and cardiovascular diseases. *Rocz Akad Med w Białymstoku.* 2005;50:122–5.
142. Cao L, Boston A, Jegede O, Newman HA, Harrison SH, Newman RH, et al. Inflammation and Kidney Injury in Diabetic African American Men. 2019;2019.
143. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and Function of the FGF23/Klotho Endocrine Pathways. *Physiol Rev* 2012 Jan;92(1):131–55.
144. Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatr Nephrol.* 2010 Apr 22;25(4):583–90.
145. Arking DE, Atzmon G, Arking A, Barzilai N, Dietz HC. Association Between a Functional Variant of the *Klotho* Gene and High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Pressure, Stroke, and Longevity. *Circ Res* 2005 Mar 4 [;96(4):412–8.
146. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, Fallin D, Judge DP, Moy TF, et al. *Klotho* Allele Status and the Risk of Early-Onset Occult Coronary Artery Disease. *Am J Hum Genet.* 2003 May;72(5):1154–61.
147. Kachiwala SJ, Harris SE, Wright AF, Hayward C, Starr JM, Whalley LJ, et al. Genetic influences on oxidative stress and their association with normal cognitive ageing. *Neurosci Lett* 2005 Sep;386(2):116–20.
148. Inci A, Sari F, Coban M, Olmaz R, Dolu S, Sarıkaya M, et al. Soluble *Klotho* and fibroblast growth factor 23 levels in diabetic nephropathy with different stages of albuminuria. *J Investig Med* 2016 Aug;64(6):1128–33.

149. Farías-Basulto A, Martínez-Ramírez HR, Gómez-García EF, Cueto-Manzano AM, Cortés-Sanabria L, Hernández-Ramos LE, et al. Circulating Levels of Soluble Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in Diabetic Patients and Its Association with Early Nephropathy. *Arch Med Res* . 2018 Oct;49(7):451–5.
150. Vervloet MG, Zuilen AD Van, Heijboer AC, Wee PM, Bots ML. Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease : An analysis of the Masterplan cohort. *BMC Nephrol*. BioMed Central Ltd; 2012;13(1):20.
151. Burnett SAM, Gunawardene SC, Bringham FR, Jüppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*. 2006;21(8):1187–96.
152. Ferrari SL, Bonjour J-P, Rizzoli R. Fibroblast Growth Factor-23 Relationship to Dietary Phosphate and Renal Phosphate Handling in Healthy Young Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Mar 1;90(3):1519–24.
153. Silver J, Naveh-Manly T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2013 Nov 23;9(11):641–9.
154. Scholze A, Liu Y, Pedersen L, Xia S, Roth HJ, Hocher B, et al. Soluble-Klotho and Its Relation to Kidney Function and Fibroblast Growth Factor-23. 2014
155. Farías-Basulto A, Martínez-Ramírez HR, Gómez-García EF, Cueto-Manzano AM, Cortés-Sanabria L, Hernández-Ramos LE, et al. Circulating Levels of Soluble Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in Diabetic Patients and Its Association with Early Nephropathy. *Arch Med Res* 2018 Oct ;49(7):451–5.
156. Tsai M-H, Leu J-G, Fang Y-W, Liou H-H. High Fibroblast Growth Factor 23 Levels Associated With Low Hemoglobin Levels in Patients With Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4. *Medicine (Baltimore)* 2016 Mar;95(11):e3049.
157. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005 Mar;67(3):1171–8.
158. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y-I. Klotho, a Gene Related to a Syndrome Resembling Human Premature Aging, Functions in a Negative Regulatory Circuit of Vitamin D Endocrine System. *Mol Endocrinol*. 2003 Dec 1;17(12):2393–403.

159. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast Growth Factor-23 Mitigates Hyperphosphatemia but Accentuates Calcitriol Deficiency in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jul;16(7):2205–15.
160. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007 Nov 8
161. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 - hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007 Oct 1;195(1):125–31.
162. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast Growth Factor-23 Mitigates Hyperphosphatemia but Accentuates Calcitriol Deficiency in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jul;16(7):2205–15.
163. Haruna Y, Kashihara N, Satoh M, Tomita N, Namikoshi T, Sasaki T, et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. *Proc Natl Acad Sci* 2007 Feb 13;104(7):2331–6.
164. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y-I. Klotho, a Gene Related to a Syndrome Resembling Human Premature Aging, Functions in a Negative Regulatory Circuit of Vitamin D Endocrine System. *Mol Endocrinol*. 2003 Dec 1;17(12):2393–403.
165. Valvo E, Bedogna V, Casagrande P, Antiga L, Zamboni M, Bommartini F, et al. Captopril in patients with type II diabetes and renal insufficiency: Systemic and renal hemodynamic alterations. *Am J Med* 1988 Sep;85(3):344–8.
166. Hope Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the Hope Study And Micro-Hope substudy. *Lancet* 2000 Jan ;355(9200):253–9.
167. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):870–8.

168. Narumiya H, Sasaki S, Kuwahara N, Irie H, Kusaba T, Kameyama H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors up-regulate anti-aging klotho mRNA via RhoA inactivation in IMCD3 cells. *Cardiovasc Res* 2004 Nov 1;64(2):331–6.
169. Gheith O, Othman N, Nampoory N, Halimb MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: difference in the prevalence and risk factors worldwide. *J Egypt Soc Nephrol Transplant* 2016;16:65–72.
170. Fiseha T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Biomark Res* 2015 Dec 4;3(1):16.
171. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May;150(9):604.
172. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Predicts Progression of Chronic Kidney Disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Sep;18(9):2600–8.
173. Figurek A, Spasovski G, Popovic-Pejicic S. FGF23 Level and Intima-Media Thickness Are Elevated From Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Ther Apher Dial.* 2018;22(1):40–8.
174. Semba RD, Fink JC, Sun K, Cappola AR, Dalal M, Crasto C, et al. Serum Fibroblast Growth Factor-23 and Risk of Incident Chronic Kidney Disease in Older Community-Dwelling Women. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Jan;7(1):85–91.
175. Clorius JH, Dreikorn K, Zelt J, Raptou E, Weber D, Rubinstein K, et al. RenalGraftEvaluation with Pertechnetate and I @ 131 ClinicalStudy. 1979;20(10):1029–38.
176. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009 Nov;20(11):2305–13.
177. Herget-rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004 Sep;66(3):1115–22.

178. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):29–34.
179. Çağlar B, Dik İ, Aysu AN, Erdenen F, Müderrisoğlu C, Bedir B. Tip Diabetes Mellitus’lu ve Esansiyel Hipertansif Hastalarda Valsartanın Mikroalbuminüri ve GFR Üzerindeki Etkisi ve Diyabetik Nefropatinin Ayırıcı Tanısında Serum Cystatin C Düzeyi. *Türk Nefroloji Diyal ve Transplant Derg.* 2004;13:21–5.
180. Randers E, Erlandsen EJ. Serum Cystatin C as an Endogenous Marker of the Renal Function – a Review. *Clin Chem Lab Med* 1999 Jan 1;37(4).
181. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000 Jul;36(1):29–34.
182. Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of Renal Function In Renal Transplant Patients Using Cystatin C. A Comparison To Other Renal Function Markers And Estimates. *Ren Fail* 2001 Jan 7;23(3–4):439–48.
183. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem.* 2000 Jan 1;37(1):49–59.
184. Bölke E, Schieren G, Gripp S, Steinbach G, Peiper M, Orth K, et al. Cystatin C – A Fast and Reliable Biomarker for Glomerular Filtration Rate in Head and Neck Cancer Patients. *Strahlentherapie und Onkol.* 2011 Mar 24;187(3):191–201.
185. Ibrahim MA, Ahmed YS, Abdelhamed H, Youssef I, Al A, Makkeyah YM. Value of Urinary Cystatin C In Early Detection Of Diabetic nephropathy In Type 2 International Journal of Advanced Research in Biological Sciences Value of Urinary Cystatin C In Early Detection Of Diabetic nephropathy In Type 2 Diabetes Mellitus. 2015;(March).
186. Kuźniewski M, Żyłka A, Kucharz J, Dumnicka P, Gala-Błądzińska A, Ząbek-Adamska A, et al. Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1–12.

187. Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, Itoh Y, Kawai T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol*. 1997 Aug;48(2):104–8.
188. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65(4):1416–21.
189. Werle B, Sauckel K, Nathanson C-M, Bjarnadottir M, Spiess E, Ebert W, et al. Cystatins C, E/M and F in Human Pleural Fluids of Patients with Neoplastic and Inflammatory Lung Disorders. *Biol Chem* 2003 Jan 20;384(2).
190. Reed CH. Diagnostic applications of cystatin C. *Br J Biomed Sci*. 2000;57(4):323–9.
191. Kriegsmann J, Hansen T, Petrow PK, Gaumann A, Keyszer G, Bräuer R. Synovial giant cells in rheumatoid arthritis: Expression of cystatin C, but not of cathepsin B. *Exp Toxicol Pathol*. 2000 Aug;52(4):312–6.
192. Noemi ´ Rebollo FJC-P. Clinical Case Study Cystatin C for Therapeutic Drug Monitoring. 2015;808.
193. Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002 Apr;61(4):1453–61.
194. Xia LH, Bing XG, An XT. Serum cystatin C assay for the detection of early renal impairment in diabetic patients. *J Clin Lab Anal*. 2004;18(1):31–5.
195. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2001 Aug;38(2):310–6.
196. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis Elsevier Ltd*; 2011;21(1):69–78.
197. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010 Oct 1;33(10):2285–93.

198. Chandrasekharan B, Srinivasan S: Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 951–960.
199. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49(193):95–108.
200. Khandoker AH, Al-Angari HM, Khalaf K, Lee S, Almahmeed W, Al Safar HS, et al. Association of diabetes related complications with heart rate variability among a diabetic population in the UAE. *PLoS One*. 2017;12(1):1–16.
201. Mylonopoulou M, Tentolouris N, Antonopoulos S, Mikros S, Katsaros K, Melidonis A, et al. Heart rate variability in advanced chronic kidney disease with or without diabetes: Midterm effects of the initiation of chronic haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3749–54.
202. Gerstein HC. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA* 2001 Jul 25;286(4):421.
203. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2008 Aug 7;359(6):584–92.
204. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2545–52.
205. Arking DE, Krebsova A, Macek M, Macek M, Arking A, Mian IS, et al. Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proc Natl Acad Sci*. 2002 Jan 22;99(2):856–61.
206. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid Decline of Kidney Function Increases Cardiovascular Risk in the Elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009 Dec;20(12):2625–30.
207. Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, Smiles AM, Thorn L, Skupien J, et al. Serum Concentration of Cystatin C and Risk of End-Stage Renal Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 2012 Nov 1;35(11):2311–6.