



T. C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI

BİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETİK NORMOALBUMİNÜRİK VE
MİKROALBUMİNÜRİK HASTALARDA DİYABETİK NEFROPATİNİN
BELİRTECİ OLARAK SİSTATİN C VE TGF- β 1**

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. MÜMTAZ TAKIR

İSTANBUL, 2012



T. C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI

BİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETİK NORMOALBUMİNÜRİK VE
MİKROALBUMİNÜRİK HASTALARDA DİYABETİK NEFROPATİNİN
BELİRTECİ OLARAK SİSTATİN C VE TGF- β 1**

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. MÜMTAZ TAKIR

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NİLGÜN GÜVENER DEMİRAĞ

İSTANBUL, 2012

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından KA09/308 no.lu araştırma olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, hem engin bilgi ve tecrübeleriyle hem de üstün insani vasıflarıyla her zaman örnek aldığım, sevgili hocam Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nilgün Güvener Demirağ'a,

Yan dal eğitim sürecimde yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü'ye, Doç. Dr. M. Eda Ertörer'e

Değerli hocalarım Doç. Dr. Aslı Nar, Yrd. Doç. Dr. Okan Bakıner'e,

Tez çalışmam da çok değerli emekleri ile önemli katkıda bulunan sevgili uzmanım Uzm. Dr. Aslı Doğruk Ünal'a,

Çok önemli desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Nilüfer Bayraktar ve Uzm. Ecz. Ayşegül Haberal'a,

Tez çalışmam sırasında gösterdikleri üstün gayret ve samimi desteklerinden dolayı Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nın tüm ekibine,

Yan dal eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Özlem Tarçın, Uzm. Dr. Hülya Parıldar, Uzm. Dr. Nilay Ergen, diyetisyen Selen Köksal, diyabet eğitim hemşiresi Emel Nur Ulusoy ve tüm personele,

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nın diğer tüm doktor, hemşire ve personeline,

Her zaman, her yerde desteğini hissettiğim, tez çalışmamın yazım aşamasındaki çok önemli katkılarından dolayı değerli arkadaşım Baver Ergun'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatımı şekillendiren kıymetli hocalarıma,

Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim tüm aileme,

Bugünü göremeyen rahmetle andığım sevgili babama,

Beni her zaman anlayan, en büyük destekçim sevgili eşim Dr. Huriye Berk Takır'a,

Canımdan çok sevdiğim tatlı kızıma ve canım oğluma,

gönülden teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Mümtaz TAKIR

ÖZET

Bu çalışma normoalbuminürik ve mikroalbuminürik tip 2 diyabetli hastalarda serum sistatin C ile serum ve idrar TGF- β 1 seviyelerini ölçmek yoluyla böbrek yetmezliğini belirlemek için yapıldı.

78 tip 2 diyabetik hasta çalışmaya alındı. Hastalar idrar albumin miktarı ve hesaplanan GFR'ye (eGFR) göre 4 gruba ayrıldı. (MDRD [Modification of Diet in Renal Disease] ile eGFR hesaplandı). Grup 1 (n=20); eGFR <60 ml/dk/1,73 m² ve normoalbuminürik hastalar, grup 2 (n=21): eGFR <60 ml/dk/1,73 m² veya >60 ml/dk/1,73 m² ile mikroalbuminürik hastalar, grup 3 (n=17): eGFR >120 ml/dk/1,73 m² ile normoalbuminürik hastalar ve grup 4 (n=20): eGFR 90-120 ml/dk/1,73 m² ile normoalbuminürik hastalardan oluştu.

Serum kreatinin, idrar albumin düzeyleri, MDRD'ye göre eGFR, serum sistatin C, serum ve idrar TGF- β 1 düzeyleri belirlendi. İstatistiksel analiz için Ki-kare testi, One-Way Anova and Tukey HDS testi kullanıldı.

Makrovasküler komplikasyonlar grup 2 hastalarda diğerlerinden daha yüksek bulundu (p<0.01), fakat diğer diyabetik komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark yoktu. Grup 1 hastalarda kan glukoz regülasyonu en iyi olmasına rağmen, kan üre (BUN), serum kreatinin daha yüksek ve eGFR anlamlı olarak daha düşüktü. Normoalbuminürik grup 1 hastalarda serum sistatin C belirgin olarak yüksek iken, serum ve idrar TGF- β 1 düzeyleri mikroalbuminürik grup 2 hastalarda yüksekti. Grup 2 hastalarda eGFR ile serum sistatin C düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu (r=-0.892, P<0.001).

Tüm hasta gruplarının değerlendirilmesinde eGFR ile sistatin C arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulundu (r=-0,726 p=0,001).

Tip 2 diyabetiklerde idrar albumin atılımı nefropati saptanmasında önerilmesine rağmen, bu çalışmada idrarda albumin atılımı artmamış, eGFR'si azalmış hasta grubunda artmış serum sistatin C düzeylerinin diyabetik nefropatinin erken belirteci olarak kullanılabileceğini gösterdik.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 diyabetik nefropati, serum sistatin C, serum ve idrar TGF- β 1, mikroalbuminüri, normoalbuminüri, eGFR

ABSTRACT

This study was done to predict renal impairment in type 2 diabetic patients with normalalbuminuria or microalbuminuria by detection of serum cystatin C and serum and urinary TGF- β levels.

78 type 2 diabetic patients were enrolled. They were categorized into 4 groups depending on their urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate (eGFR by MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]): eGFR < 60 mL/min/1.73 m² with normoalbuminuria in group 1 (n=20); eGFR was < 60 mL/min/1.73 m² or > 60 mL/min/1.73 m² with microalbuminuria in group 2 (n=21); eGFR > 120 mL/min/1.73 m² with normoalbuminuria in group 3 (n=17) and eGFR between 90-120 mL/min/1.73 m² with normoalbuminuria in group 4 (n=20); Serum creatinine, urinary albumin levels, serum cystatin C, serum and urinary TGF- β 1, eGFR were determined. Ki-kare test, One-Way Anova and Tukey HSD test were used for statistical comparisons.

Macrovascular complication was found higher in group 2 patients than others (p < 0.01), but there were no difference about other diabetic complications. Although blood glucose regulation was best, blood urea, serum creatinine were higher and eGFR was significantly lower in group 1 patients. While serum cystatin C level was significantly high in normoalbuminuric group 1 patients, serum and urinary TGF- β 1 levels were high in microalbuminuric group 2 patients. The serum level of cystatin C was found to negatively correlate with eGFR in group 2 patients (r = -0.892, P < 0.001).

It was found to be a negative relation between eGFR and cystatin C in the all patient groups (r = -0.726 p = 0.001).

Although urinary albumin excretion is suggested for detection of type 2 diabetic nephropathy, there is group of patients with decreased eGFR but without increased urinary albumin excretion, in which serum cystatin C level was indicated to be used as an early biomarker of diabetic nephropathy.

Key Words: Type 2 diabetic nephropathy, serum cystatin C levels, serum and urinary TGF- β 1 levels, microalbuminuria, normalalbuminuria, eGFR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Özet.....	<i>iv</i>
Abstract.....	<i>v</i>
İçindekiler.....	<i>vi</i>
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	<i>viii</i>
Tablo dizini	<i>ix</i>
Şekil dizini.....	<i>xi</i>
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diyabetik nefropati.....	2
Patofizyoloji.....	2
Diyabetik nefropati karakteristik özellikleri.....	4
Tarama ve tanı.....	4
Evrer, klinik seyir.....	7
Risk faktörleri.....	8
Kororbid durumlar.....	8
Cinsiyet Dağılımı.....	9
Diyabetik nefropati için yaş dağılımı.....	9
Diyabetik nefropati prevalansının ırklara göre değişimi.....	9
Prognoz.....	9
Diyabetik nefropatisi olan hastaların değerlendirilmesi.....	10
Hasta eğitimi.....	10
Hikâye.....	10
Fizik muayene.....	10
Ayırıcı tanı.....	11
2.2. Renal fonksiyon monitorizasyonu.....	11
eGFR Hesaplanması.....	12
Renal hasar derecelendirmesi.....	12
Testin doğruluğunu etkileyen faktörler.....	13
2.3. Kronik tubuler disfonksiyonun belirteçleri.....	13
BUN (Kan üre nitrojen).....	13
Kreatinin.....	13
Sistatin C.....	13
Bağ doku büyüme faktörü (cTGF).....	14
Transforming growth faktör-β1 (TGF-β1).....	14
2.4. Sistatin C.....	14
Referans aralıklar.....	16
Spesifik popülasyonlarda sistatin C.....	16
Yaşlı popülasyon.....	16
Diyabetik popülasyon.....	16
Sistatin C'ye dayalı GFR hesaplama denklemleri.....	17
Sistatin C ve klinik sonuçlar.....	17
2.5. Transforming growth faktör-beta (TGF-β).....	17
Diyabetik böbrekte yapı ve fonksiyon ilişkisi.....	18

Diyabetik böbrekte TGF- β uyarıları.....	18
TGF- β 'nin böbrek hipertrofisi ve matriks ekspresyonu üzerine etkileri.....	18
Hücre kültüründe elde edilen kanıtlar.....	19
TGF- β hiperglisemi ile işbirliği içinde çalışmaktadır.....	20
Hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar.....	20
Anti TGF- β terapileri ile girişim.....	21
İnsan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, insanlarda diyabetik nefropatide artmış TGF- β	21
TGF- β düzenlenmesi ve diyabetik nefropati eğilimi.....	21
TGF- β sistemi ile etkileşen diğer faktörler.....	22
2.6. Diyabetik Nefropatide Tübülointerstisyum.....	23
EMT patolojisi.....	25
DN'de TGF- β 1, Smads ve EMT rolü.....	25
Toplayıcı kanalda TGF- β , serum ve glukokortikoid ile indüklenebilen kinaz-1 ve EMT.....	26
Tedavi girişimi.....	26
3. BİREYLER ve YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma evreni.....	27
3.2. Vakaların seçimi.....	27
Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	27
Çalışmadan hariç tutulma kriterleri.....	27
3.3. Laboratuvar Analizleri.....	27
3.4. İstatistiksel değerlendirme.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	70
7. KAYNAKLAR.....	72

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

a-SMA	: a-düz kas aktini (a-smooth muscle actin)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE-I	: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü 1
ACR	: Albumin/kreatinin oranı
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AER	: Albumin atılım oranı
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokleri
BMI	: Body mass index
BUN	: Kan üre nitrojen
CG	: Cockcroft-Gault
Ctgf	: Bağ dokusu büyüme faktörü
Cys C	: Sistatin C
DM	: Diabetes mellitus
DN	: Diyabetik nefropati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECM	: Ekstraselüler matriks
EMT	: Epitelyalden mezenkimale hücre transformasyonu
GBM	: Glomerüler bazal membran
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT1	: Glucose transporter 1
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
hs CRP	: High sensitif C reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
IDMS	: İzotop seyreltmeli kütle spektrometrisi
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDOQI	: Böbrek Hastalığı Sonuç Kalite Girişimi
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
MA	: Mikroalbuminüri
MAP	: Mitogen-activated protein
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease (Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu)
m RNA	: Messenger RNA
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey Ulusal Sağlık ve Nutrisyon Çalışması
NKF	: Ulusal Böbrek Vakfı
PKC	: Protein kinaz C
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
S cr	: Serum kreatinin
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SGK1	: Serum ve glukokortikoid ile indüklenebilen kinaz-1
TGF-β1	: Transforming growth faktör-beta 1
VEGF factor)	: Vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor)

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 : Albumin atılımındaki anormallikler.....	6
Tablo 2 : Diyabetik nefropati gelişiminde evreler.....	7
Tablo 3 : Diyabetik nefropati evreleri: Tanı için idrar albumin miktarının eşik değerleri ve temel klinik özellikler.....	8
Tablo 4 : Tanımlayıcı özelliklerin gruplara göre değerlendirilmeleri.....	29
Tablo 5 : Gruplara göre hipertansiyon değerlendirilmesi.....	31
Tablo 6 : Gruplara göre risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	32
Tablo 7 : Gruplara göre mikroalbuminüri, GFR ve sistatin C değerlendirilmeleri.....	33
Tablo 7a : Mikroalbuminüri, GFR ve sistatin C ölçümlerinin Post Hoc değerlendirilme sonuçları.....	33
Tablo 8 : Gruplara göre serum ve idrar TGF- β 1 dağılımı.....	35
Tablo 8a : Post Hoc değerlendirilme sonuçları.....	36
Tablo 9 : Gruplara göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirilmesi.....	37
Tablo 9a : Glukoz, HbA1c, BUN ve kreatinin ölçümlerinin Post Hoc değerlendirilme sonuçları.....	37
Tablo 10 : Gruplara göre TSH ve hs CRP dağılımı.....	40
Tablo 11 : Gruplara göre tam kan ölçümlerinin değerlendirilmeleri.....	41
Tablo 11a : Hemoglobin ve hematokrit ölçümlerinin Post Hoc değerlendirilme sonuçları.....	41
Tablo 12 : Laboratuvar ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri.....	43
Tablo 13 : Laboratuvar ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmeleri.....	45
Tablo 14 : Sistatin C ile diğer değişkenlerin ilişkileri.....	46

Tablo 15	: Grup 1 ve grup 2’de KAH durumuna göre sistatin C düzeyleri değerlendirilmeleri.....	51
Tablo 16	: TGF- β 1 ile diğer değişkenlerin ilişkileri.....	51
Tablo 17	: Gruplarda GFR ile serum sistatin C ve serum kreatinin ilişkisi	52
Tablo 18	: Total olgularda GFR ile serum sistatin C ve serum kreatinin ilişkisi.....	53
Tablo 19	: Sistatin C ile yaş, BMI, HT, KAH ve hsCRP ilişkisi.....	53
Tablo 20	: Cinsiyete göre sistatin C değerlendirmesi.....	54
Tablo 21	: GFR sınıflamasına göre sistatin C değerlendirmesi.....	54
Tablo 22	: Sistatin C için çeşitli noktalardaki tanı tarama testi sonuçları.....	55
Tablo 23	: Area Under Curve	55

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1	: Diyabetik nefropati patogenezinin basit şeması.....	3
Şekil 2	: Diabetes mellitusta mikroalbüminüri taraması ve progresyonunun önlenmesi.....	5
Şekil 3	: Gruplara göre yaşların dağılımı.....	30
Şekil 4	: Gruplara göre cinsiyetlerin dağılımı	31
Şekil 5	: Gruplara göre KAH dağılımı	32
Şekil 6	: Grupların mikroalbüminüri düzeylerinin dağılımı.....	34
Şekil 7	: Grupların GFR düzeylerinin dağılımı	34
Şekil 8	: Grupların sistatin C düzeyleri dağılımı	35
Şekil 9	: TGF-β1 düzeylerinin gruplara göre dağılımı	36
Şekil 10	: Glukoz düzeylerinin gruplara göre dağılımı	38
Şekil 11	: HbA1c düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	38
Şekil 12	: BUN düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	39
Şekil 13	: Kreatinin düzeylerinin gruplara göre dağılımı	40
Şekil 14	: Grupların hemoglobin düzeyleri dağılımı	42
Şekil 15	: Grupların hematokrit düzeyleri dağılımı.....	42
Şekil 16	: Grupların potasyum düzeyleri dağılımı.....	44
Şekil 17	: Grupların ALT düzeyleri dağılımı	46
Şekil 18	: Gruplarda sistatin C ile yaş ilişkilerinin dağılımı.....	48
Şekil 19	: Gruplarda sistatin C ile diyabet süresi ilişkilerinin dağılımı.....	48
Şekil 20	: Gruplarda sistatin C ile mikroalbüminüri ilişkilerinin dağılımı.....	49
Şekil 21	: Gruplarda sistatin C ile GFR ilişkilerinin dağılımı	49
Şekil 22	: Gruplarda sistatin C ile ürik asit ilişkilerinin dağılımı.....	50
Şekil 23	: Gruplarda sistatin C ile LDL kolesterol ilişkilerinin dağılımı	50
Şekil 24	: Sistatin C için elde edilen ROC eğrisi.....	56

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 2 diyabet insidansı ülkemizde ve özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada hızla artmaktadır (1,2). Diyabet ve diyabete bağlı kronik komplikasyonların görülme hızında yaşanan ciddi artışlar nedeniyle tüm dünyada son dönem böbrek hastalığına (SDBH) yol açan faktörler arasında diyabetik nefropati (DN) ilk sıraya yerleşmiştir (1,3).

Klinik pratikte DN'nin erken tespiti, evrelendirilmesi albumin atılım oranı (AER) ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçülerek yapılmaktadır. Bu progresyonun açıklanmasında problemlere yol açmaktadır.

DN'nin erken evre belirteçleri tanımlanmalıdır. Mikroalbuminüri DN ve ilerleyici böbrek yetmezliği için bir risk faktörü olarak kabul edilmesine karşın (4,5), yeni araştırmalar değişkenliğine ve altta yatan böbrek patolojisi için düşük bir öngördürücü değere sahip olması ile ilgili sorular ortaya atmıştır (6). Çünkü normofiltrasyon esnasında mikroalbuminüri (MA) veya AER'de artış olmaksızın GFR <60 ml/dk/1.73 m² olabilmektedir. Bu DN'de normoalbuminürik ve albuminürik yolların olduğunu göstermektedir (7). Yine MA'sı olan bazı hastalar normal böbrek yapısı sergilerken, bazı normoalbuminürik diyabetiklerde iyi belirlenmiş nefropatik lezyonlar gözlenmiştir (8,9). Çeşitli çalışmalarda tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde, normoalbuminürinin GFR'deki azalmayı engellemediği gösterilmiştir (10).

GFR ölçümünün belirteçlerinden biri olan Sistatin C tüm çekirdekli hücrelerden üretilir ve glomerüllerden serbestçe filtre olur. Tamamı proksimal tubuluslardan reabsorbe ve katabolize edilir. Yaş, kilo, cinsiyet ve protein alımından etkilenmediğinden GFR ölçümü için ideal bir belirteçtir (11).

DN tablosu bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkilerinin bir sonucu olabilir. Bunlar arasında öne çıkan faktör fibrotik bir sitokin olan TGF- β 1'dir. Çünkü TGF- β 1, diyabetik böbrek hastalığının iki ayırt edici özelliği olan renal hücre hipertrofini başlatır ve ekstrasellüler matriks birikimini uyararak mezangial genişlemeye yol açar (12). DN'de TGF- β 1'in renal hipertrofi, glomeruloskleroz ve tubulointerstisyel fibrozise yol açtığı, artan nefropatinin derecesiyle orantılı olarak üriner TGF- β 1 düzeylerinin arttığı bilinmektedir (13).

Bu çalışmayı özellikle normoalbuminürik tip 2 diyabetik hastalarda DN'nin erken tanısında serum sistatin C ve transforming growth faktör-beta1 (TGF- β 1) düzeylerinin renal bozukluğu göstermede ne kadar anlamlı olduğunu ortaya koymak, klinik pratikte kullandığımız Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (MDRD: Modification of Diet in

Renal Disease) formülü ile hesaplanan eGFR ve MA düzeyleri ile serum sistatin C ve TGF-β1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla planladık.

Bu çalışma ile erken DN'de hangi belirtecin daha anlamlı olduğu, sistatin C'nin serum kreatinine dayalı eGFR'ye göre doğruluk ve duyarlılık yönünden üstünlüğü olup olmadığını ortaya koymaya çalışacağız. Bu sonuçlar bize klinik pratiğimizde yol gösterici olacaktır. Yine bu çalışma ile serum ve idrar TGF-β1 düzeyi ile MA ve serum kreatinine dayalı eGFR arasındaki ilişkinin anlamlılık açısından ortaya konması klinik pratikte DN'nin evrelendirilmesinde önemli olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetik nefropati

Tip 2 diyabet insidansı ülkemizde ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada hızla artmaktadır (1,2). Nüfusun artması, yaşlanma, kentleşme, artan obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak diabetes mellitus (DM) prevalansı artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (DSÖ), tüm yaş grupları için diyabet prevalansı 2000'de %2.8 olarak hesaplanırken, 2030'da bu oranın %4.4 olması beklenmektedir (14).

DM'ta en önemli morbitide nedeni olarak vasküler komplikasyonlar karşımıza çıkmaktadır. Tüm dünyada son dönem böbrek hastalığına (SDBH) yol açan faktörler arasında diyabet ilk sıraya yerleşmiştir ve diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetliler oluşturmaktadır (1,3).

Bunun nedenleri;

- 1) Diyabetin özellikle tip 2 DM'nin artan prevalansı
- 2) Diyabet hastalarının artan yaş ortalaması
- 3) Diyabetik SDBH hastalarının da renal replasman tedavisi almaları olabilir.

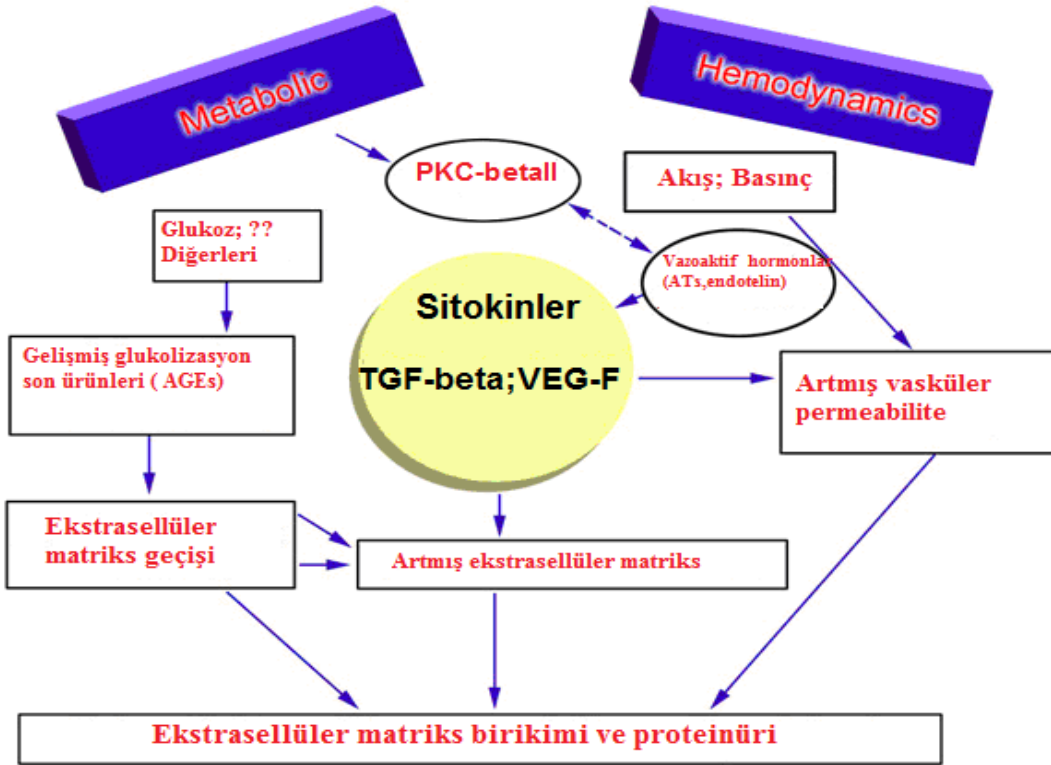
DN'nin başlamasının önemi yalnızca SDBH'na yol açması değildir. Hem tip 1 hemde tip 2 diyabetiklerde proteinüri gelişmesi kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi büyük ölçüde arttırmaktadır (15). İdrarda albumin atılımının ve kan basıncının yükselmeye başladığı henüz filtrasyon kaybının gelişmediği hastaların tespit edilmesi özel bir önem taşımaktadır, çünkü bu gruptaki hastalar profilaksi önlemlerine iyi cevap vermektedir.

Patofizyoloji

Diyabetin erken dönemlerinde morfolojik değişiklikler meydana gelmeden önce hipergliseminin indüklediği bir dizi metabolik, hormonal ve humoral etkileşim ile böbrek plazma akımı ve intraglomerüler hidrostatik basınç artar (16).

DN'nin asıl nedeni bilinmemektedir ancak hiperfiltrasyona ve renal hasara yol açması nedeniyle hiperglisemi, artmış glikolizasyon ürünleri ve sitokin aktivasyonu gibi bazı teoriler öne sürülmüştür.

Hiperglisemi glomerülde transforming growth faktör-beta (TGF- β) oluşumunu ve bu sitokin ile uyarılan matriks protein üretimini artırır. TGF-beta ve vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor (VEGF)) sellüler hipertrofiye neden olur. Kollojen sentezini artırır, vasküler değişikliklerden sorumludur (17,18). Ayrıca hiperglisemi protein kinaz C aktivasyonu ile renal ve diğer vasküler komplikasyonlara katkıda bulunur. Aşağıda diyabetik nefropati için basit bir şema görülmektedir (şekil-1).



Şekil 1: Diyabetik nefropati patogenezinin basit şeması

Diyabetik nefropatide glomerüllerde 3 major histolojik değişiklik olur.

- 1) Hiperglisemi ile matriks üretiminin ya da matriks proteinlerinin glikolizasyonunun artması sonucunda mezengial genişleme
- 2) Glomerüler bazal membranda (GBM) kalınlaşma
- 3) İntraglomerüler hipertansiyon (HT) nedeniyle glomerüloskleroz gelişimi (afferent arter genişlemesi yada glomerüllerde iskemik hasar nedeniyle) (19).

Diyabetik glomerülopatide anahtar değişiklik ekstrasellüler matriksteki artmadır. En erken morfolojik değişiklik GBM'da kalınlaşma ve ekstrasellüler matriks artmasına bağlı olarak mezengiumdaki genişlemedir (19). Aşırı mezengial genişlemelerden oluşan alanlar Kimmelstiel-Wilson nodülleri veya nodüler mezengial genişleme olarak adlandırılır ve proteinüri gelişen hastaların %40-50'sinde gözlenmiştir (20).

DN'de böbrek boyutları başlangıçta tipik olarak normal yada artmıştır. Bu durum bir çok diğer kronik böbrek hastalığından ayırt edilmesini sağlar. (renal amiloidoz ve polikistik böbrek hastalığı hariç)

Renal hemodinamideki değişikliklerle proteinüri, GFR'de azalma HT gelişir. HT tüm progresif böbrek hastalıklarında olduğu gibi DN'de de olumsuz bir faktördür (19).

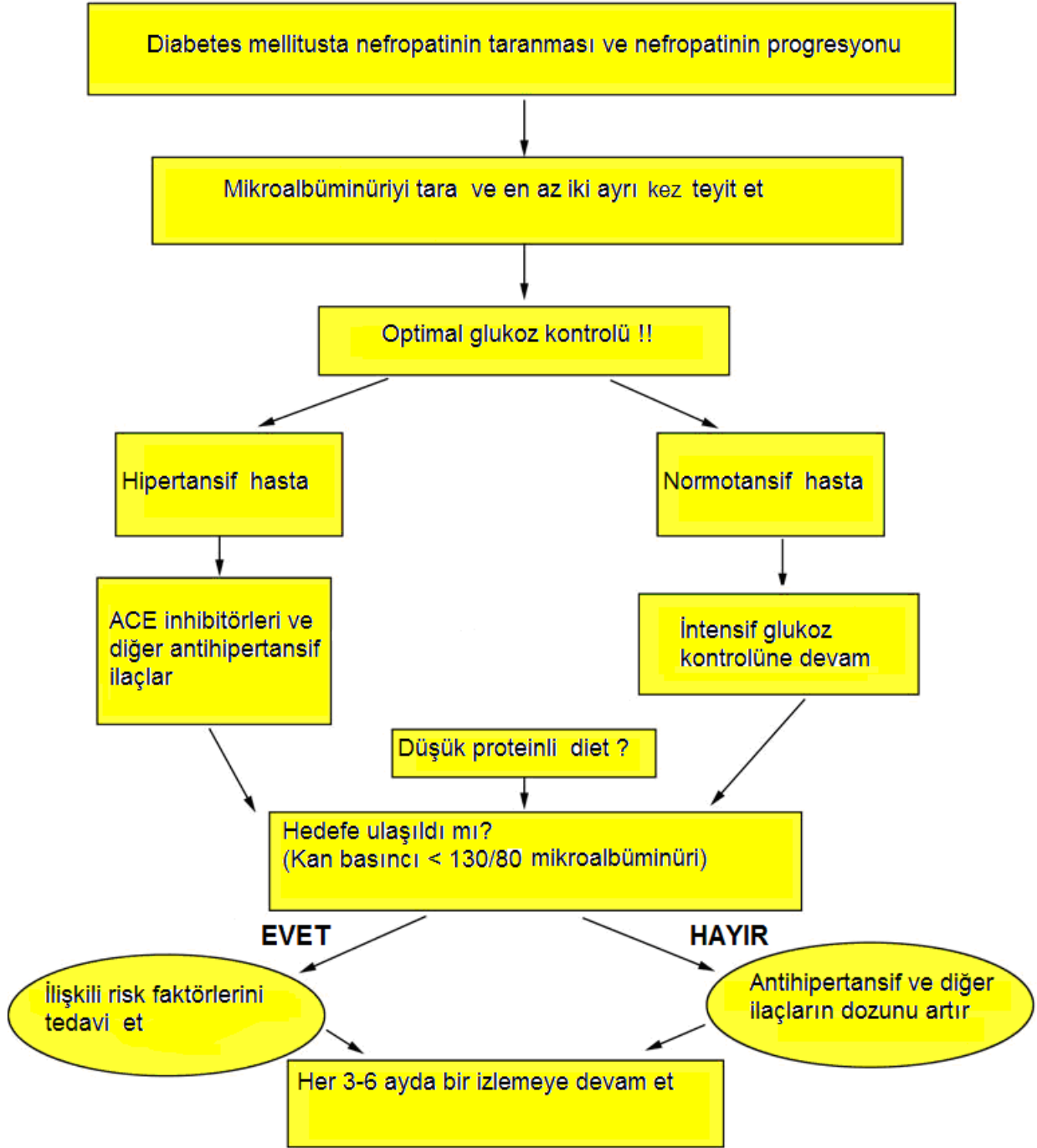
Diyabetik nefropati karakteristik özellikleri

- 3-6 ay aralıklarla bakılan idrarda en az 2 defa persistan albuminüri olması (≥ 300 mg/gün veya ≥ 200 μ gr/dk)
- GFR'de progresif azalma
- Artmış arteriyel kan basıncı

Tarama ve tanı

Tip 2 DM'de tanı anında DN için tarama başlamalıdır (21). Bu dönemde hastaların %7'sinde MA mevcuttur (22). Tip 1 DM'de ilk tarama tanıdan 5 yıl sonra önerilir (21).

Ancak özellikle kötü glukoz, lipid kontrolü ve HT'si olan tip 1 DM'lilerde 5 yıldan önce MA prevalansı %18'e varabilir (23). Ayrıca puberte MA için bağımsız bir risk faktörüdür (24). Bu nedenle pubertedeki ve kötü metabolik kontrolü olan tip 1 DM'lilerde tanıdan 1 yıl sonra MA taraması yapılmalıdır. MA olmasa da hem tip 1 hem tip 2 DM'de yılda bir tarama yapılmalıdır (19,21) (şekil 2).



Şekil 2: Diabetes mellitusta mikroalbüminüri taraması ve progresyonunun önlenmesi (ACE-I Anjiotensin konverting enzim inhibitörü) (19).

DN üriner albumin atılımına göre kategorize edilir: mikroalbuminüri ve makroalbuminüri. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından mikro ve makroalbuminüri tanısı için belirlenen eşik değerleri (zamanlı, 24 saatlik ve spot idrar) ve her evrenin klinik seyri tablo 1’de gösterilmiştir (21).

Tablo 1: Albumin atılımındaki anormallikler (21).

Kategori	Spot idrar ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin)	24-saatlik idrar ($\text{mg}/24\text{saat}$)	Toplama süresi ($\mu\text{g}/\text{dk}$)
Normal	< 30	< 30	<20
Mikroalbuminüri	30-299	30-299	20-199
Klinik albuminüri	≥ 300	≥ 300	≥ 200

Albuminüri tespiti 3 şekilde yapılabilir.

- 1) Sabah ilk idrarda albumin-kreatinin oranı
- 2) 24 saatlik idrarda kreatinin ve kreatinin klirensi ile birlikte
- 3) Belirli zamanlarda (4 saat veya gece boyunca) idrar toplanması

DN'de tarama ve tanıda ilk basamak, sabah ilk yada rastgele spot idrarda albumin ölçümüdür. Bu ADA klavuzu'nda önerilen, kolay ve doğru uygulanabilir bir methodtur (21). 24 saatlik idrar veya belirli süre idrar toplanması zordur. Örnek toplama ve süre kontrolündeki hatalardan dolayı yanlış sonuçlar verebilir. 24 saatlik idrar sonuçları referans olarak alındığında, rastgele idrar örneğinde eşik değeri 17 mg/L kabul edilirse MA tanısı için %100 sensitivite ve %80 spesifite elde edilmiş olur (25).

Tüm anormal sonuçlar, idrar albumin atılımındaki günlük değişimden dolayı, 3-6 ay içinde elde edilmiş 3 örneğin ikisiyle teyit edilmelidir (21,26).

Tarama idrar albumin atılımını arttıran son 24 saat içinde aşırı egzersiz, hematüri, akut ateşli hastalık, idrar yolu enfeksiyonu, fazla proteinli gıda alımı, kısa dönem önce hiperglisemi varlığı, diyabetik koma, kontrolsüz HT, hamilelik ve kalp yetmezliği gibi durumlarda yapılmamalıdır (27).

Albumin ölçümü için rutin olarak kullanılan immunoassay yöntemleri DN için yeterli sensitivite sunarlar. Mikroalbuminüri DN ve ilerleyici böbrek yetmezliği için bir risk faktörü olarak kabul edilmesine karşın (4,5), yeni araştırmalar değişkenliğine ve altta yatan böbrek patolojisi için düşük bir öngördürücü değere sahip olmasına bağlı olarak öngördürücü değeri hakkında sorular ortaya atmıştır (6). Bu nedenle DN'nin yeni belirteçlerinin tanımlanması gerekliliği tartışılmaktadır.

Normal idrar albumin atılımı ile azalmış GFR'si olan tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda vardır (28,29). Bu durum Tip 1 DM, uzun süreli DM, HT ve/veya retinopatisi olan kadınlarda daha sık görülmüştür (28).

Yine MA'sı olan bazı hastalar normal böbrek yapısı sergilerken, bazı normoalbuminürik diyabetiklerde iyi belirlenmiş nefropatik lezyonlar gözlenmiştir (8,9). 1197 kişinin alındığı 3. Ulusal Sağlık ve Nutrisyon Çalışmasında (NHANES), mikro-makroalbuminüri ya da retinopatisi olmayan Tip 2 DM'lilerde düşük GFR (<60 ml/dk 1.73 m²) saptanmıştır (10). Bu durumun muhtemelen klasik diyabetik glomerüloskleroza ziyade renal parankimal hastalığa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Evreler, klinik seyir

Tablo 2: Diyabetik nefropati gelişiminde evreler (19).

	Tanımlama	Karakteristik	GFR	Albumin Atılımı	Kan Basıncı	Kronoloji
Evre 1	Hiperfonksiyon ve hipertrofi	Glomerüller Hiperfiltrasyon	Tip1 ve Tip 2 de artar	Artış olabilir	Tip 1 normal, Tip 2 normal, Hipertansiyon	Tanı anında mevcut
Evre 2	Sessiz evre	Kalınlaşmış BM, Genişlemiş mezangium	Normal	Tip1 normal, Tip2 <30-300 mg/gün olabilir	Tip 1 normal, Tip 2 normal, Hipertansiyon	İlk 5 yıl
Evre 3	Hafif evre	Mikroalbuminüri	GFR düşmeye başlar	30-300 mg/gün	Tip 1 de artmış, Tip 2 de normal Hipertansiyon	6-15 yıl
Evre 4	Belirgin diyabetik nefropati	Makroalbuminüri	GFR normalden düşük	>300 mg/gün	Hipertansiyon	15-25 yıl
Evre 5	Üremik	SDBH	0-10	Azalmış	Hipertansiyon	25-30 yıl

Tablo 3: Diyabetik nefropati evreleri: Tanı için idrar albumin miktarının eşik değerleri ve temel klinik özellikler (20).

Evreler	Albuminüri eşik değerleri	Klinik özellikler
Mikroalbuminüri	20-199 µg/dk 30-299 mg/24 saat 30-299 mg/gün*	Azalmış anormal nokturnal kan basıncı ve artmış kan basıncı seviyeleri Artmış trigliserid, total, LDL kolesterol ve doymuş yağ asitleri Artmış metabolik sendrom komponentlerinin sıklığı Endotelial disfonksiyon Diyabetik retinopati ile ilişkili amputasyon ve kardiyovasküler hastalık Artmış kardiyovasküler mortalite Stabil GFR
Makroalbuminüri	200 µg/dk 300 mg/24saat >300mg/gr*	Hipertansiyon Artmış trigliserid, total ve LDL kolesterol Asemptomatik myokardiyal iskemi Progresif GFR azalması

*spot idrar örneği. total proteinüri ölçümü (spot idrar örneğinde ≥ 500 mg/24 saat veya ≥ 430 mg/L) de bu aşamayı tanımlamak için kullanılabilir (20).

Risk faktörleri

DN uzun dönem hiperglisemik seyreden diyabetiklerin %40'ında gelişir. Hatta epidemiyolojik ve ailesel çalışmalar hem tip 1 hem tip 2 diyabette genetik yatkınlığın olduğunu tespit etmiştir (30). DN oluşması ve gelişmesinde modifiye edilebilir başlıca faktörler inatçı hiperglisemi ve HT'dir (31,32). Diğer faktörler glomerüler hiperfiltrasyon, sigara, dislipidemi, proteinüri seviyesi, diyetin protein ve yağ içeriği gibi faktörleridir (33,34).

Komorbid durumlar

Retinopatiyi araştırmak önemlidir. DN varlığında retinopati siktir ve tanı için anlamlıdır. Dolayısıyla retinopati yönünden muayene edilmelidir. Tip 2 diyabetiklerde prospektif çalışmalar diyabetik retinopatinin, nefropati gelişmesi için bir gösterge olduğunu göstermiştir (35). Retinopati bir risk göstergesidir, risk faktörü değildir. DN'lilerde periferik ve otonomik nöropati daha sık görülür, morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir.

DN'si olan hastalar, artmış kardiyovasküler riskten dolayı koroner kalp hastalıkları yönünden rutin olarak değerlendirilmelidir. Karotis arter stenozu, periferik arter hastalığı ve aterosklerotik renal arter stenozu gibi diğer komplikasyonlar yönünden araştırılmalıdırlar.

Cinsiyet dağılımı

Erkek ve kadın cinsiyeti eşit olarak etkiler.

Diyabetik nefropati için yaş dağılımı

Tip 1 DM'de ilk 10 yıllık süreçte DN nadiren gelişir. 10-20 yıldır diyabeti olan bir hastada pik insidans genellikle %3/yıl kadardır. SDBH gelişmesi için ortalama yaş 60 civarındadır. Daha uzun dönem tip 2 DM olan yaşlı hastalarda diyabetik böbrek hastalığı insidansı daha yüksektir. Tip 2 DM'si olan Pima yerlilerinde, diyabetin erken yaşta saptanmasıyla SDBH arasında ilişki saptanmıştır (36).

Diyabetik nefropati prevalansının ırklara göre değişimi

DN ciddiyeti ve insidansı tip 2 DM'si olan özellikle siyah ırkta, beyazlara göre 3-6 kat daha yüksektir. Meksikalı Amerikalı'larda ve Pima Yerlileri'nde insidansı yüksektir. Farklı genetik popülasyonlarda sık saptanması, DN'nin gelişiminde diyet, kötü glisemik kontrol, HT ve obezite gibi sosyoekonomik faktörlerin primer rol oynadığını göstermektedir. Aynı zamanda ailesel yatkınlıkta rol oynamaktadır. 20 yaş itibarıyla diyabeti olan Pima Yerlileri'nin yarısında DN gelişmiş ve bunların %15 kadarı SDBH'ye ilerlemiştir (19).

Prognoz

DN anlamlı morbidite ve mortalite nedenidir. Mikro ve makroalbuminüri diyabette her hangi bir nedenden dolayı olan mortaliteyi arttırır. Mikroalbuminüri aynı zamanda artmış koroner, periferik damar hastalığı ve kardiyovasküler nedenlerden ölüm riskini nondiyabetik hastalarda da arttırır (19).

Proteinüri gelişmeyen hastalar daha düşük ve stabil mortalite hızına sahiptir. Proteinürisi olan hastalarda ise mortalite hızı 40 kat artmıştır. Tip 1 DM ve proteinüri hastalarında diyabet yaşı ve relatif mortalite arasında çan eğrisi şeklinde ilişki saptanmıştır. Almanya'da yapılan progresif bir çalışmada, 5 yıllık sağ kalım tip 2 DM'i olan yaşlı popülasyonda %10'dan azdır. Tip 1 DM'i olan genç popülasyonda ise %40'dan fazla değildir (19).

Tip 1 DM ve nefropatili hastalarda kardiyovasküler hastalık mortalitenin major sebebidir (%15-25). Rosolowsky ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada transplantasyon ve diyaliz gibi böbrek koruyucu tedavilere rağmen, tip 1 DM ve

makroalbuminüri varlığında SDBH olanlarda mortalite riski yüksek seyretmeye devam etmiştir (37).

Tip 1 ve tip 2 DM her ikisinde SDBH için önemli sebeplerdir, çoğunluğunu ise tip 2 DM oluşturur. Böbrek yetmezliği geliştiren tip 1 DM hastalarının son birkaç dekatta azaldığı gözlenmiştir (19).

Diyabetik nefropatisi olan hastaların değerlendirilmesi

Mikro veya makroalbuminüri tanısı konduktan sonra, hastalar diğer olası etiyolojiler, renal fonksiyon, komorbid hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir.

Hasta eğitimi

DN'den korunma da, erken tanı ve tedavide hasta eğitimi çok önemlidir. Düzenli kontrol ve izlem gereklidir.

Hikâye

Diyabeti olan hastalarda hikaye

- Köpüksü idrar
- Açıklanamayan proteinüri
- Diyabetik retinopati
- Hipoalbuminemiye sekonder halsizlik ve pretibial ödem (nefrotik sendrom mevcutsa)
- Periferik vasküler tıkaçıcı hastalıklar, HT veya KAH gibi diğer ilişkili hastalıklar sorgulanmalıdır.

Fizik muayene

Hastalarda uzun dönem diyabet ile ilişkili fiziksel bulgular;

- Hipertansiyon
- Periferik nabızlarda azalma
- Duyu kaybı ve tendon reflekslerinde zayıflama ile karakterize diyabetik nöropati varlığı
- Kardiyak oskültasyon sırasında 4. kalp sesinin duyulması
- İyileşmeyen cilt ülserleri ve osteomyelit olabilir.

Tip 1 DM ve diyabetik nefropatisi olan hastaların neredeyse tümünde retinopati ve nöropati gibi diyabetik mikrovasküler hastalık bulguları görülür (38). Retinopatisi olan tip 1 DM hastalarının ise az bir kısmında glomerüllerde histolojik değişiklik ve makroalbuminüri gelişir (19).

Tip 2 DM hastalarında belirgin proteinüri ve retinopati varlığında DN varlığı karakteristik iken, retinopati yok ise proteinüri varlığı nondiyabetik glomerüler hastalık lehinedir (19).

Ayırıcı tanı

- Hafif zincir depo hastalığı
- Multipl myelom
- İnterstisiyel nefrit
- Nefroskleroz
- Nefrotik sendrom
- Renal arter stenozu
- Renal ven trombozu
- Renovasküler HT

Ayırıcı tanı genellikle hikaye, fizik muayene, laboratuvar sonuçları, böbrek görüntülemesi ile yapılır. Renal biyopsi yalnızca özel durumlarda uygulanır.

2.2. Renal fonksiyon monitorizasyonu

GFR, renal fonksiyonu gösteren en iyi parametredir ve mikro veya makroalbuminürik DM'lilerde bakılabilir (39). Sağlıklı bir kişide kreatinin temel alınarak hesaplanan normal GFR 100-150 ml/dk'dır. GFR tayini için pratikte en sık kreatin klirensi, yaş, cinsiyet ve BMI ile hesaplanan tahmini GFR kullanılır.

Ulusal Böbrek Vakfı kılavuzu KBH'si olanlarda GFR'nin hesaplanmasını önermektedir (39). Ulusal Böbrek Vakfı ve ADA'ya göre, GFR erişkinlerde Cockcroft-Gault veya Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (MDRD) denklemleri kullanılarak hesaplanabilir (40,41). Serum kreatinine dayalı olan bu denklemlerin hiçbiri GFR'yi yüksek derecede öngördürmemektedir. Cockcroft-Gault denklemi kötü glisemik kontrol sergileyen hastalarda daha az doğrudur (42). Vücut ağırlığına bağlı yanlıgı içermektedir ve daha az güvenilirdir (43,44).

Cockcroft-Gault formülü ile GFR, obez diyabetiklerde olduğundan daha yüksek, zayıf diyabetiklerde daha düşük hesaplanır. Zayıf diyabetiklerde Cockcroft-Gault formülü, obez diyabetiklerde MDRD ile GFR hesaplanması daha çok tercih edilmelidir (38). MDRD'de kilo hesaba katılmaz ve GFR kilodan etkilenmez (45,46).

MDRD denklemi hastaya dair olağan bilgilerle böbrek fonksiyonunun sınıflandırılmasına imkan tanırken, kreatinin analizleri ve kalibratörlere bağlı olabilen hataların engellenmesi için ayarlama yapılması gereklidir (47). Ayrıca Diyabet Kontrolü ve

Komplikasyonları Çalışması'nda MDRD'nin önemli ölçüde hataya yol açacak şekilde, yüksek veya normal GFR'yi olduğundan düşük hesapladığı ortaya konmuştur (48). Böbrek Hastalığı Sonuç Kalitesi Girişimi'ne göre, hastaların yalnızca %70'i bu denklemler ile iyi evrelendirilmiş olarak kabul edilebilir (49).

İngiltere'de diyabetiklerde böbrek fonksiyonlarını belirlemede eGFR'nin kullanılması önerilmektedir (50). Bu formül GFR'yi olduğundan düşük hesaplayabilir (51). Parving ve arkadaşları makroalbuminüri olan tip 2 diyabetiklerde, $GFR < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ iken, eGFR'nin düşük duyarlılığa sahip olduğunu ortaya koymuştur (52).

Amerikan Diyabet Birliği Cockcroft-Gault ile (ml/dk/1.73 m^2) hesaplanan vücut yüzey alanı ve MDRD ile düzeltilmiş eGFR kullanılmasını önermektedir (53,54).

eGFR Hesaplanması:

1) CG ile hesaplanan eGFR: Yaş, cinsiyet, kilo ve serum kreatinin düzeyi kullanılarak, Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan GFR'dir. İdrar toplamayı gerektirmez (53).

$$eGFR = [140 - \text{yaş (yıllar)}] \times \text{kilo (kg)} \times k \times c / \text{serum kreatinin } (\mu\text{mol/L})$$

(k erkek ise 1.23 ve kadın ise 1.04 , c (düzeltilmiş vücut yüzey alanı): $1.73/\text{bsa}$)

Bsa (vücut yüzey alanı hesaplanması):

$$\text{bsa (m}^2\text{)} = [\text{kilo (kg)}] 0.425 \times [\text{boy (cm)}] 0.725 \times 0.007184 \text{ (55).}$$

2) MDRD ile hesaplanan eGFR: $186 \times (\text{scr} \times 0.011) - 1.154 \times (\text{yaş}) - 0.203 \times (0.742, \text{ kadın ise}) \times (1.210 \text{ Afrikan Amerikan ise})$ (scr: serum kreatinin $\mu\text{mol/L}$ 'dir) (54).

Renal hasar derecelendirmesi:

Evre 1: eGFR $> 90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

Evre 2: eGFR $60-89 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

Evre 3: eGFR $30-59 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

Evre 4: eGFR $15-29 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

Evre 5: eGFR $< 15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

3) Serum kreatinin kalibrasyon ve ölçüm farklılıklarından dolayı, enzimatik yolla kalibre edilmiş kreatin ile tekrar eGFR hesaplanabilir (47).

$$eGFR = 175 \times [\text{serum kreatinin (mg/dl)}] - 1.154 \times (\text{yaş}) - 0.203 \times 0.742 \text{ (kadın ise)} \times 1.212 \text{ (afrikalı amerikalı ise)}$$

4) Kreatin klirensi: 24 saatlik idrar toplanmalıdır. Serum kreatin değeri ile hesaplanır. Genellikle böbrek yetmezliğinde kreatin klirensi GFR'yi olduğundan yüksek gösterir.

Normal klirens erkeklerde $97-137 \text{ ml/dk}$, kadınlarda $88-128 \text{ ml/dk}$ 'dir (56).

Testin doğruluğunu etkileyen faktörler:

1. Yetersiz idrar toplanması
2. Gebelik
3. Değişken egzersiz

Simetidin, trimetoprim ve sefalosporin gibi böbrek hasarı yapan ilaçlardan da etkilenir.

2.3. Kronik tubuler disfonksiyonun belirteçleri

Tubuler proteinüri, glomerüler filtrasyon normal ancak proksimal tubul emilim kapasitesi azalmışsa gelişir. Bu gelişimin belirteçleri şunlardır:

BUN (Kan üre nitrojen)

Serumda BUN ve kreatinin ölçümü böbrek hasarı için bilinen en basit testlerdir. Bunlar böbrekler tarafından atılan normal metabolik ürünlerdir. Üre protein yıkımının yan ürünüdür. Böbrek hasarında bu artık ürünler atılamayacak ve serumdaki miktarı artacaktır. BUN normal değeri 7-20 mg/dl dir (57).

Kreatinin

İskelet kaslarında bulunan kreatinin metabolitidir. İskelet kas kütlelerini yansıtır (58). Kreatinin normal seviyesi 0,8-1,4 mg/dl dir. Bayanlarda genellikle daha az kas kütlelerine sahip oldukları için erkeklere göre daha düşüktür (0,6-1,2 mg/dl). Kreatinin yıkılma zamanı ve kas kütlelerine düşen kreatin oranı genellikle sabittir. Bu nedenle plazma kreatinin düzeyi genellikle sabittir (57).

Kreatinin bazlı GFR hesaplaması geniş çapta kullanılmasına karşın, kas kütlelerinden ve diyetten etkilenmesi nedeniyle ideal bir belirteç değildir (59). Dolayısıyla yeni öngördürücü denklemlerin geliştirilmesine ve teyit edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar böbrek bozukluğu olan veya olmayan diyabetiklerin serum kreatinin düzeyine dayalı olabilir (60). Bir başka ümit vadeden yöntem herhangi bir klinik bilgi gerekmez, yalnız serum düzeyine dayalı formüllerle hesaplanan yeni böbrek belirteci sistatin C'dir (61).

Sistatin C

Sistatin C GFR'nin potansiyel endojen göstergesidir. Tüm çekirdekli hücrelerde üretilerek dolaşıma salınan bir sistein proteaz inhibitörüdür. Glomerüllerden süzülerek proksimal tubülde metabolize edilir (62).

Sistatin C'yi ölçmek için farklı metodlarla farklı formüller geliştirilmiştir. İmmunonefelometrik assay veya immuniturbidimetrik yöntemlerle bazı tahminlerde bulunulmuştur (63). Tüm formüllerde sistatin C miligram/L olarak hesaplanmıştır.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi için pek çok belirteç vardır. Glomerül, tubül fonksiyonunu ve bunlar haricinde böbrek hasarını gösterebilirler. Bu belirteçlerin gerçekten

böbrek hastalığını mı yoksa böbrek etkilenme riskini mi gösterdiği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bunlardan bazıları:

Bağ doku büyüme faktörü (cTGF)

cTGF, ekstrasellüler matriks üretimi ve transforming growth faktör β 1 ile ilişkili profibrotik aktivite fonksiyonları olan 36-38 kilodalton (kDa) ağırlığında bir polipeptittir. cTGF'nin angiogenez, kondrogenez, osteogenez, adezyon, migrasyon, hücre proliferasyon ve farklılaşma üzerine fonksiyonları vardır (64). DN'de cTGF yüzey reseptörlerinin arttığı saptanmıştır (65).

Nguyen ve arkadaşları üriner cTGF atılımının, üriner albumin atılımı ile ilişkili ve GFR ile ters orantılı olduğunu saptamıştır (66). Üriner cTGF ve albumin atılımı böbrek hastalığının ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Plazma cTGF seviyesinin GFR'deki azalma ile korelasyon gösterdiği, bunun SDBH gelişimi ve tip 1 diyabetiklerde mortalitenin bir göstergesi olduğu saptanmıştır. DN'lilerde plazma cTGF düzeyi normoalbuminürik hastalardan daha yüksek bulunmuştur (67).

Transforming growth faktör- β 1 (TGF- β 1)

TGF- β 1 renal fibrotik hastalıkta önemli rol oynar. Tip 2 DM'lilerde serum TGF- β 1 seviyesi artar (68). Histolojik olarak kanıtlanmış mezengial genişleme ile karakterizedir (69). DN'de üriner TGF- β 1 ölçümü önerilmiş ancak Eija ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, mikroalbuminürik ve normaalbuminürik hastalarda TGF- β 1 seviyesinde anlamlı fark saptanmamıştır (70).

2.4. Sistatin C

Sistatin C sistein proteaz inhibitörleri ailesinin bir üyesi olan, 122 amino asitlik ve 13 kDa'lık bir proteindir (61). CST3 geni tarafından kodlanmakta ve tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit oranda üretilmektedir (71). Glomerül tarafından serbestçe filtre edilmekte ve proksimal tübüllerde büyük ölçüde geri emilmekte ve katabolize edilmektedir (72). Katabolizma nedeniyle klirensi ölçülememesine karşın, serum kreatinini gibi daha iyi tanınan belirteçlere göre olası avantajları ile, plazma veya serum sistatin C konsantrasyonu iyi bir GFR ölçüsüdür (73).

Sistatin C öyküsü, Jorgen Clausen'in γ -CSF olarak adlandırdığı bir beyin omurilik sıvısına spesifik proteini bulması ile 1961 yılında başlamıştır (74). O zamandan bu yana, sistatin C idrarda, insan plazmasında, asidik ve plevral sıvıda bulunmuştur. γ -eser olarak da bilinen insan sistatin C'nin tam amino asit dizisi Grubb ve Lofberg tarafından 1981 yılında belirlenmiştir (75).

KBH ve SDBH prevalansı dünya popülasyonunun yaşlanması ve tip 2 DM yaygınlığı ile dünya çapında artmaktadır (76). GFR kandan gelen çeşitli maddelerin temizlenmesi açısından böbrek etkinliğinin en önemli ölçüsüdür.

Serum kreatinin düzeylerinin tespiti ve GFR hesaplanması böbrek fonksiyonu değerlendirmesinde geniş çapta kabul görmekte ve kullanılmaktadır. Bununla birlikte kreatinin düzeyleri, hafif derecede azalmış böbrek fonksiyonuna karşı düşük duyarlılık sergilemesine ek olarak, yaş, kas kütlesi, beslenme durumu, ırk ve cinsiyet gibi çeşitli böbrek dışı faktörlerden de etkilenmektedir (77,78).

Tüm ilerleyici böbrek hastalığı formlarında SDBH'den önce GFR'de bir azalma gözlenmektedir. Bu nedenle GFR bilgisi KBH'nin önlenmesinde ve tedavisinde kritik öneme sahiptir. GFR'nin doğru şekilde tayini İnülin, 125-İyotalamat, İyoheksal, 51Cr-EDTA veya 99mTc-DTPA gibi enjeksiyon yoluyla verilen ekzojen maddelere dayalı invazif protokollerin kullanımını gerektirmektedir. Bu tip prosedürler zahmetlidir, maliyetlidir ve tamamen zararsız değildir (75).

Uygulamada serum kreatinini en geniş çapta kullanılan endojen GFR belirteçidir. Kreatinin düzeyleri enzimatik yöntemlerin, yüksek performanslı sıvı kromatografisinin (HPLC) ve altın standart izotop seyreltmeli kütle spektrometrisinin (IDMS) yanı sıra kolorimetrik Jaffe reaksiyonu ile de hesaplanabilir. Yirmi dört saatlik bir idrarda kreatinin klirensi böbrek fonksiyon bozukluğunun tayini için yaygın şekilde kullanılmıştır, ancak bu yöntem tam olarak doğru sonuç vermemektedir ve hasta için rahat değildir (75).

Serum kreatinin düzeyleri yalnızca GFR'nin \geq %50 bir azalma göstermesinden sonra, normal değerlerinin üzerinde tespit edilir (79). Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi kılavuzunda, GFR'nin serum kreatinin düzeylerine dayalı olarak hesaplanması nedeniyle, KBH evre III'ten (GFR <60 ml/dk/1.73 m²) itibaren klinik açıdan saptanabilir olduğunu gösteren böbrek fonksiyonu sınıflandırması için bir araç olarak kullanılması önerilmektedir (80).

Sonuç olarak KBH saptanmasında serum kreatininin duyarlılığı düşüktür ve kritik evre 3 KBH'si olan (GFR 30-59 mL/dk/1.73m²) hastaların yarısını tanımlayamayacaktır (81). Serum kreatininindeki kısıtlılık nedeniyle, Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) ve Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnsiyatifi (KDOQI) ve Avustralya Kreatinin Uzlaşma Çalışma Grubu serum kreatinine, ayrıca yaşa, ırka ve cinsiyete dayalı olarak hesaplanan GFR'nin (eGFR) kullanılmasına ilişkin önerileri yayınlamışlardır (82,83).

Günlük klinik uygulamada eGFR formülleri her geçen gün daha fazla kullanılmasına rağmen, bunların doğruluğu tartışmalıdır. MDRD denkleminin kullanımı ilk olarak KBH

hastalarında teyit edilmiştir, ancak sağlıklı bireyler için veya eGFR'si >90 mL/dk/1.73 m² olan hastalar için kullanımı belirsizdir (47). Çoğu çalışmada yüksek GFR düzeylerinde, MDRD değerinin doğruluğu gerçek GFR'nin olduğundan düşük hesaplanmasına yol açabilecek şekilde daha kötüdür (84).

Kreatinin ölçümleri ve kreatininin bir GFR ölçüsü olarak kullanımı ile rastlanılan birçok soruna bağlı olarak, sistatin C alternatif bir böbrek fonksiyonu belirteci olarak önerilmiştir. Laboratuvarda serum sistatin C'nin potansiyel kullanışlılığı evre 2 KBH'de olduğu gibi (GFR 60-90 ml/dk/1.73m²) erken evre böbrek yetmezliğini saptayabilmesine dayanmaktadır (75).

Referans aralıklar

Sistatin C referans aralıkları için, erkek ve kadınlar arasında anlamlı olmayan çok az bir fark gösterilmiştir (85). İlk bir yılda daha yüksektir ve sonrasında giderek azalır (86). Genel olarak 1-50 yaş arasında ortak bir referans aralığı kabul edilmiştir (61). Yaşlılarda azalmış böbrek fonksiyonuna bağlı olarak daha yüksek sistatin C düzeyleri bildirilmiştir (87).

Spesifik popülasyonlarda sistatin C

Yaşlı popülasyon

Yaşlı hastalarda düşük kas kütesine ve kötü beslenmeye bağlı serum kreatinin düzeyleri düşük olmasına ve 40 yaş üstü hastalarda GFR yılda 1 ml/dak/1,73 m² azalmasına rağmen normal aralıkta hesaplanabilir (88). Bu da yaşlı popülasyonda böbrek hasarının anlaşılmasına, ilaç dozaj hatalarının yapılmasına neden olmaktadır (89). Dolayısıyla GFR'nin doğru şekilde yansıtılması yaşlılarda çok önemlidir. MDRD ve CG formülleri bu sorunların üstesinden gelmek için geliştirilmiş olmasına karşın, sistatin C'nin bu popülasyonda hafif böbrek bozukluğunun saptanmasında üstün olduğu gösterilmiştir (87-89).

Diyabetik popülasyon

DN'de albümin atılım hızı ölçümleri klinik uygulamada yararlı olmasına rağmen, albümin atılım hızında %40 oranında bir değişkenlik gözlenmektedir (90). Birçok çalışma diyabetiklerde sistatin C kullanımını araştırmıştır (91,92). Hoek ve arkadaşları sistatin C'nin kreatinine göre daha iyi bir GFR göstergesi olmakla kalmayıp, aynı zamanda sistatin C'yi diyabetiklerin izlemi için yararlı bir metod yapacak şekilde, iki yıl içinde GFR'deki değişimler ile en iyi korelasyona sahip parametre olduğunu göstermiştir (93). Pima Kızılderililerinde yapılan dört yıllık bir izlem çalışması İyotalamat klirensinde uzunlamasına eğilimler ve serum sistatin C'den hesaplanan böbrek fonksiyonundaki eğilimler arasındayakın korelasyon göstermiştir (94). Bunun aksine, serum kreatinin, CG formülü ve MDRD formülü gibi yaygın olarak kullanılan kreatinine dayalı GFR değerleri için eğilimler iyotalamat

klirensindeki eğilimler ile zayıf bir kıyaslanabilirlik göstermiştir. İyotalamat klirensine ve sistatin C'ye dayalı yıllık yüzde GFR değişimi de, yine küçük GFR değişimlerinin izlenmesinde sistatin C'nin doğruluğunu vurgulayacak şekilde, benzer bulunmuştur (75).

Bir GFR ölçüsü olarak sistatin C'nin klinik güvenilirliği tip 1 diyabette de gösterilmiştir (95). Pucci ve arkadaşları sistatin C düzeylerinin tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde böbrek bozukluğu derecelerini ayırt edebileceğini bildirmiştir (92). Sistatin C'nin kreatinine, CG ve MDRD eGFR'ye göre iyoheksol klirensi ile daha güçlü bir korelasyon içinde olduğu bulunmuştur.

Sistatin C'ye dayalı GFR hesaplama denklemleri

MDRD ve CG denklemi gibi pratikte rutin kullanılan denklemler KBH'si olan hastanede yatan popülasyonlardan elde edilmiştir. Bu nedenle normal sağlıklı bireylerde bu denklemlerin genelleştirilebilirliği sorgulanmıştır. Tersine sistatin C düzeylerinin ölçülen GFR ile iyi korelasyon gösterdiği bulunmuş ve spesifik popülasyonlarda sistatin C'ye dayalı birçok denklem geliştirilmiştir. Fakat sistatin C bazlı denklemler, kreatinin bazlı denklemlerden farklı altın standart ölçümler kullanılarak daha az sayıda hastada oluşturulmuş ve teyit edilmiştir (96).

GFR'deki değişimlerin bir göstergesi olarak serum sistatin C'nin anlamlılığını araştıran klinik çalışmaların çoğunluğu bu proteini PENIA veya PETIA yöntemini kullanarak ölçmüştür. Standartlaştırılmış bir kalibratörün bulunmaması, antikor ve teknolojilerdeki farklar her iki üreticinin biraz farklı referans aralıkları bildirmesine yol açmıştır. Örneğin, PETIA yöntemi genel olarak PENIA yöntemlerindeki %20-30 oranında daha yüksek referans değerlere sahiptir (73).

Sistatin C ve klinik sonuçlar

KBH kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bir risk faktörü olarak iyi tanınmaktadır. Çeşitli çalışmalar böbrek fonksiyonu derecesi ve KVH riski arasında bağımsız ve derecelendirilmiş bir ilişki göstermiştir (97,98). Ayrıca sistatin C'nin kreatinin konsantrasyonuna veya eGFR'ye göre KVH sonuçları ile de güçlü bir ilişki sergilediği gösterilmiştir (99,100).

2.5. Transforming growth faktör-beta (TGF-β)

DM'de ilerleyici böbrek hasarı majör morbiditeye ve mortaliteye yol açmaktadır. DN tablosu bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkilerinin bir sonucu olabilir. Bunlar arasında öne çıkan faktör transforming growth faktör-beta'dır. Çünkü TGF-β, diyabetik böbrek hastalığının iki ayırt edici özelliği olan böbrek hücresi hipertrofini başlatmakta ve ekstrasellüler matriks birikimini uyarmaktadır. Hücre kültüründe ortamdaki yüksek glukoz,

proksimal tübüler, glomerüler epitelyal ve mezengial hücrelerde TGF- β mRNA ve proteinini arttırmaktadır. Nötralize edici anti TGF- β antikoları bu hücrelerde yüksek glukozun hipertrofik ve matriks uyarıcı etkilerini engellemektedir. Deneysel diyabet modellerinde ve insandaki DM'de, çeşitli raporlar glomerüllerde ve tübülointerstisyumda TGF- β 'nin aşırı ekspresyonunu tanımlamaktadır (13).

Diyabetik böbrekte yapı ve fonksiyon ilişkisi

Böbreğin histolojisi tüm etkilenen diyabet hastalarında önemli ölçüde değişmektedir. Erken evre yapısal değişimler glomerüler ve tübülointerstisyel hipertrofidan oluşmaktadır. Glomerüler ve tübüler bazal membranların ilerleyici şekilde kalınlaşması yıllar içinde aşırı hale gelmektedir. Böbrek yetmezliği geliştirmesi beklenen hastalarda, ekstrasellüler matriks proteinleri, çevre glomerül kapillerlerini ortadan kaldıracak ve GFR'yi düşürecek şekilde, mezengiumda durmaksızın birikmektedir (101). Benzer bir şekilde ekstrasellüler matriks, bireysel nefron hasarına katkıda bulunacak şekilde, tübülointerstisyumda ve arteriyoller çevresinde birikmektedir (102).

Son on yılda diyabette hipertrofik ve prosklerotik bir sitokin olan TGF- β 'nin diyabetik böbrek hastalığına bağlı tüm patolojik değişimlere aracılık ettiği kanıtlanmıştır (103). TGF- β böbrek hücresi hipertrofisine neden olmaktadır. Glomerüler, tübüler hücreler ve interstisyel fibroblastlarda aşırı ekstrasellüler matriks üretimini başlatmaktadır (12).

Diyabetik böbrekte TGF- β uyarıcıları

Diyabetik böbrekte bir çok yoldan TGF- β aktivitesi uyarılmaktadır. Hiperglisemi enzimatik olmayan artmış protein glukolizasyonu (104), de novo diaçilgliserol sentezi ve bunu takip eden protein kinaz C aktivasyonu artmış intrasellüler glukozamin üretimi ve anjiyotensin II, endotelinler ve tromboksan gibi vazoaktif ajanların böbrekte üretiminin artması, hem hücre kültüründe hem de in vivo sistemlerde TGF- β ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Döngüsel stres ve mezengial hücre gevşemesi ile hücre kültüründe modellenen intraglomerüler HT ve endotel hücreleri üzerinde artmış sıvı shear stresi de TGF- β üretimini ve biyoaktivitesini arttırmaktadır (105).

TGF- β 'nin böbrek hipertrofisi ve matriks ekspresyonu üzerine etkileri

Aktive olduktan sonra, TGF- β sistemi birçok yoldan matriks birikimini indüklemektedir. Tip I kollajen, tip IV kollajen, fibronektin ve laminin gibi kilit ekstrasellüler matriks moleküllerinin mRNA ekspresyonunu ve protein üretimini uyarmaktadır (106). Aynı zamanda, matriksi sindiren proteazların üretimini inhibe ederek (örn., plazminojen aktivatörü, kollajenaz, elastaz ve stromelisin) ve bu proteazların inhibitörlerini aktive ederek (örn., metalloproteinaz doku inhibitörleri ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1) ekstrasellüler

matriks yıkımını bozmaktadır (107). Ayrıca, TGF- β ekstrasellüler matriks için hücre yüzey reseptörleri olan integrinlerin ekspresyonunu arttırmakta ve böylece hücrelerin spesifik matriks proteinleri ile etkileşme yeteneği artmaktadır. Buna ek olarak, TGF- β fibroblastları ve diğer fagositik hücreleri çekebilen güçlü bir kemotaktik özelliğe ve potansiyel olarak fibrotik yanıtı güçlendiren kendi ekspresyonunu indükleyebilme özelliğine sahiptir (108).

TGF- β DN'nin bir diğer karakteristik özelliği olan böbrek hücre hipertrofisine de yol açabilir. Sikline bağımlı kinaz inhibitörlerini indükleyerek hücre siklusunun normal regülasyonunu da etkilemektedir (109). Bu inhibitörler ortamdaki yüksek glukoz ile artmaktadır (110). Bunlar hücreleri geç G1 fazında durduran sikline bağımlı kinaz aktivitesini baskılamaktadır (111). Hücre DNA replikasyonu olmaksızın bir protein sentezi dönemine girmekte ve hipertrofi geçirmektedir. Dolayısıyla TGF- β DN'nin fizyopatolojik özelliklerini ortaya çıkaracak şekilde hücresel düzeyde değişimlere neden olmaktadır.

Hücre kültüründe elde edilen kanıtlar

Yüksek glukoz etkileri baskın olarak TGF- β sistemi aracılığıyla oluşmaktadır. Diyabetin böbrek üzerine etkilerini modellemek amacıyla, araştırmacılar ortamdaki yüksek glukoz koşulları altında doku kültüründe çeşitli böbrek hücresi tiplerini çoğaltmışlardır. Yüksek glukoz proksimal tübül (112) ve mezengial hücrelerde hipertrofiyi, proksimal tübül hücrelerinde, glomerüler mezengial, epitelyal ve endotelyal hücrelerde fibronektin ve kollajenler gibi bağ doku elemanlarının üretimini uyarılmaktadır (113,114). Hücre kültürü çalışmaları ayrıca renal kortikal fibroblastların yüksek glukozlu ortamda aşırı tip I kollajen ürettiğini de göstermiştir (115).

TGF- β ekspresyonu ve biyoaktivitesi ortamdaki yüksek glukoz ile artmaktadır. TGF- β 'nin ortamdaki yüksek glukozun hipertrofik ve profibrotik etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir. Yüksek glukozla enkübe edilen mezengial hücreler, glomerüler endotel hücreleri, proksimal tübül hücreleri ve interstisyel fibroblastlar TGF- β 1'in ve bazı olgularda TGF- β ligandına doğrudan bağlanan TGF- β tip II reseptörünün artmış ekspresyonunu göstermektedir (116,117). Bu, TGF- β 1'in hücresel davranışta anlamlı değişimler oluşturacak düzeyde otokrin veya parakrin şekilde etki göstermesine imkan vermektedir. Örneğin, mürin mezengial hücreleri başlangıçta yüksek glukozda artmış proliferasyon, fakat 72 saat sonra yüksek glukoz ile indüklenen TGF- β 'ye bağlı proliferasyonda azalma göstermektedir. Yüksek glukoz yokluğunda bile ekzojen TGF- β 1 eklenmesi TGF- β 'nin yüksek glukoz etkilerini gösterecek şekilde, mezengial hücrenin ve interstisyel fibroblastın kollajen matriks proteinlerinin ekspresyonunu ve üretimini arttırmasına neden olmaktadır (118).

TGF- β 'nin spesifik nötralize edici monoklonal antikorlar tarafından veya antisens oligonükleotidler tarafından antagonizmi, böbrek hücresi üzerine yüksek glukozun profibrotik etkisine TGF- β 'nin aracılık ettiğini gösterecek şekilde, yüksek glukoz ile indüklenen ekstrasellüler matriks ekspresyonundaki artışı anlamlı olarak azaltmakta ve hatta tamamen ortadan kaldırmaktadır (119).

TGF- β hiperglisemi ile işbirliği içinde çalışmaktadır

Yüksek glukoz TGF- β aktivitesini arttırmaktadır, ancak TGF- β 'nin kendisi de yüksek glukoz etkisini arttırabilmektedir. Hem insan hem de sıçan mezengial hücrelerinde TGF- β 'nin glukoz alımını kolaylaştırdığı ve biyokimyasal yollarla glukoz akışını arttıracak şekilde, insülin bağımsız transmembran glukoz taşıyıcısı glukoz transporter 1'in (GLUT1) mRNA ekspresyonunu ve protein üretimini arttırdığı gösterilmiştir (120). Glukoz metabolizmasındaki araçlar daha sonrasında TGF- β sistemini uyarıcı protein kinaz C⁵⁴ ve heksozamin yolu gibi sinyal yollarını aktive edebilir (121). İnoki ve arkadaşları nötralize edici anti TGF- β antikorunun eklenmesinin yüksek glukozun GLUT1 ekspresyonu üzerine uyarıcı etkilerini önlediğini bulmuşlardır (120). İlgi çekici olarak, kültür edilen sıçan mezengial hücrelerinde aşırı GLUT1 proteini ekspresyonu, ortamdaki normal glukoz konsantrasyonlarında çoğaldığında bile, glukoz alımında ve ekstrasellüler matriks molekülü sentezinde belirgin bir artışa neden olmuştur (122). Dolayısıyla, hem TGF- β hem de GLUT1 hiperglisemik bir ortam tarafından upregüle edilmektedir ve her biri bir diğerinin ekspresyonunu etkileyebilir.

Hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar

İntrarenal TGF- β diyabet ile artmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde TGF- β 'nin diyabetik böbrek hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Çeşitli araştırmacı grupları TGF- β düzeyinin insüline bağımlı diyabetik hayvanların böbreklerinde hastalığın hem erken hem de geç evrelerinde yükseldiğini göstermiştir (123). TGF- β 1 mRNA ve protein düzeylerindeki artış, ekstrasellüler matriks moleküllerinin artmış ekspresyonu ile ilişkili olarak streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçanlardan izole edilen glomerüllerde fark edilmiştir (124). STZ-diyabetik sıçanlarda, yeterli insülin ile hipergliseminin düşürülmesi glomerüllerde matriks bileşenlerinin ve TGF- β 'nin güçlenmiş ekspresyonunu iyileştirmiştir (124).

İntrarenal TGF- β sistemi tip 2 diyabet hayvan modellerinde de aktive olmaktadır. Hiperglisemi, obezite ve insülin direnci ile karakterize db/db farelerde, glomerüler kompartmanlarda lokalize, artmış miktarda TGF- β 1 gelişmektedir (125).

Hem glomerüler hem de tübülointerstisyel kompartmanlarda, TGF- β tip II reseptörün mRNA ve protein düzeyleri anlamlı olarak artmaktadır (125). Genel olarak glomerüler TGF- β ve TGF- β tip II reseptörlerindeki artışlar renal TGF- β sisteminin aktivasyonu ve aşağı akım Smad sinyal kaskadının uyarılması ile sonuçlanmaktadır. Diyabetik db/db farelerin immünohistokimyasal boyaması ile (db/m farelere karşı), Smad3'ün, TGF- β sinyalizasyonu ile düzenlenen genlerin ekspresyonunu etkileyebildiği glomerüler ve tübüler hücre çekirdeklerinde biriktiği bulunmuştur (125).

Anti TGF- β terapileri ile girişim

Diyabetik böbrek hipertrofisi ve glomerüloskleroz gelişimi olasılıkla TGF- β sisteminin yükselmiş aktivitesinden kaynaklanmaktadır. STZ-diyabetik sıçanların TGF- β 'nin üç izoformunun tümüne karşı nötralize edici monoklonal antikör ile kısa süreli tedavisi, glomerüler hipertrofiyi engellemiş, böbrek ağırlığındaki artışı %50 oranında azaltmış ve glisemik kontrolü etkilemeksizin TGF- β 1, kollajen IV(a1) ve fibronektin mRNA'larındaki artışı anlamlı olarak azaltmıştır (126). Bu çalışmanın bulguları DN'deki erken yapısal değişimlerin gelişimi ve renal TGF- β sistemi arasında bir neden-sonuç ilişkisini düşündürmüştür.

İnsan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, insanlarda diyabetik nefropatide artmış TGF- β

Farklı derecelerde nefropatisi olan diyabetiklerde yapılan çalışmalar insanlarda diyabetik böbrek hastalığı gelişiminde renal TGF- β sisteminin rolüne işaret etmektedir. Üç TGF- β izoformunun tümünün, belirlenmiş DN'si olan hastaların hem glomerüler hem de tübülointerstisyel kompartmanlarında arttığı keşfedilmiştir (127). Ayrıca, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile ölçülen glomerüler TGF- β 1 mRNA, kanıtlanmış diyabetik böbrek hastalığı olan hastalardan elde edilen böbrek biyopsi örneklerinde belirgin derecede artmıştır (128). Bu araştırmalar artmış böbrek TGF- β düzeylerinin mezengial matriks genişlemesi, interstisyel fibrozis ve böbrek yetmezliği derecesi ile yakın korelasyon içinde olduğu inancını desteklemektedir.

TGF- β düzenlenmesi ve diyabetik nefropati eğilimi

TGF- β biyoyararlanımını düzenleyen faktörler diyabetik böbrek hastalığına yatkınlığı da etkilemektedir. Bu faktörlerden biri latent TGF- β bağlayıcı protein (LTBP) ailesidir. Bu düzenleyici moleküller, etkili TGF- β sekresyonunu kolaylaştırarak ve TGF- β kompleksinin ekstrasellüler matriksi hedeflemesini sağlayacak şekilde, küçük latent TGF- β formları ile kovalent şekilde bağlanmaktadır (129).

TGF-β sistemi ile etkileşen diğer faktörler

Bir başka büyüme faktörünün, TGF-β aşağı akımını etkilediği keşfedilmiştir. Bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) adlı bu prosklerotik sitokin, TGF-β ile indüklenebilen hızlı erken büyüme faktörlerinden biridir ve kültür edilen mezengial hücrelerde TGF-β tarafından indüklenmektedir. TGF-β'nin CTGF gen ekspresyonunu indüklediği transkripsiyon mekanizması Smad bağlanma elementlerini ve CTGF promoterında benzersiz bir TGF-β yanıt elementini içermektedir (130). CTGF'nin TGF-β ile aşağı akım yönünde çalıştığı paradigması ile uyumlu olarak, mezengial hücreleri içeren böbrek hücreleri üzerinde yürütülen in vitro çalışmalar CTGF'nin TGF-β ile uyarılan matriks proteini ekspresyonuna aracılık ettiğini göstermektedir. Örneğin, CTGF'nin fibronektin ve kollajen tip I'in TGF-β ile indüklenen artışlara aracılık ettiği gösterilmiştir (131). Ayrıca mezengial hücrelerde, hiperglisemi kısmen TGF-β sistemine ve kısmen de protein kinaz C yoluna bağımlı mekanizmalar ile CTGF'yi indüklemektedir (132). Hayvan çalışmalarında, CTGF ekspresyonunun deneysel diyabetik glomerülosklerozda arttığı bulunmuştur (133). Obez olmayan diyabetik farelerin glomerüllerinde artmış CTGF düzeyleri diyabet süresi ile korelasyon içinde görünmektedir. CTGF ekspresyonundaki değişimler, CTGF'nin diyabetik glomerüloskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığını ifade edecek şekilde, mezengial matriks büyümesi, interstisyel hastalık ve proteinüri seyrinin erken evrelerinde meydana gelmiştir (134).

Oksidatif stres ve TGF-β arasında bağlantı diyabetik böbrek hasarına aracılık etmesi açısından her geçen gün daha fazla dikkat çekmektedir. Glukoz metabolizması ve ileri glikasyon son ürünleri tarafından oluşturulan oksidatif stres mikrovasküler diyabet komplikasyonlara katkıda bulunan birçok patogenetik mekanizmayı tetikleyebilir (135). Majör bir oksidatif stres bileşeni olan reaktif oksijen türleri TGF-β yolu boyunca profibrotik bir etki gösterecek şekilde etki gösterebilir. Deneysel koşullar altında reaktif oksijen türleri oluşturmak amacıyla, araştırmacılar ortamdaki glukozu sürekli şekilde hidrojen peroksida katalizleyen bir enzim olan glukoz oksidazı kullanmışlardır. Kültürde insana ait mezengial hücrelere glukoz oksidaz eklenmesi TGF-β1 promoter aktivitesini, mRNA düzeyini, biyoaktivitesini ve protein üretimini uyarmaktadır (136). Glukoz oksidaz ayrıca kollajen tip I, III ve IV ve fibronektin de dahil olmak üzere çeşitli ekstrasellüler matriks proteinlerinin gen ekspresyonunu da arttırmaktadır. Bununla birlikte, matriksin bu glukoz oksidaz ile uyarılan ekspresyonu panselektif, nötralize edici bir anti-TGF-β antikoru ile engellenmiştir (136). Dolayısıyla reaktif oksijen türleri böbrek hücreleri üzerine zararlı etkilerini TGF-β sistemi aracılığıyla gösterebilirler.

Ayrıca oksidatif stresin protein kinaz C yolunu aktive ettiği de gösterilmiştir. Yeni veriler yüksek glukoz ile indüklenen protein kinaz C aktivasyon inhibisyonunun, mezengial hücrelerde monosit kemoatraktan protein-1 sekresyonunu azaltarak, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu etkili şekilde ortadan kaldırdığını göstermiştir (137).

Nükleer faktör κ B gibi transkripsiyon faktörleri ekstrasellüler matriks ekspresyonunu upregüle eden TGF- β ve CTGF gibi sitokinleri kodlayan genlerin transaktivasyonunu arttırmaktadır (136). Birlikte ele alındığında, hiperglisemi tarafından üretilen farklı biyokimyasal anormalliklerin birbirlerini etkileyebildiklerini düşündüren kanıtlar birikmektedir, çünkü glukoz metabolitlerinin birçoğu farklı metabolik yollar için önemli araçlar olarak görev yapmaktadır.

2.6. Diyabetik nefropatide tübülointerstisyum

Tübülointerstisyum DN ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Tübülointerstisyel fibrozis derecesi en iyi şekilde DN'de dahil olmak üzere tüm böbrek hastalıklarında GFR'deki hasar hızı ile korelasyon göstermektedir (138). Yeni çalışmalar tübülointerstisyel fibrozis gelişiminde TGF- β 'nin önemli bir rol oynadığına işaret etmişlerdir. Normal farelerden elde edilen interstisyel fibroblastlar TGF- β sentezini arttırarak ortamdaki yüksek glukoz reaksiyon vermektedir. Bunun sonucunda, fibroblastlar proliferasyona uğramakta ve tip I kollajen üretimlerini arttırmaktadırlar (115). Aşırı TGF- β 1 üretimi diyabetik proteinüriye ilerlemeye karşılık gelen, yüksek albümin düzeylerinde kültür edilen proksimal tübüler hücrelerde bir senaryo olarak görülmüştür (139). Bu gözlem glomerüler hastalıklarda aşırı protein ultrafiltrasyonunun toksik etkilerinin altında yatan fizyopatolojinin aydınlatılmasına yardımcı olabilir. Aşırı protein yüküne maruz kalan proksimal tübüler hücrelerde artmış TGF- β 1 oluşumu ile sonuçlanan inflamatuvar ve profibrotik bir fenotip gelişmektedir (139).

Diğer çalışmalar kültür edilen insan tübülointerstisyel hücrelerden elde edilen bu bulguları doğrulamıştır ve ayrıca yüksek glukoz aralıklı maruziyet karşısında abartılı fibrojenetik yanıtlar bildirmiştir. Mezengial hücrelerde bu simüle edilmiş labil hiperglisemi interstisyel fibrozis gelişimi için daha zararlı olabilir (140). Bunun da ötesinde, tübülointerstisyel fibrozis ile karakterize hastalık durumlarında, yerleşik tübüler epitelyum hücrelerinin epitelyal-mezenkimal dönüşüm ile interstisyel fibroblastları arttırabileceği varsayılmıştır (141). Bu süreç güçlü bir şekilde TGF- β ve fibroblast büyüme faktörü-2 gibi diğer profibrotik faktörler tarafından açığa çıkartılmaktadır.

DN fizyopatolojisine ilişkin her türlü tartışmada renin anjiyotensin sisteminin (RAS) rolü değerlendirilmelidir. Renin anjiyotensin blokajının klinik yararı klasik olarak efferent arteriyoler konstriksiyonun gevşemesine ve intraglomerüler basıncın azalmasına bağlanmıştır.

Anjiyotensin II normal olarak kültür edilmiş böbrek hücreleri tarafından gerçekleştirilen matriks biyosentezini uyardığından (142), ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) matriks oluşumunu inhibe etmesi ve dolayısıyla DN'ye bağlı sklerozu iyileştirmesi beklenebilir.

Anjiyotensin II'nin matriks üretimi üzerine etkisi, böbrek hücrelerinin TGF- β sistemi tarafından oluşturulmaktadır. Çünkü anjiyotensin II'nin TGF- β 1 ekspresyonunu uyardığı ve çeşitli anti TGF- β rejimlerinin, anjiyotensin II tarafından indüklenen kollajen I, kollajen IV ve fibronektin artışlarını başarıyla ortadan kaldırdığı gözlenmiştir (143). Bu nedenle anjiyotensin blokajının antifibrotik ve böbrek koruyucu etkileri kısmen böbrekteki aşırı TGF- β üretimini azaltma özelliğine bağlıdır. Aslında ACE inhibitörleri veya ARB'ler hem hayvan hem de insanlarda diyabette intrarenal TGF- β 1 düzeylerini azaltmaktadır (144). Bununla birlikte ne ACE inhibitörleri ne de ARB'ler tam böbrek koruması sağlayabilmiştir. Optimal tedaviye rağmen, bazı diyabet hastaları son evre böbrek hastalığına ilerlemektedir. RAS'ın daha etkili şekilde bloke edilmesi amacıyla, ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kombinasyonunun böbreği diyabetik hasardan her bir ilacın tek başına kullanımına göre daha iyi koruyacağını düşünerek, bu kombinasyonu kullanmaya başlamışlardır (145). Bu hipotez mevcut klinik çalışmalar tarafından, kombinasyonların kan basıncını ve albüminüri/proteinüri oranını daha büyük oranda düşürmesi ile desteklenmiştir.

RAS'ın daha fazla blokajının ilave böbrek koruması sağlayacağını düşündürecek şekilde, maksimal ACE inhibitörü tedavisine bir ARB eklenmesi de, idrardaki TGF- β 1 düzeylerini ACE inhibitöründen çok daha fazla baskılayabilmiştir (146). Bununla birlikte ACE inhibitörleri ile birlikte ARB'ler diyabetik böbrekte TGF- β düzeylerini tam olarak normale getirememiştir (147). Aşırı TGF- β aktivitesinin düzeltilmemesi ACE inhibitörü/ARB kombinasyonlarının neden her hastada SDBH'yi engelleyemediğini ve hatta geciktiremediğini açıklayabilir.

Böbrek TGF- β aktivitesini normal düzeylere baskılamak amacıyla, DN için test edilen ve onaylanan tedavilerin en üst sırasına (örn. tercihen ACE inhibitörleri ve/veya ARB'ler ile, sıkı glisemik kontrol ve sıkı kan basıncı kontrolü) anti TGF- β terapileri eklenmelidir. Diyabetik böbrek hastalığı fizyopatolojisinde TGF- β sisteminin önemi ve bunun RAS ile etkileşimi göz önünde bulundurulduğunda, fibrozisin zararlı etkilerini durdurmaya yönelik, gelecek tedavi yöntemlerin başlıca dayanak noktası renal TGF- β üzerine olacaktır.

Epitelyalden mezenkimale hücre transformasyonu (EMT), diyabette fibrozise yol açacak şekilde ilerleyici KBH'nın altında yatan bir olay olan, tübüler epitel hücrelerinin miyofibroblastlara trans-farklılaşmasıdır. Günümüzde esas olarak böbreğin proksimal

bölgelerinde bildirilen EMT, DN'de nefron boyunca böbrek fonksiyonu kaybına katkıda bulunan kilit bir faktör olarak tanınmaktadır. Diyabette eşzamanlı TGF- β upregülasyonu bu profibrotik sitokini fibrotik komplikasyonların gelişiminde aşikar bir aday yapmaktadır (148).

DN'de kronik hiperglisemi ile bir dizi yapısal ve fonksiyonel değişimler ortaya çıkmaktadır (149). Yapısal anormallikler hipertrofi, GBM kalınlaşması, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisi içermektedir. Bu değişimler artmış GFR'ye, proteinüriye, HT ve böbrek fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Histolojik olarak, DN atılım fonksiyonunda bir azalmaya ve aşırı böbrek skarlaşmasına yol açacak şekilde hem glomerüler mezangiumda hem de tübüler interstisyumda ekstraselüler matriks (ECM) proteinlerinin birikimi ile karakterizedir (150).

Renal fibrozis glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve α -düz kas aktini (α -SMA) pozitif miyofibroblast aktivasyonu ile kendini göstermektedir. Tübüler epitelyalden mezenkimale geçiş (EMT) veya tübüler epitel hücrelerinin miyofibroblastlara trans-farklılaşması ECM'nin aşırı birikimine aracılık etmektedir. Bu fenotip değiştirme özelliği epitel hücrelerinin benzersiz esnekliğinden köken almakta ve hastalıklı böbrekte interstisyel fibroblast oluşumunda rol oynamaktadır. Proksimal tübül hücrelerinin EMT'si DN'de açıkça belgelenmiştir ve kuvvetli kanıtlar TGF- β 1'in bu fibrotik değişimlere aracılık eden baskın ajan olduğunu göstermektedir.

EMT patolojisi

EMT geçiren hücre oranı, hem serum kreatinin düzeyi hem de interstisyel fibrozis derecesi ile korelasyon gösteren miyofibroblast varlığı ile doğrulanmıştır. EMT patolojisi hastalıklı insan böbrek biyopsilerinde gözlenmiştir (151). Böbrek hastalığı modellerinde, EMT hipoksiye, reaktif oksijen türlerine, ileri glikasyon son ürünlerine ve birçok profibrotik sitokine, büyüme faktörüne ve metalloproteinaza yanıt olarak meydana gelmektedir. Bunlardan profibrotik sitokin TGF- β 1 DN'de gözlenen fibrotik komplikasyonların gelişiminde ve ilerlemesinde olası bir adaydır (152).

DN'de TGF- β 1, Smads ve EMT rolü

Böbrek hastalığı ve diyabet modellerinde, kısmen yükselmiş glukozu, ileri glikasyon son ürünlerine, protein kinaz C'ye (PKC) ve mitogen activated protein (MAP) kinaz yolağına bağlı bir upregülasyon olarak TGF- β 1 gen ekspresyonu ve sekresyonu artmaktadır (153). Bununla birlikte TGF- β ile indüklenen fibrozisi gösteren yoğun verilere karşın, fibrotik lezyonun gelişimine aracılık eden altta yatan olaylar tam olarak anlaşılmamaktadır. Diyabette TGF- β 1, aktin hücre iskeletinin yanı sıra kaderinler ve kateninler gibi birçok epitel hücresi tanıma ve düzenleme proteininin ekspresyonunu modüle ederek, EMT aracılığıyla

aşırı fibrotik materyal birikimine katkıda bulunmaktadır (154). İnsan mezengial hücrelerinde, TGF- β 1 a-SMA, kollajen tip I ekspresyonunu ve hücre hipertrofisini indüklemektedir.

Toplayıcı kanalda TGF- β , serum ve glukokortikoid ile indüklenebilen Kinaz-1 ve EMT

Nefronun daha distal bölgelerinde TGF- β 'nin rolü henüz belirlenmemiştir. Toplayıcı kanalda, TGF- β epitelyal sodyum kanalının kontrolü ile sodyum geri emilimini düzenleyen bir serin/treonin kinaz olan serum ve glukokortikoid ile indüklenebilen kinaz-1 (SGK1) ekspresyonunda artışı başlatmaktadır (155). SGK1, sekonder HT gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürecek şekilde, diyabet modellerinde yükselmektedir. İlgili çekici olarak SGK1, Crohn hastalığı, akciğer fibrozisi, karaciğer sirozu, fibrozis oluşturan pankreatit, DN ve glomerülonefrit olguları da dahil olmak üzere fibrozis sergileyen birçok dokuda eksprese edilmektedir (156). Bu çalışmalar SGK1'in bazı TGF- β ile indüklenen fibrotik etkilere aracılık edebileceğini düşündürmektedir.

Tedavi girişimi

TGF- β 1 fibrozisde rol alan majör izoform olarak kabul edilmesine karşın, iyileşmiş böbrek fonksiyonu hem TGF- β 1 hem de TGF- β 2 ekspresyonunda azalma ile birlikte (157). Bunun da ötesinde diyabette, üç izoformun tümü için profibrotik rol gözlenmiştir. TGF- β 'nin profibrotik etkileri TGF- β 'yi böbrek koruyucu ajanlar için ideal bir terapötik hedef haline getirmektedir. TGF- β 1, TGF- β 2 veya TGF- β 3'ün nötralize edilmesi böbrek skarlaşmasını azaltmakta ve böbrek fonksiyonu kaybını azaltmaktadır. Bu yolla kimyasal olarak indüklenen diyabet modellerinde TGF- β inhibisyonu glomerüler büyümeyi önlemekte ve ECM için kodlama yapan genlerin ekspresyonunu baskılamaktadır (158). Downstream TGF- β sinyalizasyonunun manipülasyonu, fibrozisin hafifletilmesi ve böbrek fonksiyonunun düzeltilmesi için bir tedavi hedefi gibi görünmektedir.

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Çalışma evreni

Bu kesitsel çalışmada Başkent Üniversitesi Etik İnceleme Komitesi'nden onay (onay no: KA09/308) alınarak, Ocak 2011 ile Temmuz 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Nefroloji polikliniklerine başvuran tip 2 diyabetik hastalar çalışmaya dahil edilme yönünden değerlendirildi. Çalışmaya alınacak olan hastalar MDRD ile hesaplanmış GFR ve 24 saatlik idrarda MA düzeylerine göre benzer yaş ve cinsiyette dört grupta toplandı. Tüm katılımcılara gönüllü denek bilgilendirme formu okutulmuş, onayları ve imzaları alındı.

3.2. Vakaların seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 70 yaşın altında olan tip 2 diyabetikliler
2. Üriner sistem ultrasonu, idrar mikroskopisi ve idrar kültürü ile nondiyabetik renal hastalığı olmayanlar
3. Ötiroidik hastalar

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

1. Sosyokültürel düzeyi çalışma için uygun olmayan hastalar
2. Nondiyabetik renal hastalığı olanlar (hematüri ve idrar yolu enfeksiyonu)
3. Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar
4. Karaciğer yetmezliği olan hastalar
5. Evre 3-4 kalp yetmezliği olan hastalar
6. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar
7. Malignitesi olan hastalar
8. Steroid kullanan hastalar

3.3. Laboratuvar analizleri

Tüm hastaların kapsamlı bir öyküsü alındıktan sonra fizik muayeneleri ile hastanemiz biyokimya laboratuvarında açlık kan glukozu, HbA1c, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, serum albumin, TSH (3. jenerasyon), hs CRP (high sensitif C reaktif protein), tam idrar tetkikleri yapıldı.

Serum glukoz, kreatinin, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, trigliserit, AST, ALT enzimatik kolorimetrik, serum albumini bromkrozol yeşili (BCG), üre (BUN) üreaz yöntemi ile çalışıldı (C8000, Abbott, USA).

HbA1c immünotetik yöntemle (C4000, Abbott, USA), TSH kemilüminesan mikropartikül immunolojik yöntemle (CMIA) (Architect i2000, Abbott, USA), hsCRP immünotürbidimetrik yöntemle (C8000, Abbott, USA) çalışıldı.

24 saatlik idrarda MA düzeyi immünotürbidimetrik yöntemle saptandı (C4000 system, Abbott, USA).

Hastaların MDRD'ye göre GFR'leri BUN, kreatinin, albumin düzeyi, yaş, ırk ve cinsiyet parametreleri ile, <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr-calculator.cfm> adresinden yararlanarak hesaplandı.

Çalışma prokolüne uyan hastaların serumları -20°C 'de dondurularak saklandı. Serum sistatin C, serum TGF- β 1 ve idrar TGF- β 1 düzeyleri enzim bağı immun assay ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile tayin edildi. Bu ölçümlerde sistatin C için, BioVendor (Czech Republic) ELISA kiti, TGF- β 1 için, eBioscience (North America) ELISA kiti kullanıldı.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Anlamlılık en düşük $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2011 ile 01.07.2011 tarihleri arasında, yaşları 35 ile 70 arasında değişen, yaş ortalaması $56,69 \pm 8,36$ olan 78 tip 2 DM'li olgu üzerinde yapılmıştır. Çalışmada “Grup 1” olarak kodlanan olgular GFR değeri $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'den küçük, 24 saatlik idrar MA değerleri $30 \mu\text{gr}$ 'dan küçük olan gruptur. “Grup 2” olarak kodlanan olgular GFR değeri $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'den küçük veya büyük, 24 saatlik idrar MA değerleri $30 \mu\text{gr}$ ile $300 \mu\text{gr}$ arasında olan gruptur. “Grup 3” olarak kodlanan grup GFR değeri $120 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'den büyük 24 saatlik idrar MA değerleri $30 \mu\text{gr}$ 'dan küçük olan gruptur. “Grup 4” olarak kodlanan grup ise GFR değeri 90 ile $120 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ arasında değişen, 24 saatlik idrar MA değerleri de $30 \mu\text{gr}$ ' dan küçük olan gruptur. Hasta grupları:

Grup 1: GFR $<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$, MA $<30 \text{ mg/gün}$, 20 kişi (10 K+10 E)

Grup 2: GFR <60 veya $>60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$, MA (30-300 mg/gün), 21 kişi (11 K+10 E)

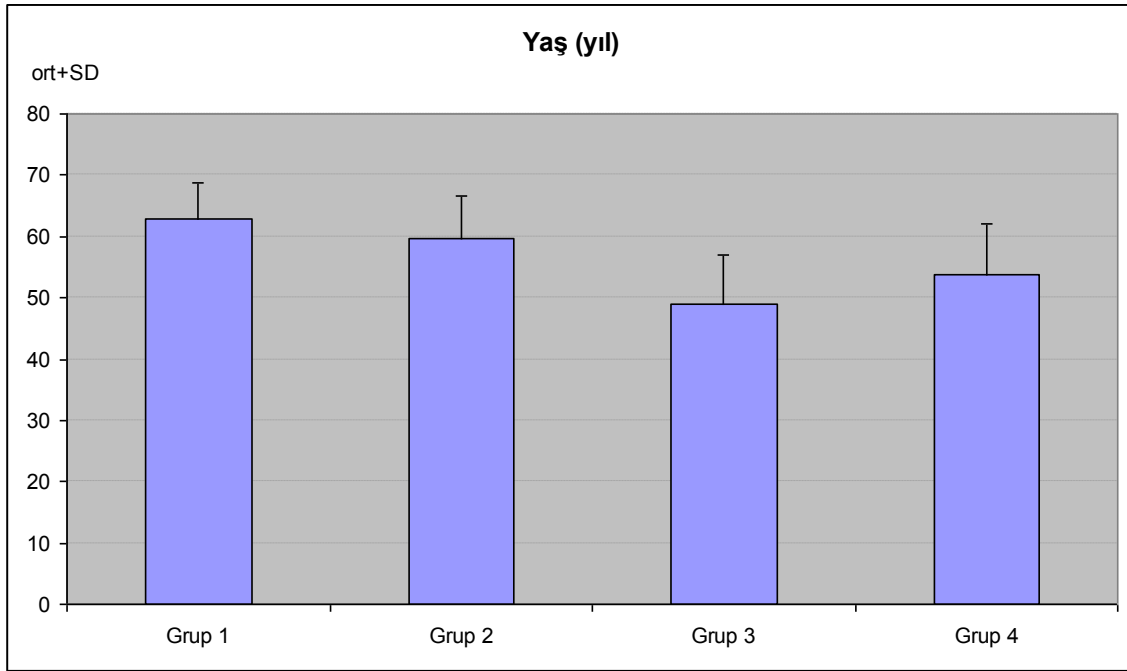
Grup 3: GFR $>120 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$, MA $<30 \text{ mg/gün}$, 17 kişi (2 K+15 E)

Grup 4: GFR 90-120 ml/dk/1.73 m² ve MA $<30 \text{ mg/gün}$, 20 kişi (10K+10 E)

Tablo 4: Tanımlayıcı özelliklerin gruplara göre değerlendirilmeleri

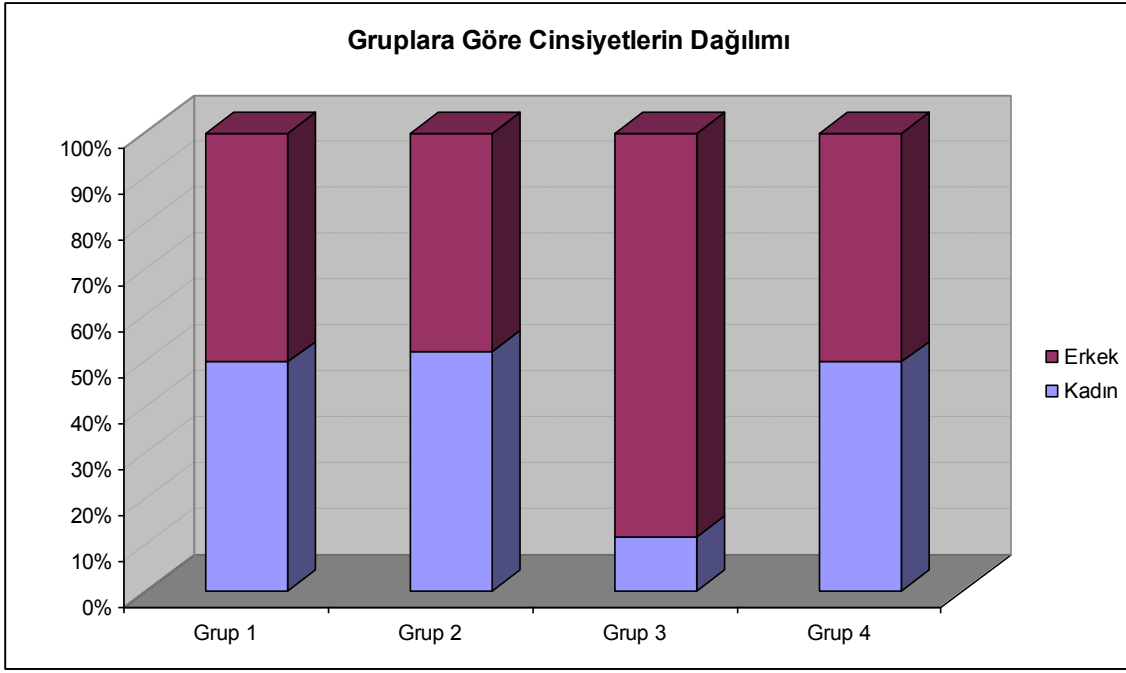
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	+p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	62,95±5,89	59,71±6,91	49,06±8,04	53,75±8,36	0,001**
Boy (m)	1,67±0,10	1,66±0,09	1,74±0,09	1,67±0,10	0,102
Kilo (kg)	83,30±15,26	88,67±16,35	97,35±21,73	88,85±20,67	0,159
BMI (kg/m ²)	29,64±4,21	32,05±5,38	32,21±6,68	31,63±5,43	0,430
Bel Çevresi (cm)	99,30±12,29	105,33±13,85	103,29±13,33	102,85±11,36	0,505
DM Süre (ay)	116,4±100,18	127,43±96,708	96,06±71,820	78,00±45,152	0,243
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	++p
Cinsiyet					
Kadın	10 (%50,0)	11 (%52,4)	2 (%11,8)	10 (%50,0)	0,039*
Erkek	10 (%50,0)	10 (%47,6)	15 (%88,2)	10 (%50,0)	
+One-Way Anova		++Ki-kare test		*p<0,05	**p<0,01

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi ile değerlendirmeleri yaptığımızda; Grup 1'in yaş ortalaması Grup 3 ve Grup 4'ten anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p < 0,01$); Grup 2 yaş ortalamaları yine Grup 3 ve Grup 4'ten anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p = 0,001$; $p = 0,026$). Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 4'ün yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,406$; $p = 0,148$).



Şekil 3: Gruplara göre yaşların dağılımı

Gruplara göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Gruplara göre kadın ve erkek olgular için farklılık Grup 3'ten kaynaklanmaktadır.



Şekil 4: Gruplara göre cinsiyetlerin dağılımı

Gruplara göre olguların boy, kilo, beden kitle indeksi, bel çevresi ve diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5: Gruplara göre hipertansiyon değerlendirilmesi

HT	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	⁺ p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	17 (%85,0)	19 (%90,5)	10 (%58,8)	15 (%75,0)	0,105
Yok	3 (%15,0)	2 (%9,5)	7 (%41,2)	5 (%25,0)	

⁺Ki-kare test

Gruplara göre olguların HT dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 6: Gruplara göre risk faktörlerinin değerlendirilmesi

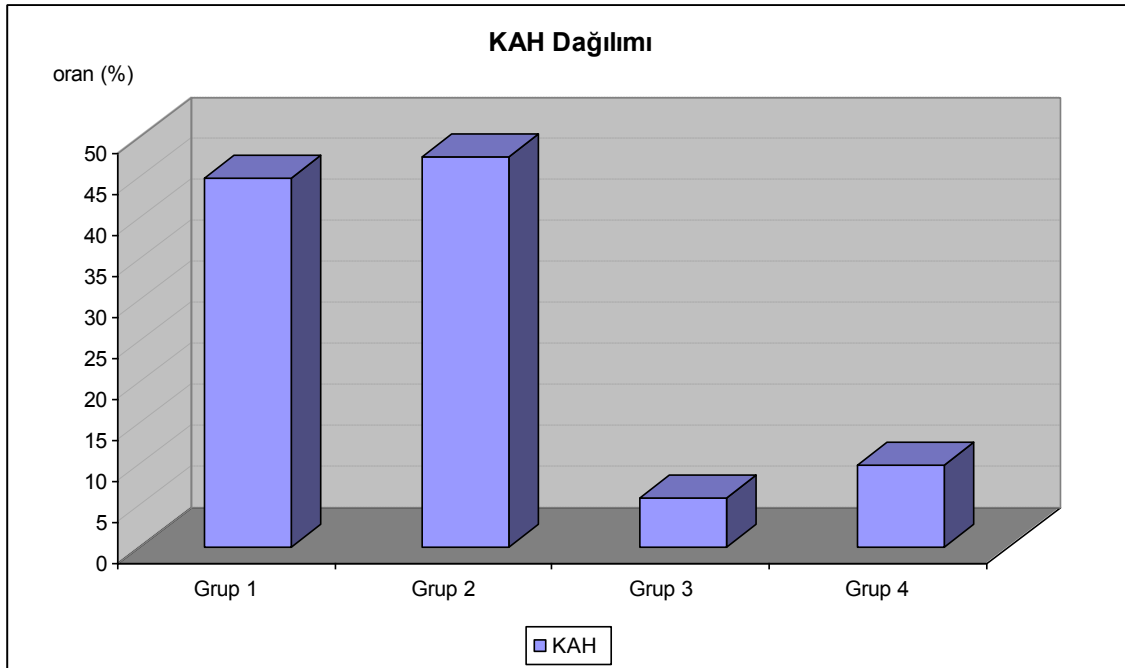
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	⁺ p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
KAH	9 (%45,0)	10 (%47,6)	1 (%5,9)	2(%10,0)	0,003**
Retinopati	5 (%25,0)	7 (%33,3)	2 (%11,8)	4 (%20,0)	0,454
Diyabetik Ayak	0 (%0,0)	1 (%4,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,432
Nöropati	9 (%45,0)	9 (%42,9)	2 (%11,8)	5 (%25,0)	0,096

⁺Ki-kare test

**p<0,01

Gruplara göre olguların retinopati, diyabetik ayak ve nöropati dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplara göre koroner arter hastalığı mevcut olan olguların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup 3'deki olguların KAH oranları Grup 1 ve Grup 2'deki olguların KAH oranlarından anlamlı bir şekilde düşüktür (p=0,042; p=0,029). Grup 2'deki olguların KAH oranları Grup 4'deki olguların KAH oranlarından anlamlı bir şekilde yüksektir (p=0,09).



Şekil 5: Gruplara göre KAH dağılımı

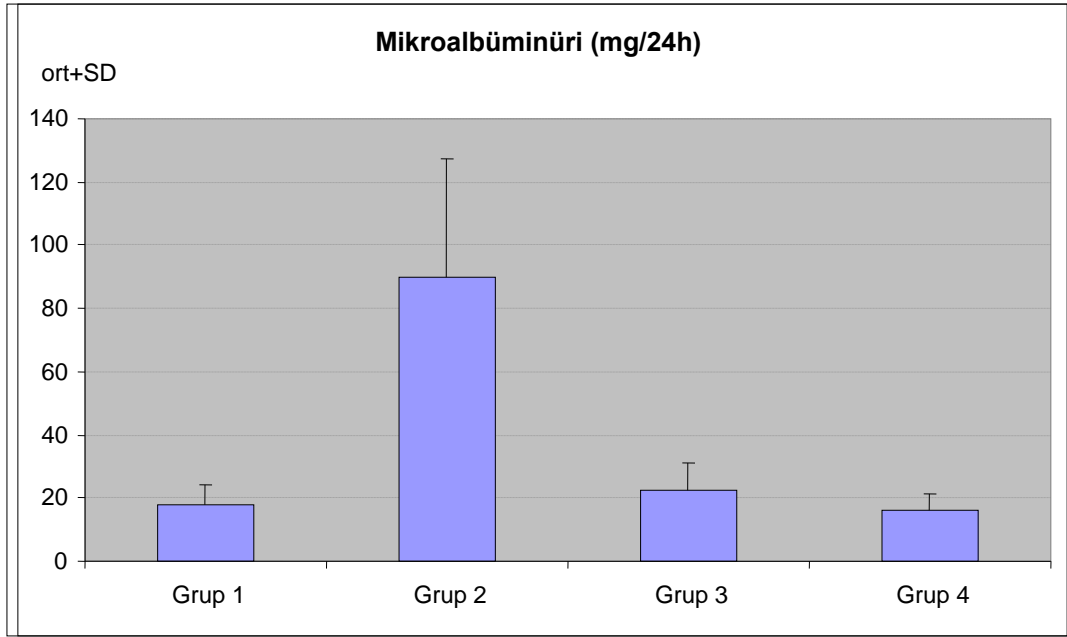
Tablo 7: Gruplara göre mikroalbüminüri, GFR ve sistatin C değerlendirilmeleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Mikro- albüminüri (mg/24saat)	18,03±5,98	89,81±37,76	22,27±8,91	16,38±5,12	0,001**
GFR (ml/dk/1,73m ²)	54,70±7,61	78,21±23,54	125,74±6,99	106,18±29,82	0,001**
Sistatin C (mg/litre)	1,45±0,63	1,1±0,45	0,64±0,12	0,72±0,15	0,001**
⁺ One-Way Anova					**p<0,01

Tablo 7a: Mikroalbüminüri, GFR ve sistatin C ölçümlerinin Post Hoc değerlendirilme sonuçları

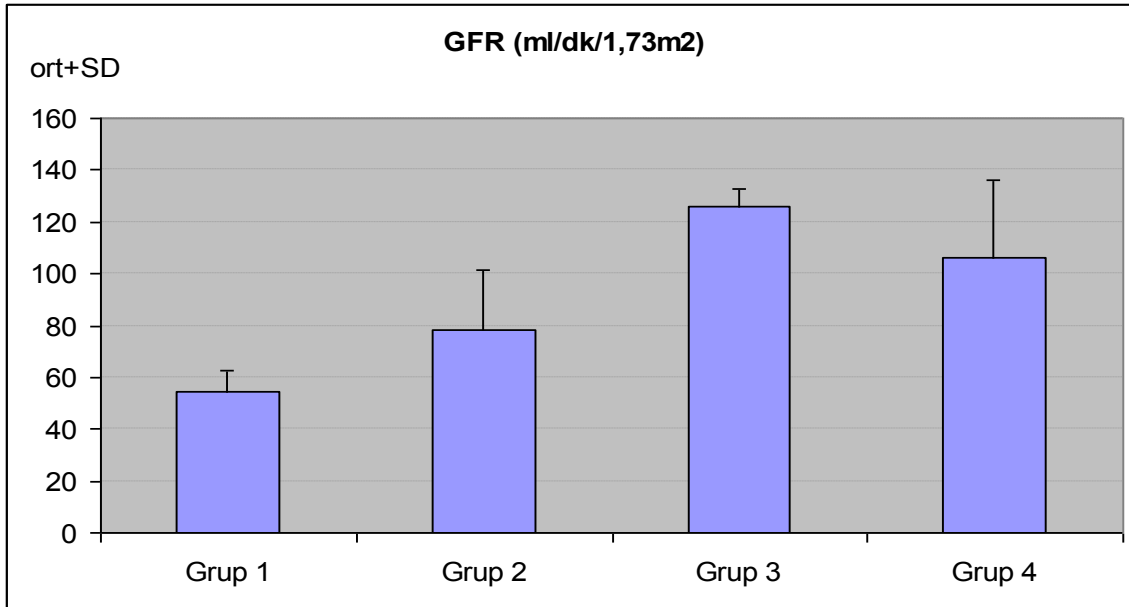
	Mikroalbüminüri (mg/24saat)	GFR (ml/dk/1,73m ²)	Sistatin C (mg/litre)
	p	P	p
Grup 1-Grup 2	0,001**	0,001**	0,076
Grup 1-Grup 3	0,922	0,001**	0,001**
Grup 1-Grup 4	0,994	0,001**	0,001**
Grup 2-Grup 3	0,001**	0,001**	0,002**
Grup 2-Grup 4	0,001**	0,001**	0,010*
Grup 3-Grup 4	0,818	0,001**	0,926
Tukey HSD test	*p<0,05	**p<0,01	

Gruplara göre olguların MA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Grup 2'nin MA düzeyleri Grup 1, Grup 3 ve Grup 4'ün MA düzeylerinden anlamlı bir şekilde yüksektir (p=0,01; p=0,01; p=0,01).



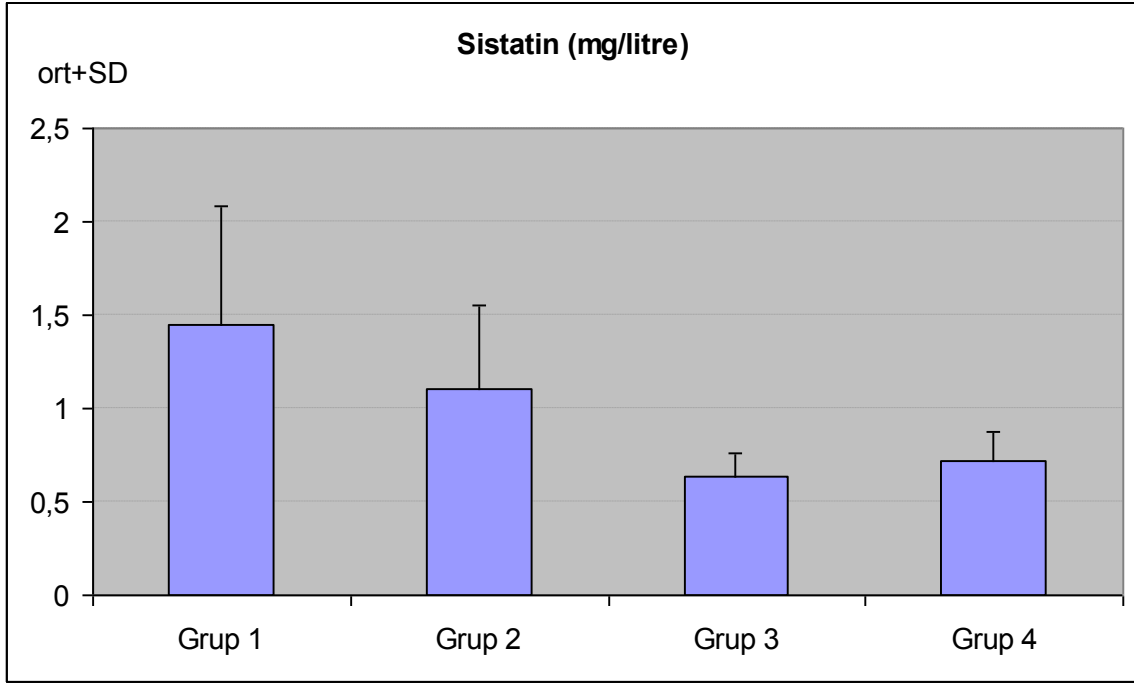
Şekil 6: Grupların mikroalbüminüri düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre olguların GFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; bütün grupların GFR düzeylerinin birbirinden anlamlı bir şekilde farklı olduğu saptanmıştır ($p < 0,01$).



Şekil 7: Grupların GFR düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre olguların sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; 1. grubun sistatin C düzeyinin 3. ve 4. grubun sistatin C düzeylerinden anlamlı bir şekilde yüksektir ($p = 0,001$; $p = 0,001$). Ayrıca 2. grubun sistatin C düzeyi, Grup 3 ve 4. grubun sistatin C düzeyinden anlamlı bir şekilde yüksektir ($p = 0,002$; $p = 0,010$).



Şekil 8: Grupların sistatin C düzeyleri dağılımı

Tablo 8: Gruplara göre serum ve idrar TGF- β 1 dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
TGF- β 1 (ng/ml)	16,75±6,90	18,99±3,01	16,18±6,12	13,26±6,42	0,022*
İdrar TGF- β 1 (pg/mg kreatinin)	558,6±230,0	633,2±100,6	539,3±204,3	442,2±214,3	0,022*

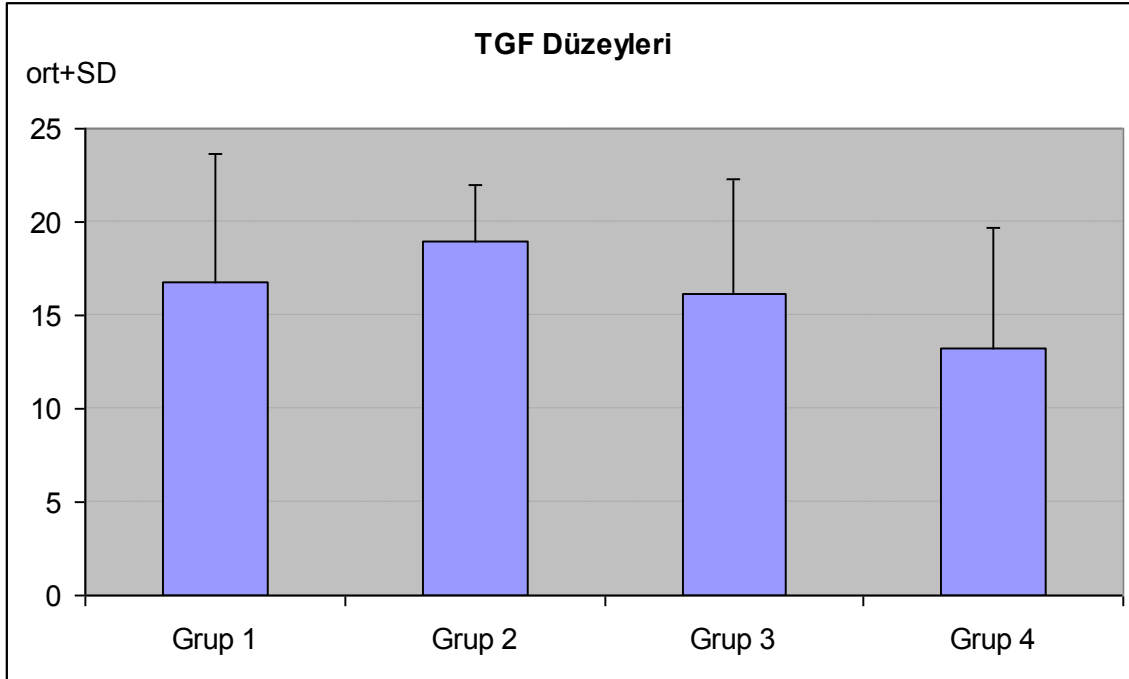
⁺One-Way Anova

* $p < 0,05$

Tablo 8a: Post Hoc değerlendirilme sonuçları

	Serum TGF- β 1 (ng/ml)	İdrar TGF- β 1 (pg/mg kreatinin)
	p	p
Grup 1-Grup 2	0,605	0,605
Grup 1-Grup 3	0,990	0,993
Grup 1-Grup 4	0,233	0,233
Grup 2-Grup 3	0,447	0,447
Grup 2-Grup 4	0,012*	0,012*
Grup 3-Grup 4	0,426	0,426
Tukey HSD test	*p<0,05	**p<0,01

Gruplara göre olguların serum TGF- β 1 ve idrar TGF- β 1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; 2. grubun serum ve idrar TGF- β 1 düzeylerinin diğer grupların serum ve idrar TGF- β 1 düzeylerinden anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,012$; $p=0,012$).



Şekil 9: TGF- β 1 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

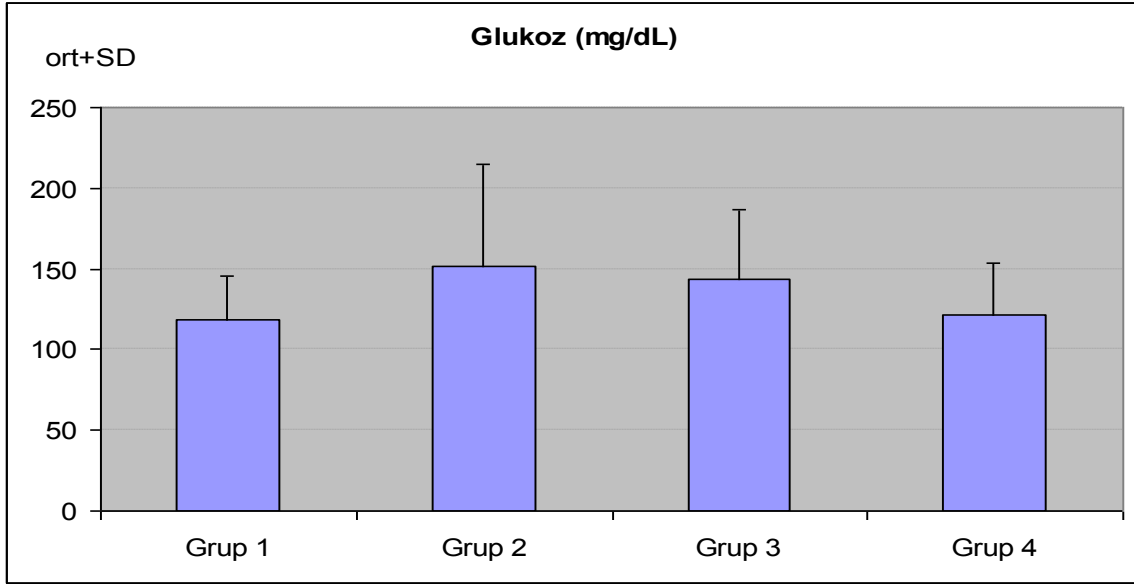
Tablo 9: Gruplara göre biyokimyasal ölçümlerin değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Glukoz (mg/dl)	118,85±26,66	152,10±62,77	143,94±42,66	121,15±32,77	0,043*
HbA1c	6,19±0,72	6,97±1,24	7,32±1,16	6,76±1,38	0,028*
BUN (mg/dl)	21,55±6,74	17,81±7,24	13,59±2,81	13,75±3,46	0,001**
Kreatinin (mg/dl)	1,25±0,22	0,98±0,33	0,69±0,05	0,67±0,18	0,001**
⁺ One-Way Anova		**p<0,01	*p<0,05		

Tablo 9a: Glukoz, HbA1c, BUN ve kreatinin ölçümlerinin Post Hoc değerlendirilme sonuçları

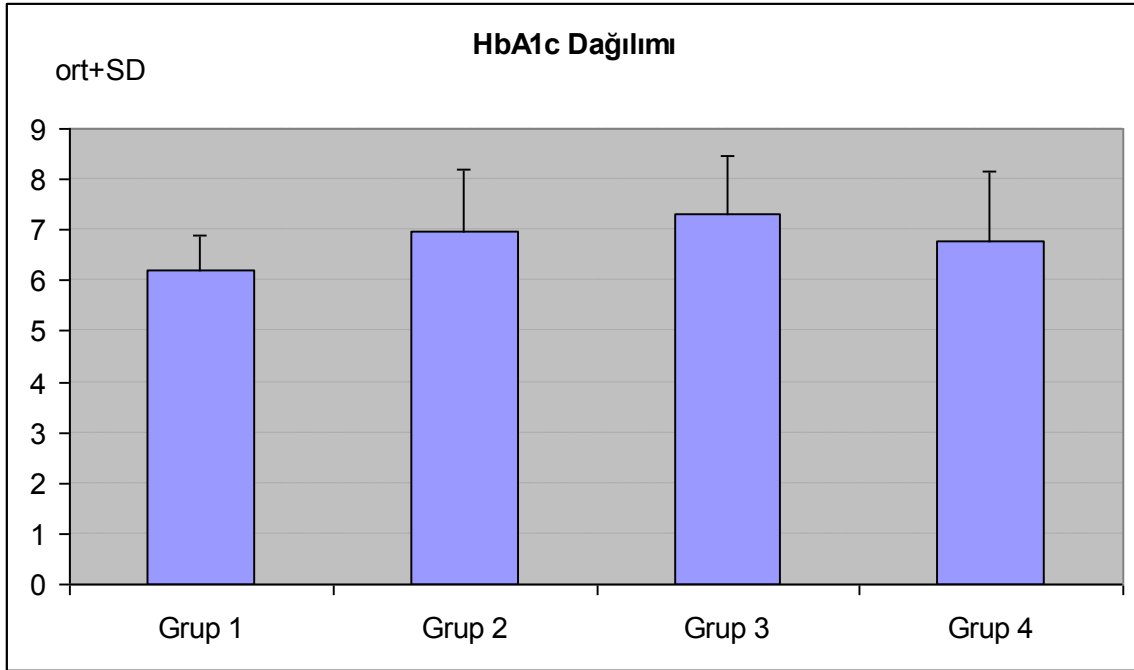
	Glukoz (mg/dL)	HbA1c	BUN (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)
	P	p	p	p
Grup 1-Grup 2	0,040*	0,138	0,143	0,002**
Grup 1-Grup 3	0,312	0,020*	0,001**	0,001**
Grup 1-Grup 4	0,998	0,398	0,001**	0,001**
Grup 2-Grup 3	0,940	0,795	0,099	0,001**
Grup 2-Grup 4	0,116	0,936	0,097	0,001**
Grup 3-Grup 4	0,397	0,464	1,000	0,994
Tukey HSD test		*p<0,05	**p<0,01	

Gruplara göre olguların glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Grup 1'in glukoz düzeyi Grup 2'ninglukoz düzeylerinden anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,040$). Diğer grupların glukoz düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



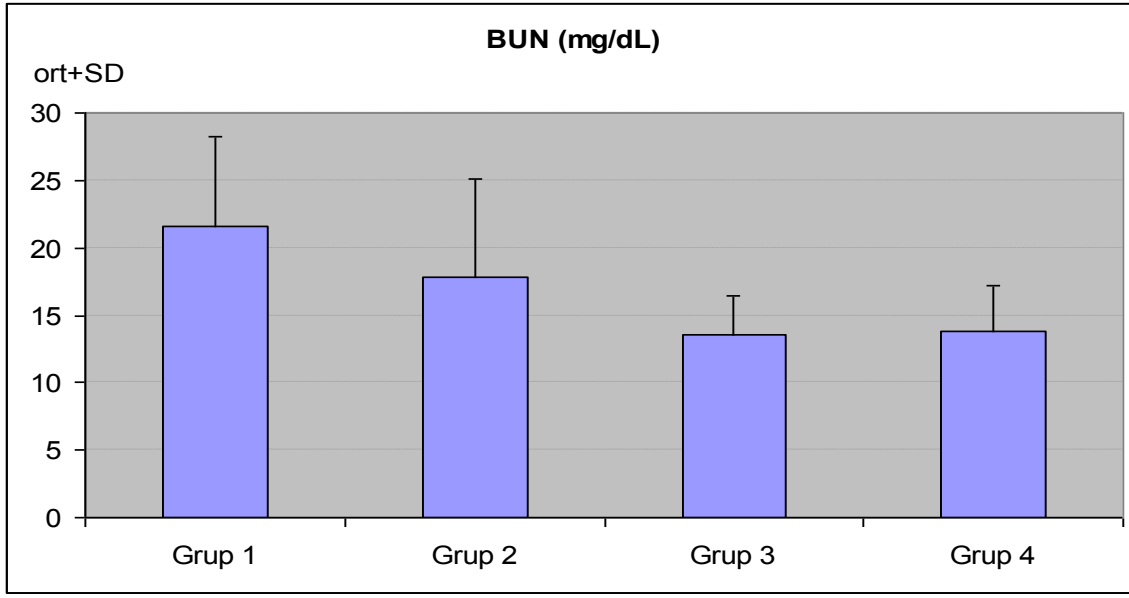
Şekil 10: Glukoz düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Gruplara göre olguların HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Grup 3'ün HbA1c düzeyi ise Grup 1'den anlamlı bir şekilde yüksektir ($p = 0,020$). Diğer grupların HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir.



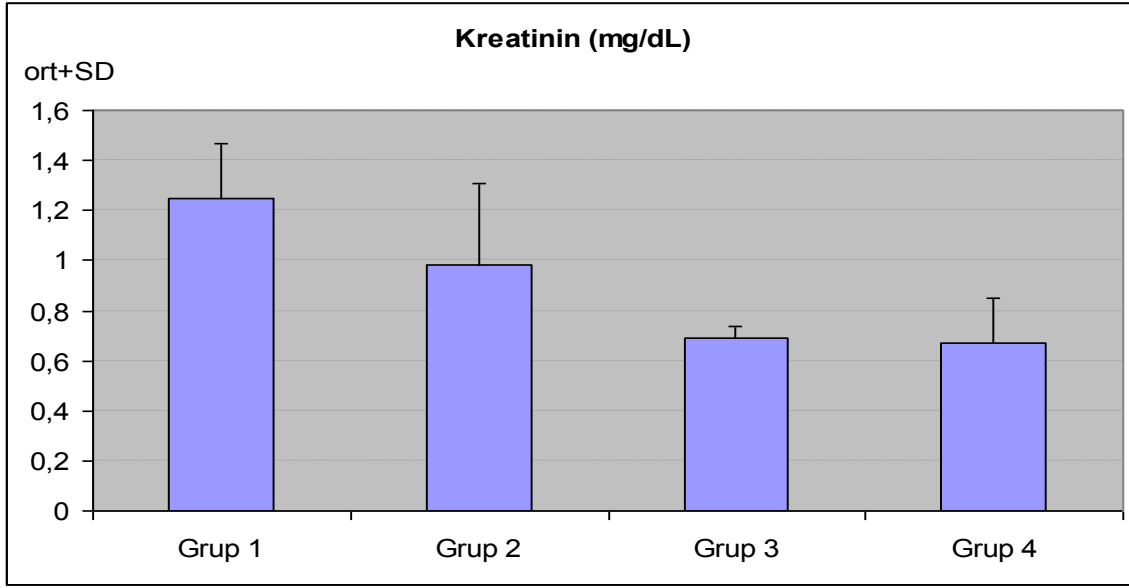
Şekil 11: HbA1c düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Gruplara göre olguların BUN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Grup 1'in BUN düzeyi Grup 3 ve Grup 4'ün BUN düzeylerinden anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$). Diğer grupların BUN düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir.



Şekil 12: BUN düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Gruplara göre olguların kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Grup 1'in kreatinin düzeyi ise diğer grupların kreatinin düzeylerinden anlamlı bir şekilde yüksektir ($p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,001$). Grup 2'nin kreatinin düzeyi de Grup 3 ve Grup 4'ten yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$). Grup 3 ile Grup 4'ün kreatinin düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,994$).



Şekil 13: Kreatinin düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 10: Gruplara göre TSH ve hs CRP dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
⁺ TSH	2,18±1,66	2,25±1,39	1,61±1,01	1,95±1,27	0,333
⁺⁺ CRP	5,13±4,52 (4,40)	6,06±7,77 (3,19)	5,59±5,52 (3,63)	5,65±5,28 (3,97)	0,969

⁺One-Way Anova

⁺⁺Kruskal Wallis test

Gruplara göre olguların TSH ve hs CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

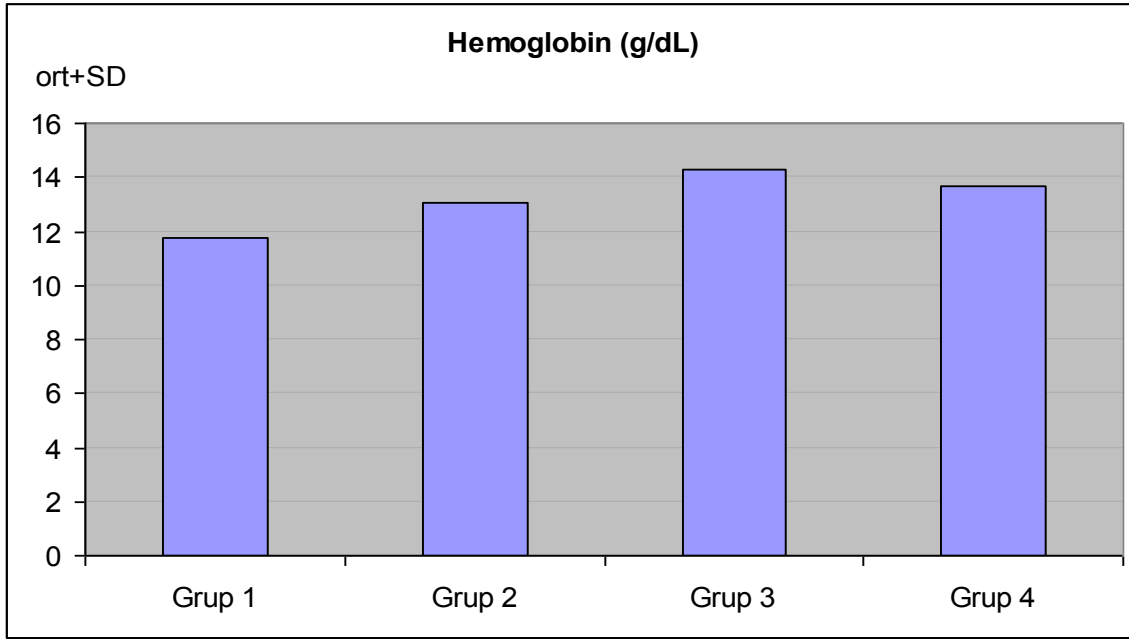
Tablo 11: Gruplara göre tam kan ölçümlerinin değerlendirilmeleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
HGB (g/dL)	11,79±1,36	13,06±1,50	14,29±1,13	13,66±1,60	0,001**
HTC (%)	35,69±3,76	39,37±4,04	42,77±2,56	41,27±4,29	0,001**
BK (10 ³ /μL)	8,01±2,58	7,93±2,05	8,27±1,70	8,13±1,98	0,962
PLT (10 ³ /μL)	267,58±90,62	235,26±53,55	238,13±43,85	234,47±62,68	0,360
⁺ One-Way Anova		**p<0,01			

Tablo 11a: Hemoglobin ve hematokrit ölçümlerinin Post Hoc değerlendirilme sonuçları

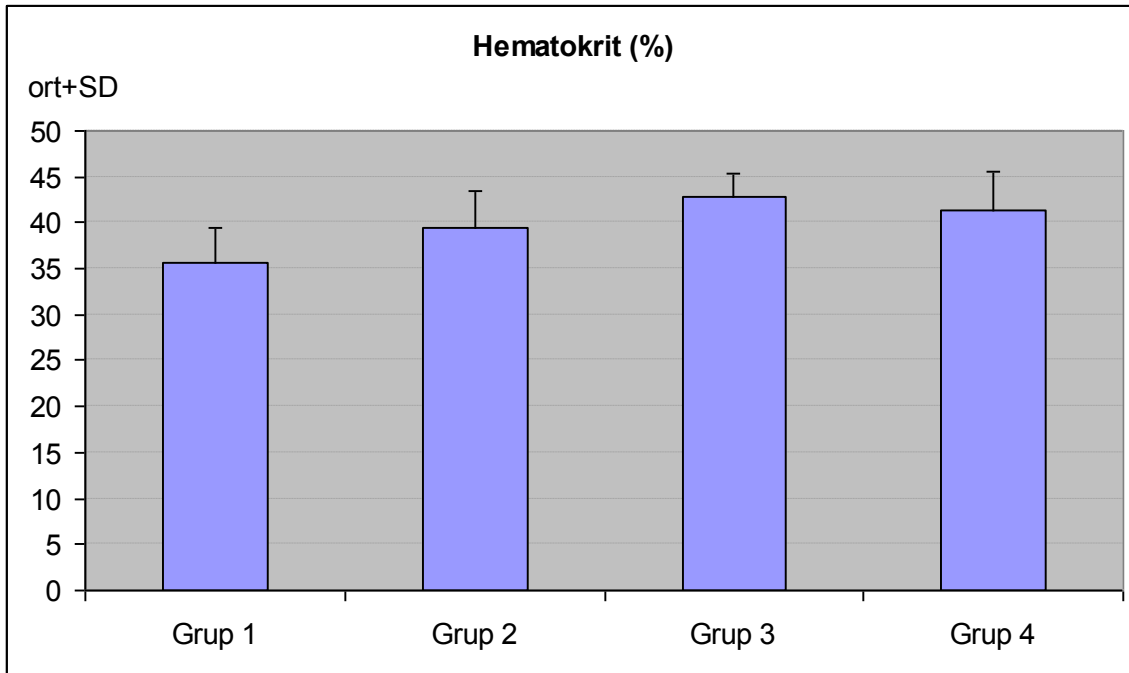
	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)
	p	p
Grup 1-Grup 2	0,037*	0,019*
Grup 1-Grup 3	0,001**	0,001**
Grup 1-Grup 4	0,001**	0,001**
Grup 2-Grup 3	0,071	0,053
Grup 2-Grup 4	0,571	0,412
Grup 3-Grup 4	0,583	0,661
Tukey HSD test	*p<0,05	**p<0,01

Gruplara göre olguların hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Grup 1'in hemoglobin düzeyleri diğer gruplardan anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,037$; $p=0,001$; $p=0,001$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 14: Grupların hemoglobin düzeyleri dağılımı

Gruplara göre olguların hematokrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Grup 1'in hematokrit düzeylerinin diğer gruplardan anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0,019$; $p = 0,001$; $p = 0,001$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün hematokrit düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 15: Grupların hematokrit düzeyleri dağılımı

Gruplara göre olguların beyaz küre ve plt düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 12: Laboratuvar ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	⁺ p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Ürik asit (mg/dL)	6,48±1,83	6,04±1,22	5,30±1,22	5,41±1,21	0,149
⁺⁺ Sedim	22,31±14,81 (22,00)	15,13±10,81 (12,50)	13,43±5,26 (13,00)	14,22±8,07 (12,00)	0,412
Sodyum (mEq/L)	138,9±2,5	138,5±2,6	139,4±2,0	138,9±2,1	0,665
Potasyum (mEq/L)	4,90±0,48	4,54±0,29	4,52±0,27	4,47±0,33	0,002**
Kalsiyum (mg/dL)	9,67±0,50	9,79±0,26	9,64±0,28	9,57±0,35	0,415
Fosfor (mg/dL)	3,64±0,43	3,74±0,50	3,51±0,44	3,66±0,49	0,504
Albumin (g/dL)	4,25±0,39	4,28±0,27	4,39±0,31	4,36±0,35	0,559
⁺⁺ CK (U/L)	88,45±53,34 (73,00)	107,93±51,47 (104,50)	132,67±104,80 (107,00)	91,40±59,13 (70,00)	0,246
⁺⁺ GGT (U/L)	22,06±7,51 (21,00)	29,24±18,79 (22,00)	34,27±19,29 (32,00)	34,13±20,39 (30,00)	0,496
Folik asit (mg/dL)	9,38±3,19	8,53±1,31	11,34±4,96	11,01±3,31	0,427

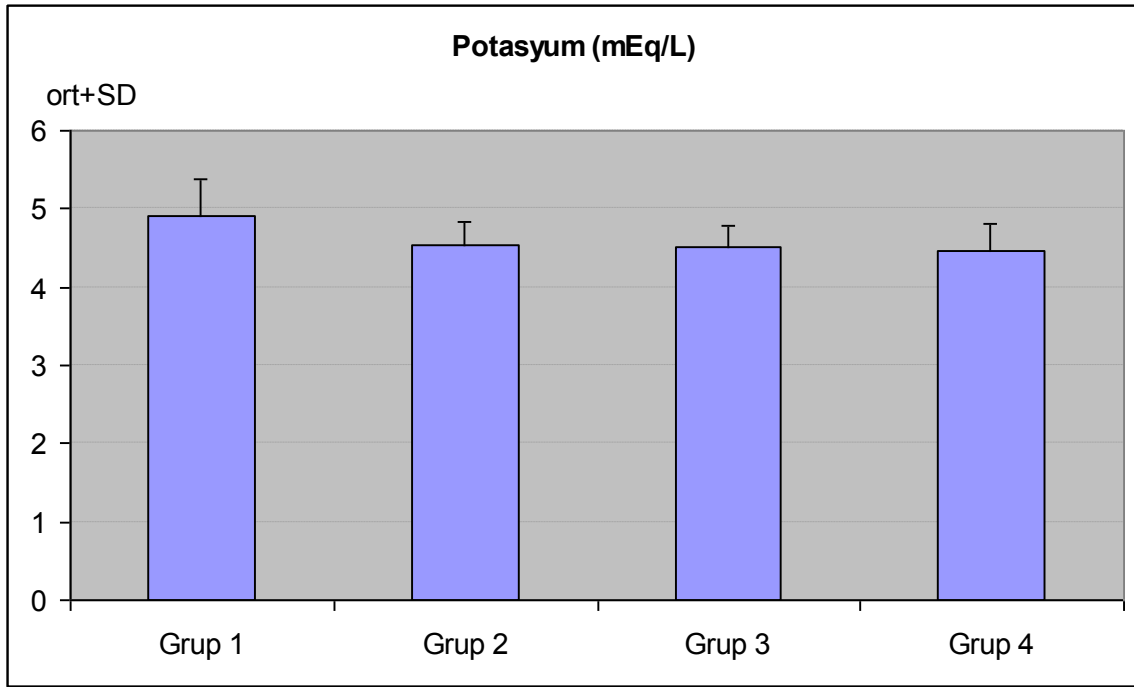
⁺One-Way Anova

⁺⁺Kruskal Wallis Test

** $p<0,01$

Gruplara göre olguların ürik asit, sedimentasyon, sodyum, kalsiyum, fosfor ve albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplara göre olguların potasyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Grup 1'in potasyum düzeyinin diğer grupların potasyum düzeylerinden anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,013$; $p = 0,011$; $p = 0,002$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün potasyum düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 16: Grupların potasyum düzeyleri dağılımı

Gruplara göre olguların CK, GGT ve folik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 13: Laboratuvar ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmeleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Kolestrol (mg/dL)	171,33±46,50	182,83±35,93	203,81±32,94	186,26±35,42	0,109
HDL (mg/dL)	41,28±10,19	38,40±7,83	39,88±10,95	40,53±5,78	0,774
LDL (mg/dL)	102,68±35,56	115,30±34,34	129,63±30,36	105,95±29,61	0,079
ALT (IU/L)	19,68±7,22	32,65±17,43	39,00±19,89	33,45±21,53	0,010**
VİT B 12	578,6±450,2	547,0±205,3	476,5±269,4	427,0±186,1	0,582
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	⁺⁺ p
Trigliserid (mg/dL)	148,3±91,1 (118,00)	174,8±79,9 (158,00)	175,9±50,9 (164,50)	184,6±68,1 (168,00)	0,074
AST (U/L)	17,61±4,46 (18,00)	22,15±8,64 (21,50)	24,29±7,95 (24,00)	22,45±10,35 (21,00)	0,057

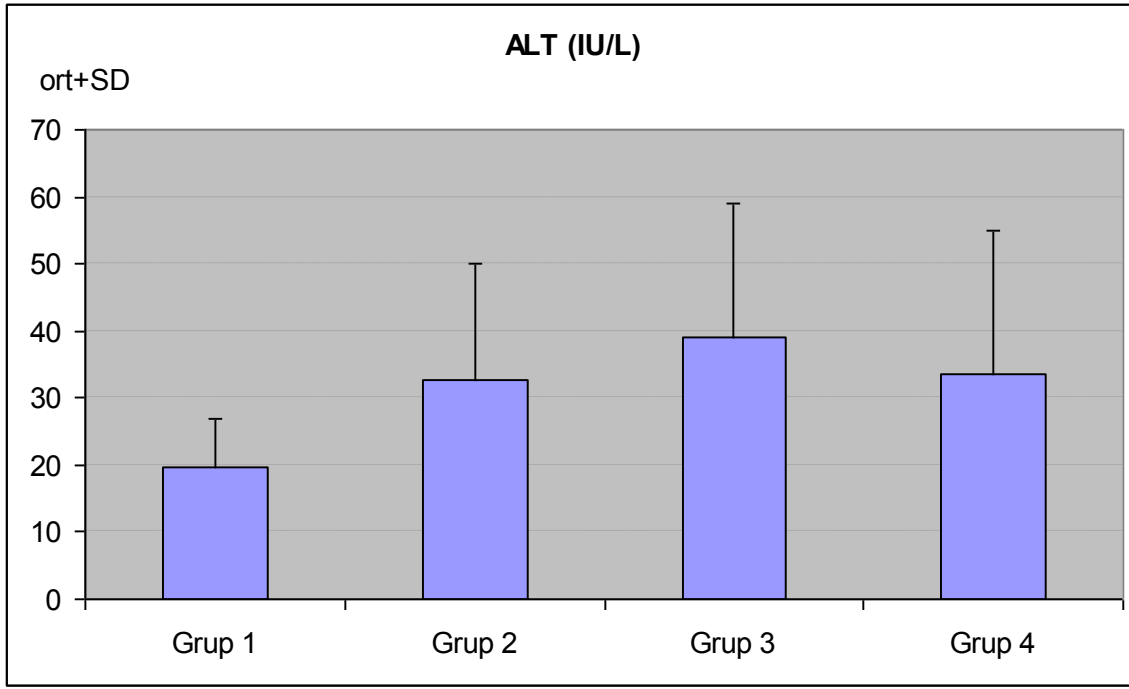
⁺One-Way Anova

⁺⁺Kruskal Wallis Test

*p<0,05

Gruplara göre olguların total kolesterol, HDL, LDL kolesterol, vitamin B12, trigliserid ve AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplara göre olguların ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Grup 1'in ALT düzeyinin Grup 3'ün ALT düzeyinden anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır (p=0,008). Diğer grupların ALT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).



Şekil 17: Grupların ALT düzeyleri dağılımı

Tablo 14: Sistatin C ile diğer değişkenlerin ilişkileri

	Sistatin C							
	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,306	0,190	0,477	0,029*	-0,289	0,261	0,333	0,151
DM Süre	0,289	0,216	0,437	0,048*	-0,476	0,053	0,453	0,045*
Mikro albüminüri	-0,059	0,806	-0,297	0,191	0,141	0,590	-0,520	0,019*
GFR	-0,211	0,372	-0,892	0,001**	-0,047	0,857	-0,236	0,317
Ürik asit	-0,342	0,213	0,465	0,039*	-0,092	0,744	0,167	0,568
Sedimantasyon	0,333	0,266	0,288	0,279	0,225	0,627	-0,494	0,176
LDLkoles.	-0,213	0,381	-0,135	0,571	-0,720	0,002**	-0,102	0,667
+ hsCRP	0,161	0,567	-0,026	0,915	0,322	0,308	-0,081	0,782

r: Pearson correlation

⁺r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

*p<0,05

**p<0,01

Grup 1’de;

Sistatin C ile yaş, diyabet süresi, MA, GFR, ürik asit, sedimantasyon, LDL ve hs CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sistatin C ile GFR arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki saptanmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=-0,211$; $p>0,05$).

Grup 2’de;

Yaş ile sistatin C seviyeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,477$; $p=0,029$). Yaş arttıkça sistatin C seviyeleri de artmaktadır.

Diyabet süresi ile sistatin C seviyeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,437$ $p=0,048$). DM süresi arttıkça olguların sistatin C seviyeleri de artmaktadır.

GFR seviyesi ile sistatin C seviyeleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=-0,892$ $p=0,001$). GFR seviyesi arttıkça olguların sistatin C seviyeleri azalmaktadır.

Ürik asit seviyesi ile sistatin C seviyeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,465$ $p=0,039$). Ürik asit seviyesi arttıkça olguların sistatin C seviyeleri de artmaktadır.

Sistatin C ile MA, sedimantasyon, LDL kolesterol ve hs CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup 3’de;

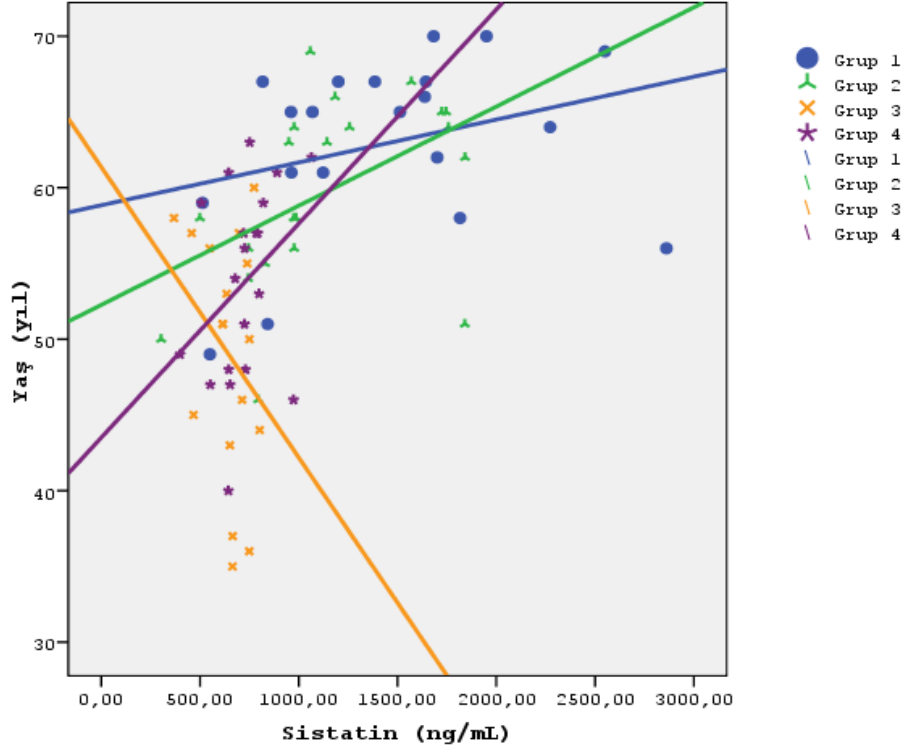
Sistatin C ile yaş, diyabet süresi, MA, GFR, ürik asit, sedimantasyon ve hs CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

LDL ile sistatin C arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=-0,720$ $p=0,002$). LDL kolesterol seviyesi arttıkça olguların sistatin C seviyeleri azalmaktadır.

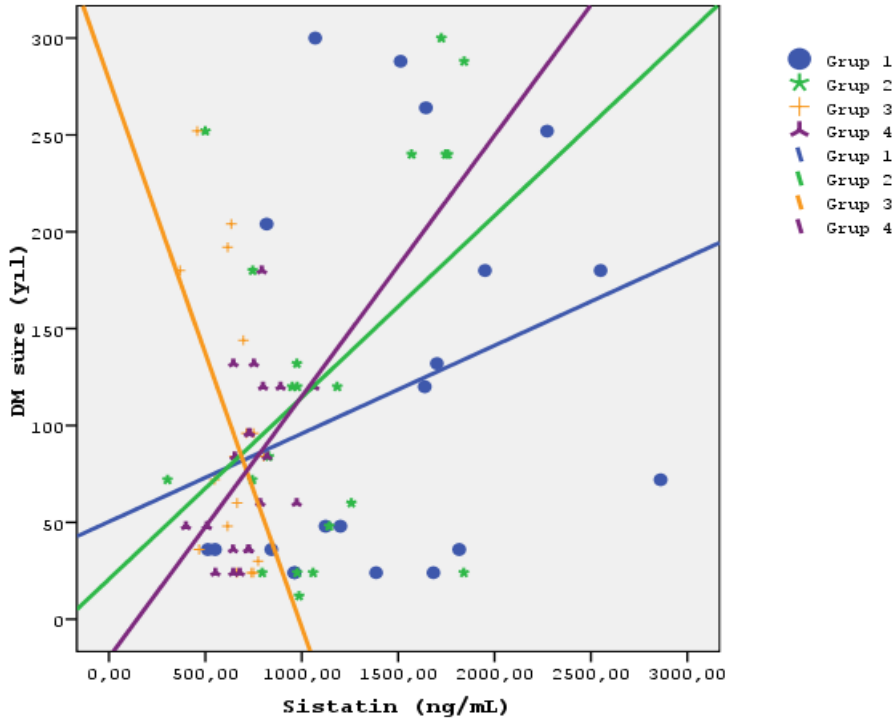
Grup 4’de;

Sistatin C ile yaş, GFR, ürik asit, sedimantasyon, LDL kolesterol ve hs CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

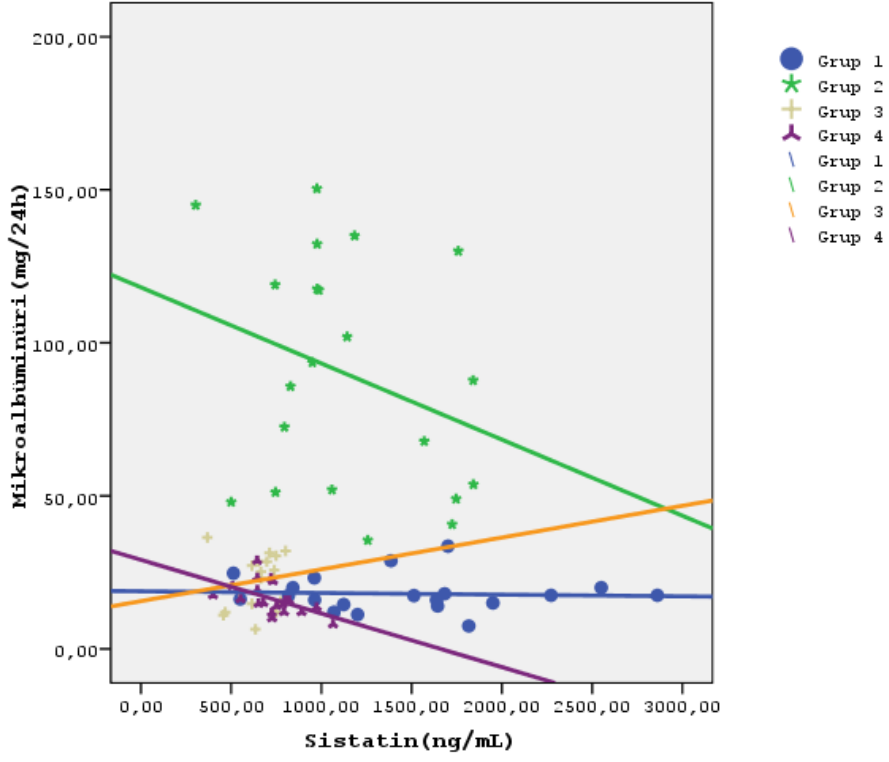
Diyabet süresi ile sistatin C seviyeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,453$ $p=0,045$). Diyabet süresi arttıkça sistatin C seviyeleri de artmaktadır. MA ile sistatin C seviyeleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=-0,520$ $p=0,019$). MA seviyesi arttıkça olguların sistatin C seviyeleri azalmaktadır.



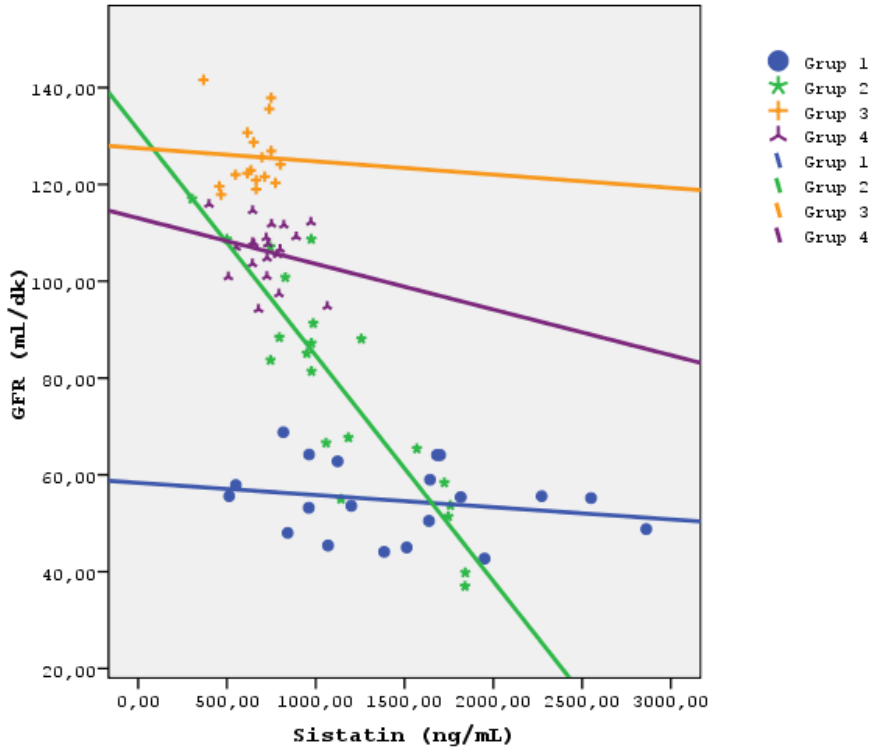
Şekil 18: Gruplarda sistatin C ile yaş ilişkilerinin dağılımı



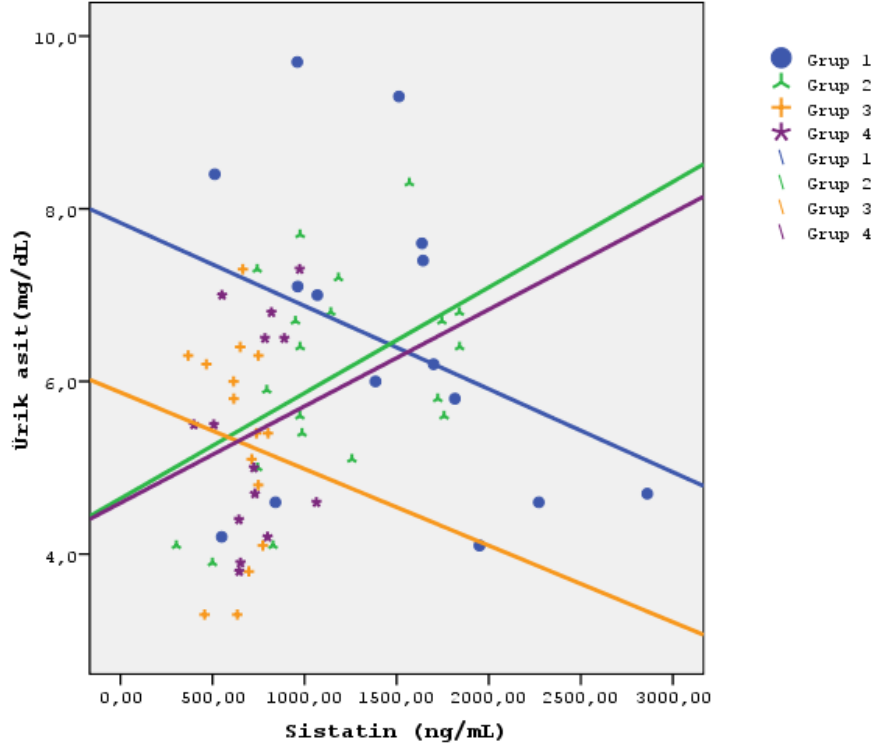
Şekil 19: Gruplarda sistatin C ile diyabet süresi ilişkilerinin dağılımı



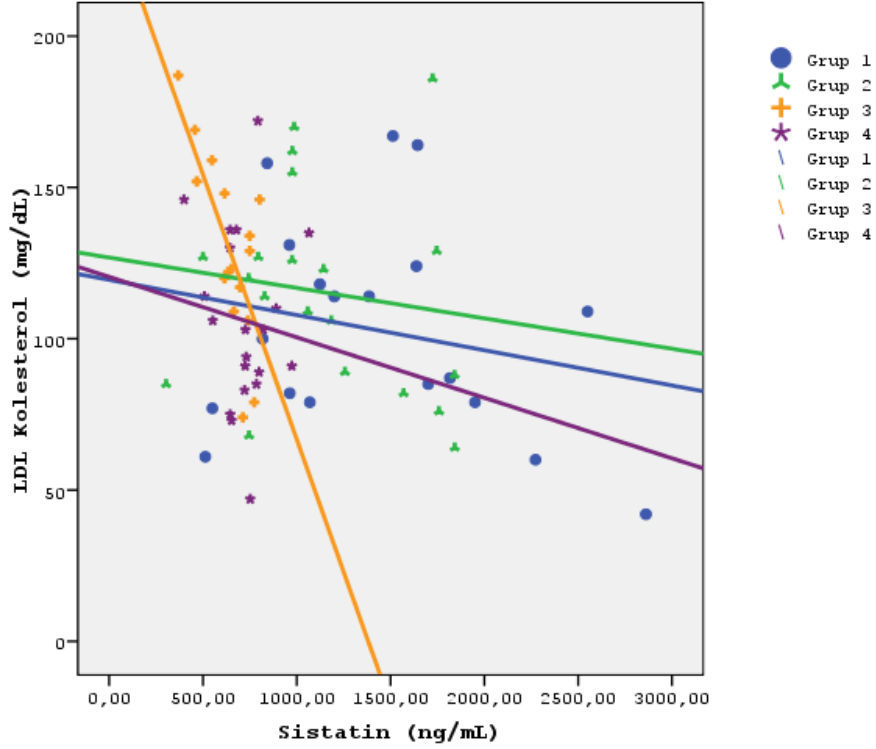
Şekil 20: Gruplarda sistatin C ile mikroalbüminüri ilişkilerinin dağılımı



Şekil 21: Gruplarda sistatin C ile GFR ilişkilerinin dağılımı



Şekil 22: Gruplarda sistatin C ile ürik asit ilişkilerinin dağılımı



Şekil 23: Gruplarda sistatin C ile LDL kolesterol ilişkilerinin dağılımı

Tablo 15: Grup 1 ve grup 2’de KAH durumuna göre sistatin C düzeyleri değerlendirilmeleri

	Sistatin C		p
	KAH (+)	KAH (-)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Grup 1	1673,41±697,04	1271,54±549,95	0,166
Grup 2	1187,61±463,27	1092,81±456,25	0,642

Student t test

KAH durumuna göre değerleri sistatin C seviyeleri karşılaştırılmak istendiğinde Grup 3 ve Grup 4’deki olgular gözlem sayısı yetersizliği nedeniyle araştırmaya tabi tutulmamıştır.

KAH durumuna Grup 1 ile grup 2 olguların sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 16: TGF-β1 ile diğer değişkenlerin ilişkileri

	TGF-β1							
	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,019	0,938	-0,088	0,705	-0,073	0,782	0,013	0,956
DM Süre	-0,205	0,385	-0,289	0,205	0,182	0,484	0,274	0,242
Mikro albüminüri	0,076	0,749	0,308	0,175	-0,309	0,228	0,070	0,769
GFR	0,017	0,943	0,025	0,914	-0,418	0,095	0,135	0,570
Ürik asit	0,257	0,354	0,340	0,142	-0,213	0,447	0,133	0,651
Sedim	-0,239	0,433	-0,298	0,263	-0,399	0,375	0,151	0,698
LDL	-0,212	0,383	0,109	0,649	0,268	0,316	0,062	0,795
+hsCRP	-0,123	0,661	0,055	0,822	0,146	0,651	0,046	0,876

r: Pearson correlation

+r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’de; TGF-β1 ile yaş, diyabet süresi, MA, GFR, ürik asit, sedimantasyon, LDL kolesterol ve hs CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 17: Gruplarda GFR ile sistatin C ve kreatinin ilişkisi

	GFR							
	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Sistatin C	-0,211	0,372	-0,892	0,001**	-0,047	0,857	-0,236	0,317
Kreatinin	-0,688	0,001**	-0,682	0,001**	-0,466	0,059	-0,213	0,366

r: Pearson correlation **p<0,01

Grup 1’de;

GFR ile sistatin C seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

GFR ile kreatinin seviyeleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (r=-0,688 p=0,001). GFR seviyesi arttıkça olguların kreatinin seviyeleri azalmaktadır.

Grup 2’de;

GFR ile sistatin C seviyeleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (r=-0,892 p=0,001). GFR seviyesi arttıkça olguların sistatin C seviyeleri azalmaktadır.

GFR ile kreatinin seviyeleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (r=-0,682 p=0,001). GFR seviyesi arttıkça olguların kreatinin seviyeleri azalmaktadır.

Grup 3’de;

GFR ile sistatin C seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

GFR ile kreatinin seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Grup 4’de;

GFR ile sistatin C seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

GFR ile kreatinin seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 18: Total olgularda GFR ile sistatin C ve kreatinin ilişkisi

	GFR	
	r	p
Sistatin C	-0,726	0,001**
Kreatinin	-0,806	0,001**

r: Pearson correlation

**p<0,01

GFR ile sistatin C seviyeleri arasında negatif yönde %72,6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=-0,726$ $p=0,001$). GFR seviyesi arttıkça olguların Sistatin C seviyeleri azalmaktadır.

GFR ile kreatinin seviyeleri arasında negatif yönde %80,6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=-0,806$ $p=0,001$). GFR seviyesi arttıkça olguların kreatinin seviyeleri azalmaktadır.

Kreatinin GFR'yi açıklama oranı sistatin C'den daha yüksek olarak saptanmıştır.

Tablo 19: Sistatin C ile yaş, BMI, HT, KAH ve hs CRP ilişkisi

	Sistatin C	
	r	p
Yaş	0,534	0,001**
BMI	-0,049	0,671
HT	0,347	0,002**
KAH	0,382	0,001**
⁺ CRP	0,028	0,834

r: Pearson correlation

+r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Yaş ile sistatin C seviyeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,534$ $p=0,001$). Yaş arttıkça olguların sistatin C seviyeleri de artmaktadır.

Sistatin C ile BMI ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır($p>0,05$).

Hipertansiyon ile sistatin C seviyeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,347$ $p=0,002$). Hipertansiyon arttıkça olguların sistatin C seviyeleri de artmaktadır.

KAH ile sistatin C seviyeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,382$ $p=0,001$). KAH arttıkça olguların sistatin C seviyeleri de artmaktadır.

Tablo 20: Cinsiyete göre sistatin C değerlendirilmesi

	Cinsiyet		p
	Kadın	Erkek	
Sistatin C	1,09±0,52	0,94±0,50	0,189

Student t Test

Cinsiyete göre olguların sistatin C seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

GFR düzeyi 60 eşik değerine göre sistatin C için ROC analizi

Tablo 21 : GFR sınıflamasına göre sistatin C değerlendirilmesi

GFR	AMH		p
	Ortalama	SD	
< 60	1548,66	613,86	0,001**
≥ 60	816,82	310,84	

Student t test

** $p<0,01$

GFR sınıflamasına göre sistatin C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$). GFR 60'ın altında olan grubun sistatin C düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.

Bu anlamlılıktan yola çıkarak sistatin için eşik noktası hesaplanması düşünüldü. Sistatin için eşik noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 22: Sistatin C için çeşitli noktalardaki tanı tarama testi sonuçları

Sistatin C	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.	Doğruluk
889	85,00	70,69	50,00	93,18	74,36
949	85,00	72,41	51,52	93,33	75,64
973	80,00	75,86	53,33	91,67	76,92
985	80,00	82,76	61,54	92,31	82,05
1064	80,00	86,21	66,67	92,59	84,62
1122	71,43	87,93	68,18	89,47	83,54

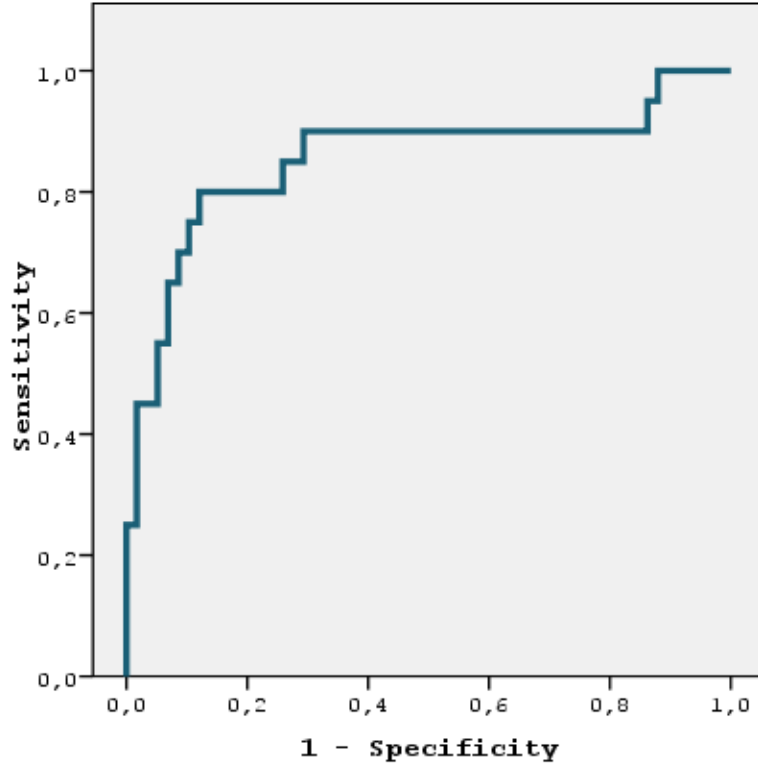
Sistatin C düzeyi 1064 ve üzerinde olan olgularda, GFR düzeyi 60'ın altında yakalamadaki duyarlılık % 80,0; özgüllük % 86,21; pozitif kestirim değeri %66,67 ve negatif kestirim değeri %92,59 olarak saptanmıştır. GFR 60'ın altında olmasını predikte eden en iyi sistatin C değeri 1064 'dür.

Tablo 23: Area Under Curve

Area Under the Curve AMH				
Area	Std. Error(a)	p	%95 Confidence Interval	
			Upper	Lower
0,854	0,060	0,001**	0,737	0,972

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %85,4 standart hatası %6 olarak saptanmıştır.

ROC Curve



Şekil 24: Sistatin C için elde edilen ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışma tip 2 diyabetli hastalarda böbrek bozukluğunun öngörülmesinde serum sistatin C, serum ve idrar TGF- β 1 düzeylerinin klinik yararını, MA ve MDRD ile hesaplanan GFR ile serum sistatin C, serum ve idrar TGF- β 1 arasındaki ilişkiyi göstermek ve diyabetik nefropatide erken dönem böbrek bozukluğunun saptanmasında serum sistatin C ve TGF- β 1'in anlamlılığını değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Makrovasküler komplikasyonlar eGFR <60 ml/dk/1,73 m² veya >60 ml/dk/1,73 m² olan mikroalbuminürik hasta grubunda diğerlerinden daha yüksek bulundu. Fakat mikrovasküler komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark yoktu. Normoalbuminürik eGFR <60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda, kan glukoz regülasyonu en iyi olmasına rağmen, kan üre (BUN) ve serum kreatinin düzeyleri daha yüksek ve eGFR düzeyi ise anlamlı olarak daha düşüktü. Bu grupta serum sistatin C belirgin olarak yüksek iken, eGFR ile serum sistatin C arasında anlamlı ilişki saptanmadı. eGFR ile serum kreatinin arasında negatif yönde korelasyon saptandı. eGFR <60 ml/dk/1,73 m² veya >60 ml/dk/1,73 m² olan mikroalbuminürik hastalarda serum ve idrar TGF- β 1 düzeyleri diğer üç hasta grubuna göre daha yüksekti. Yine bu hasta grubunda eGFR ile serum sistatin C ve serum kreatinin düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon bulundu. eGFR >120 ml/dk/1,73 m² ile eGFR 90-120 ml/dk/1,73 m² olan normoalbuminürik her iki hasta grubunda eGFR ile serum sistatin C ve serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tüm hasta grupları beraber değerlendirildiğinde; eGFR ile serum sistatin C arasında negatif yönde %72,6, yine serum kreatinin ile negatif yönde %80,6 oranında anlamlı ilişki bulundu. Serum kreatininin eGFR'yi öngörme oranı serum sistatin C'den daha yüksek bulundu. Yine tüm hasta grupları ele alındığında serum sistatin C ile yaş, HT ve geçirilmiş KAH varlığı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunurken; BMI, cinsiyet ve hs CRP arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

DN'nin evrelemesi, albumin atılım oranı (AER) ve GFR progresyonu ölçülerek yapılabilir. Bu klinik çalışmalar ve klinik pratikte progresyonun açıklanmasında bir takım sıkıntılara yol açabilir. Normofiltrasyon esnasında MA olabilir veya bizim çalışmamızda olduğu gibi AER'de artış olmaksızın GFR <60 ml/dk/1,73m² olabilir. Bu durum, renal bozuklukta normoalbuminürik ve albuminürik yolların olduğunu gösterir (7). AER ve GFR'nin farkı ilk olarak renal biyopside DN lehine tipik özellikler gösteren tip 1 diyabetik genç kadın ağırlıklı bir grupta bildirilmiştir (159). Bu çalışmaya AER ve kreatinin klirensi ile takip edilen tip 2 diyabetli hastalar da alınmıştır. Hastaların yaklaşık %30'unda AER artışı

olmaksızın kreatinin klirensinde progresif düşüş görülmüştür. Bizim çalışmamızda da GFR <60 ml/dk/1,73m² olan hasta grubunda, normoalbuminüri tespit edildi. MA'sı olan hasta grubunda GFR >60 ml/dk/1,73m² olarak saptandı.

Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında tip 2 diyabetiklerde hesap edilen GFR (eGFR) kullanılarak, albuminüri ve retinopati olmaksızın renal yetmezlik gelişimi gösterilmiştir. Burada 1197 hastadan 171'inde (%13) eGFR <60 ml/dk/1.73 m² iken, %30'unda retinopati bulunmamış ve persistan normoalbuminüri tespit edilmiştir. Normoalbuminürik hastalar mikro veya makroalbuminürikler ile kıyaslandığında, bu hastalarda eGFR <60 ml/dk/1.73 m² olmasının intrarenal vasküler hastalığa bağlanamayacağı gösterilmiştir (160). Benzer şekilde Nosadini ve arkadaşları albuminüride artış olmaksızın gözlenen GFR azalmasının intrarenal dirençle oluşan tübülointerstisyel lezyon ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (161). Biz albuminüri ve retinopati olmayan hasta grubunda MDRD ile GFR'yi <60 ml/dk/1.73 m² olarak saptadık. Ancak hasta gruplarımızın sayıca yetersizliğinden dolayı bu çalışmada olduğu gibi net yüzdeler verme imkanı olmadı. Ayrıca retinopati dağılımı açısından, MA'sı olan hastalarda dahil olmak üzere, tüm hasta grupları arasında anlamlı farklılık yoktu.

AER ve GFR ilişkisinde yaş da önemli bir etkidir. 70 yaş üstü tip 2 diyabetiklerde ortalama GFR yaklaşık 60 ml/dk/1.73 m² dir. Bunların üçte birinden fazlası normoalbuminüriktir (162). Albuminüri artışının, genellikle GFR azalmasıyla birlikte olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da, en yaşlı (yaş ort. 62±5 yıl) hastalardan oluşan normoalbuminürik grupta; eGFR<60 ml/dk/1,73 m² ile en düşük GFR ortalaması tespit edildi.

Günümüzde GFR en iyi böbrek fonksiyon indeksi olarak kabul edilmektedir (163). Yeni kılavuzlara göre GFR tayini pratik olarak KBH'nin tanısı ve evrelendirilmesine imkan vermektedir. Ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalar (GFR <30 ml/dk/1.73 m²) diyaliz için bir nefroloğa sevk edilmelidir. Sevkin ve tedavinin gecikmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (164).

GFR inülin veya 51Cr-EDTA gibi ekzojen maddelerin infüzyonu ile doğrudan ölçülebilir; ancak bu yöntemler pahalı ve zaman alıcıdır. Dolayısıyla serum kreatinin düzeyinden ve diğer değişkenlerden (yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığı) etkilenmeden, GFR'nin hesaplanması amacıyla öngördürme denklemlerinin kullanımı Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Ulusal Böbrek Vakfı tarafından önerilmektedir (165). Önerilen denklemler Cockcroft-Gault (CG) formülü ve Modification of Diet in Renal Disease four-variable (MDRD) (böbrek hastalığında diyet modifikasyonu) çalışması denklemdir. Ancak aşırı artmış vücut ağırlığında veya ağır derecede malnütrisyon koşullarında geçerliliği tartışmalıdır.

Bu diyabetik hastalar için anlamlı olabilir. GFR'nin bu tip olgularda doğrudan ölçülmesi gerekebilir. MDRD denklemi vücut ağırlığını içermemektedir. CG'ye göre üstünlüğünden bazı yeni yayınlarda bahsedilmiştir (166). Çalışmamızda hastaların MDRD'ye göre GFR'leri BUN, kreatinin, albumin düzeyi, yaş, ırk ve cinsiyet parametreleri ile, <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr-calculator.cfm> adresinden yararlanarak hesaplandı (167).

Serum kreatinin konsantrasyonu dolaylı bir GFR belirteci olarak sıklıkla kullanılmaktadır; ancak tek başına böbrek fonksiyon indeksi olarak kullanılmamalıdır. Serum kreatinin düzeyi yalnızca böbrek yetmezliği ilerlediğinde (GFR < 60 ml/dk/1.73m²) artmaya başlamaktadır. Ancak bizim çalışmamızda GFR < 60 ml/dk/1.73 m² olan hasta grubunda serum kreatinin düzeyleri henüz artmamıştı ve hastalar normoalbuminürik idi. Diyabetik erken nefropatinin serum kreatinin düzeylerinde yükselme olmadan tespiti önemlidir. Böbrek fonksiyonunu göstermede kreatinin klirensi doğru bir şekilde idrar toplanmasına bağlıdır. Asidik idrarın sıcak havada uzun süre bekletilmesi kreatin'in kreatinin'e dönüşümünü arttırabilir. 24 saatlik idrar toplanması zor, zahmetli bir işlemdir. Bunun da ötesinde, gerçek GFR serum kreatinin düzeyi yüksek olduğunda artan tübüler kreatinin sekresyonu ile bozulabilir. Bu faktörler kreatinin klirensinin güvenilirliğini büyük ölçüde azaltmaktadır (11). Ayrıca serum kreatinin düzeyi kas kütesinden ve diyetten etkilenmesi nedeniyle, ideal bir belirteç değildir. Tüm bu nedenlerden dolayı erken DN'nin tespitinde yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum kreatinine dayalı denklemlerin hiçbiri GFR'yi yüksek derecede öngördürmemektedir. Cockcroft-Gault denkleminin doğruluk payı kötü glisemik kontrol sergileyen hastalarda daha azdır; vücut ağırlığına bağlı yanlı içerir ve daha az güvenilirdir (168). MDRD denklemi böbrek fonksiyonunun kabul edilebilir kesinlik ile sınıflandırılmasına imkan verir. Yalnızca hastaya ait olağan bilgileri gerektirir. Bununla birlikte, kreatinin analizlerine ve kalibratörlere bağlı hatanın engellenmesi için ayarlama yapılması gerekebilir (169). Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasında, MDRD'nin önemli düzeyde hataya yol açacak şekilde, yüksek veya normal GFR'yi olduğundan düşük hesapladığı ortaya koyulmuştur (170). Dolayısıyla yeni öngördürücü denklemlerin geliştirilmesine ve teyit edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Yeni öngördürücü denklemlerin GFR düzeyine göre daha az yanlı içerip içermediği ve diyabetik hastalarda GFR eğilimlerinin belirlenmesine imkan verip vermediğinin belirlenmesi amacıyla bilinen sistatin C bazlı denklemlerin çalışılması ve bunların kreatinin bazlı yeni formüller ile karşılaştırılması önemlidir.

Sistatin C, normal ve orta derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu ile farklı böbrek hastalığı tiplerine sahip erişkinlerde azalmış GFR'nin saptanmasında plazma kreatinin düzeyi ve Cockroft formülü kadar etkili görünmektedir (171). Endojen bir GFR belirteci olarak kabul edilmektedir, çünkü serum düzeyi neredeyse tamamen eGFR'ye bağlıdır. Özellikle sistatin C normal veya biraz azalmış eGFR'ye sahip hastalarda değerli gibi görünmektedir (172).

Laterza ve arkadaşları (173), erken evre böbrek hasarının bir belirteci olarak serum kreatinin düzeyine karşın sistatin C'nin avantajını, sistatin C'nin birçok özelliğine bağlamaktadır. Bunların en önemlileri; sabit üretimi, kas kütesine, yaşa veya cinsiyete bağımlı olmaması ve böbrek sekresyonu veya kan dolaşımına geri emilim göstermemesidir.

Bizim çalışmamızda ölçülen farklı serum sistatin C düzeyleri, normal albüminüri düzeylerinde bile diyabetik böbrek hastalığının serum sistatin C ile tanımlanabileceğini düşündürmektedir. Çünkü normoalbuminürik ve eGFR <60 ml/dk/1.73 m²olan tek hasta grubunda; en yüksek sistatin C düzeyleri tespit edilmiştir. Serum sistatin C ile eGFR arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki saptanmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç hasta grubundaki olgu sayılarının yetersizliğine bağlanabilir.

Serum kreatinin düzeyinin normal olduğu popülasyonda, serum sistatin C ile böbrek bozukluğunun erken dönemde saptanması önemlidir. Çünkü bu durum erken tedaviyi mümkün kılmaktadır. Kreatinin düzeylerinin normalliği yanıltıcı olabilir, zira mutlak değer hastanın kas kütesini veya yaşını hesaba katmamaktadır.

Diyabetik erken böbrek yetmezliğinin saptanmasında sistatin C'nin rolüne ilişkin geçmiş çalışmalar çelişkiler sergilemiştir. İki çalışma bizim çalışmamız ile uyumlu olarak serum sistatin C'nin erken evre böbrek yetmezliğinin saptanmasında kreatinininden daha duyarlı olmadığını göstermiştir (174,175).

Sistatin C bazlı denklemlerin Schwartz, MDRD, ve CG formülleri gibi kreatinin bazlı denklemler ile karşılaştırıldığı birçok çalışmada, sistatin C bazlı denklemlerin kreatinin bazlı GFR denklemlerinden üstün olduğu bulunmuştur (176). Çoğu çalışma bizim çalışmamızın aksine sistatin C'nin azalmış GFR'nin saptanması için serum kreatinin düzeyinden daha üstün veya en azından serum kreatinin düzeyi ile eşit olduğunu göstermiştir.46 çalışmanın alındığı bir meta-analiz, azalmış GFR'nin saptanmasında sistatin C'nin kreatinininden üstün olduğunu göstermiştir (177).

Bu tip farklılıklar kısmen analiz tekniklerindeki farklılıklar ile serum kreatinin ve serum sistatin C ölçüm farklılıklarına bağlanabilir. Farklılıklar böbrek fonksiyonundaki anormalliklerin tanımlanması için seçilen farklı eşik değerlerden de kaynaklanabilir. Bizim

çalışmamızda, GFR evrelemesi için kullandığımız eşik değerler ABD Ulusal Böbrek Vakfı'nın kılavuzunda yer almaktadır.

Bizim bulgularımızın aksine; Laura Pucci ve arkadaşlarının çalışmasında serum sistatin C, serum kreatinine göre MDRD ile hesaplanan GFR ile daha güçlü bir korelasyon göstermiştir (178). Normal GFR'ye sahip hastalar için, sistatin C'nin diğer tüm değişkenlerden daha yüksek bir korelasyon değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Düşük GFR ve yüksek sistatin C, artmış kreatinin düzeyi ve MDRD ile hesaplanan düşük GFR ile ilişkilendirilmiş; dolayısıyla sistatin C'nin GFR'deki erken evre azalmaları açığa çıkartmakla kalmayıp, aynı zamanda referans aralıktaki değişimleri de yansıttığı vurgulanmıştır. Kreatinin ve CG formülü böbrek fonksiyonundaki erken evre azalmaları yansıtmamıştır. Bu çalışmada sistatin C bizim çalışmamızın aksine serum kreatinine göre MDRD GFR ile daha iyi bir korelasyon göstermiştir. Sistatin C, böbrek fonksiyonundaki azalmanın çok erken dönemde saptanmasına imkan verecek şekilde GFR'nin azalmasıyla istatistiksel açıdan anlamlı artışlar göstermiştir.

Tip 2 diyabetiklerde erken nefropatinin değerlendirildiği bir başka çalışmada Mussap M ve arkadaşları sistatin C'nin serum kreatinin yerine kullanılması ile ilgili olarak 52 tip 2 diyabetik hastayı incelemişlerdir (179). Bu hastalarda eGFR azalırken serum sistatin C düzeyleri progresif olarak artmıştır. GFR 120 ml/dk/1.73m² den 20 ml/dk/1.73 m²'ye hızla azalırken sistatin C serum kreatinininden çok daha anlamlı olarak artmıştır. Bizim çalışmamızın aksine, sistatin C ile eGFR arasındaki ilişki, serum kreatinin ile GFR ve Cockcroft formülü ile hesap edilen GFR ile GFR arasındaki ilişkiden çok daha güçlü bulunmuştur. Sistatin C'nin anlamlı olarak daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir.

Tip 2 DN'nin erken tanısında sistatin C ve serum kreatinini karşılaştıran başka bir çalışmada Lee BW ve arkadaşları 320 tip 2 diyabetik hastada serum kreatinin ve sistatin C düzeylerini ölçmüşlerdir (180). Bizim çalışmamızdan farklı olarak serum sistatin C düzeylerini normoalbuminürik tip 2 diyabetiklerde; mikro ve makroalbuminürik olanlardan anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Benzer şekilde sistatin C ve GFR, mikroalbuminüriklerde makroalbuminüriklerden daha düşük bulunmuş ve sistatin C'nin tip 2 diyabetiklerde DN'nin prognostik evrelemesini değerlendirmede kreatinininden daha doğru bir belirteç olduğu bildirilmiştir.

Benzer başka bir çalışmada D. Willems ve arkadaşları normal kreatinin düzeylerine sahip 67 diyabetik hastada serum sistatin C'nin öngördürücü etkisini değerlendirmişlerdir (181). Sistatin C, serum kreatinin düzeyi ve GFR MDRD'nin tanısai değerlerini, referans olarak Cr EDTA ile ölçülen (GFR EDTA) veya MDRD denklemi ile elde edilen (GFR

MDRD) GFR ile karşılaştırmışlardır. Sistatin C ile serum kreatinin, GFR EDTA ve GFR MDRD arasında anlamlı korelasyonlar bulmuşlardır. Sistatin C'nin GFR EDTA ile korelasyonu GFR MDRD ile benzer bulunurken, bizim bulgularımızın aksine sistatin C ve GFR MDRD kreatinininden daha iyi bir tanısal etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

Surendar J ve arkadaşları diyabetik erken nefropatide glukoz intoleransı olan Asyalı Hintlilerde bir belirteç olarak sistatin C ve sistatin GFR'yi ölçmüşlerdir (182). Serum sistatin C düzeyinin glukoz intoleransı ile orantılı olarak arttığını ve sistatin GFR'nin azaldığını tespit etmişlerdir. Bizim sonuçlarımız ile uyumsuz olarak en yüksek sistatin C seviyeleri tip 2 diyabetik, mikroalbuminürik ve herhangi bir derecede retinopatisi olan grupta saptanmıştır. Tip 2 diyabette sistatin C ve sistatin GFR, erken renal hasarın faydalı bir belirteci olarak tespit edilmiştir. Bizler hasta grupları arasında retinopati yönünden fark bulmazken, en yüksek serum sistatin C düzeylerini normoalbuminürik hasta grubunda saptadık.

Çalışmamızda eGFR sınıflamasına göre serum sistatin C ölçümleri arasında anlamlı farklılık görüldü. Normoalbuminürik eGFR <60 ml/dk/1.73 m² olan hasta grubunun serum sistatin C düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Bu anlamlılıktan yola çıkarak serum sistatin C için ROC analizi ve tanı tarama testleri ile eşik değer hesaplandı. Serum sistatin C düzeyi $\geq 1,064$ mg/dl olan olgularda, eGFR düzeyini 60'ın altında yakalamadaki duyarlılık %80,0; özgüllük %86,21; pozitif kestirim değeri %66,67 ve negatif kestirim değeri %92,59 olarak saptandı. eGFR 60'ın altında olmasını predikte eden en iyi serum sistatin C değeri 1,064 olarak bulundu. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %85,4, standart hatası %6 olarak saptandı.

Tip 2 diyabetlilerde eGFR <60 ml/dk/1.73 m² öngörülmesinde serum sistatin C'nin tanısal profilini tanımlamak amacıyla ROC analizleri yapmışlardır (183). Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, 1.06 mg/dl kesim değeri ile serum sistatin C düzeyinin duyarlılığını %81, spesifikliğini ise %87.1 olarak bulmuşlar; ROC eğrisinde altta kalan alanı ise %95 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak normoalbuminürik hastalarda, serum sistatin C düzeyleri GFR'si >60 ml/dk/1.73 m² olan hastalara göre GFR'si ≤ 60 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda anlamlı olarak artmıştır. Bu artışın büyük olasılıkla glomerüler belirtiden önceki tübüler faza bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu, serum ve idrar sistatin C düzeylerinin sublinik tübüler bozukluk ile ilgili olduğunu ve albuminüri başlangıcından önce daha erken evrede ölçülebilir böbrek tutulumu belirteçleri olabileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda, serum sistatin C düzeyleri MDRD ile hesaplanan eGFR <60 ml/dk/1.73m²'nin öngördürülmesi için bağımsız faktörlerdir. Bu bulgu sistatin C'nin renal tübüler epitelyum hücrelerini yansıtan bir indeks olabileceğini göstermiştir. Aynı şekilde biz de serum sistatin C

düzeylerini eGFR <60 ml/dk/1.73m² olan normoalbuminürik hastalarda, eGFR >60 ml/dk/1.73 m² olan normoalbuminüriklere göre anlamlı şekilde yüksek bulduk. Bu grubun serum sistatin C'si mikroalbuminürik hastalardan da yüksekti. Her ne kadar tüm hasta grubunda eGFR'yi öngörmeye serum kreatininden daha az anlamlı bulunsada; eGFR <60 ml/dk/1.73 m² olan normoalbuminürik hastalarda yüksek serum sistatin C düzeyi MDRD ile hesaplanan eGFR <60 ml/dk/1.73 m²'nin öngördürülmesinde bağımsız bir faktör olarak değerlendirildi.

Bizim bulgularımızın aksine Roos ve arkadaşları sistatin C'nin tanısallı doğruluğunu serum kreatinin ile karşılaştırarak tüm böbrek fonksiyonu dereceleri için sistatin C doğruluğunun değerlendirildiği çalışmalarını içeren derlemelerinde; sistatin C'nin yalnızca hafif ile orta derecede bozulmuş böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda güvenilir bir GFR belirteci olmakla kalmayıp, aynı zamanda gerçek böbrek bozukluğunun saptanması açısından serum kreatinine göre daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (184).

El-Shafey ve arkadaşları; tip 2 DM'si olan hastalarda erken evre böbrek bozukluğunun saptanmasında bir GFR belirteci olarak serum sistatin C'yi değerlendirdikleri çalışmalarında serum sistatin C ve kreatinin seviyelerini normal böbrek fonksiyonuna sahip normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik gruba göre böbrek fonksiyon bozukluğu olan makroalbuminürik hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (11). Bizim bulgularımızın aksine sistatin C duyarlılığı kreatinin klirensinden daha iyi olarak tespit edilmiş ve hem sistatin C, hem de kreatinin klirensinin serum kreatininden daha iyi olduğu vurgulanmıştır. Erken evre DN grubunda, normal böbrek fonksiyonuna sahip mikroalbuminürik hastalarda, DN'nin prognostik evresinin erken dönemde öngördürülmesi için sistatin C, kreatinin klirensi ve kreatinin'den daha anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda makroalbuminürik hasta grubu yoktu. Serum sistatin C mikroalbuminürik hasta grubuna göre GFR <60 ml/dk/1,73m² olan normoalbuminürik hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak hasta gruplarının tamamına bakıldığında; sistatin C'nin GFR'yi öngörmedeki duyarlılığı serum kreatininden daha düşük idi.

Aynı çalışmada sistatin C ile DM süresi ve HbA1c arasında bir ilişki saptanmamıştı (11). Bizler GFR <60 ml/dk/1,73 m² veya >60 ml/dk/1,73 m² olan mikroalbuminürik hastalar dışında, normoalbuminürik hastalarda (hastaların %75'i) sistatin C ile diyabet süresi arasında bir ilişkiye rastlamadık. MA'sı olan grupta sistatin C ile diyabet süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulundu. Tüm hasta gruplarında sistatin C ile HbA1c arasında bir ilişki saptanmadı.

Yeni çalışmalar bizim bulgularımızın aksine normal GFR'ye sahip tip 2 diyabet hastalarından azalmış GFR'ye sahip olanların ayırt edilmesinde sistatin C'nin serum kreatinin ve kreatinin klirensin'den daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu vurgulamaktadır (185).

Mikroalbuminürik diyabetik hasta grubunda Abdella ve arkadaşları; sistatin C, kreatinin ve kreatinin klirensi arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır (186). Bu sonuçla uyumlu olarak normoalbuminürik tüm hasta gruplarında sistatin C ile GFR arasında anlamlı ilişkiye rastlanmazken, mikroalbuminürik hasta grubunda sistatin C ile GFR arasında negatif yönde anlamlı ilişki tespit ettik. Bizim bulgularımızla uyumsuz olarak Yang ve arkadaşları, serum sistatin C düzeyinin MA ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (185).

Çalışmaya alınan tüm popülasyonda MDRD ile hesaplanan eGFR ile serum sistatin C ve serum kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda: serum kreatininin GFR'yi öngörme oranının daha yüksek olduğunu tespit ettik. Literatür ile uyumsuz olan bu sonuç temel olarak hasta gruplarında olgu sayılarının yetersiz olması, çalışmaya alınan olguların erken dönem DN'si olan hastalardan seçilmesi ve mikroalbuminürik hasta grubunun toplam hasta popülasyonunun ancak %25'ni oluşturmasına bağlanabilir. Çünkü serum sistatin C düzeyinin diyabetik nefropatide; normodan mikroalbuminüriye, mikrodan makroalbuminüriye ilerledikçe belirgin arttığı bilinmektedir. Ayrıca hasta grupları arasında boy, kilo, BMI yönünden anlamlı fark olmaması serum kreatinine dayalı GFR'nin duyarlılığının azalmasını engelleyen faktörlerden biri olarak değerlendirilmiştir.

Yine en yüksek serum sistatin C ve en düşük GFR düzeylerine sahip hasta grubunda, serum sistatin C ile GFR arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. GFR arttıkça sistatin C seviyelerinde azalma şeklindeki bu negatif yönde zayıf ilişki; daha fazla sayıda hastanın alınacağı çalışmalarda güçlü bir şekilde gösterilebilir.

Mikroalbuminürik ve GFR <60 ml/dk/1,73 m² veya >60 ml/dk/1,73 m² olan hasta grubunda serum sistatin C ile eGFR arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulundu. Bu hasta grubu MA'sı olan tek hasta grubuydu. Normoalbuminürik ve GFR >90 ml/dk/1.73 m² olan diğer iki hasta grubuna göre daha yaşlı hastalardan oluşan bir gruptu. Yaşla birlikte serum sistatin C düzeyinin arttığı bilinmektedir. Yaş ortalamaları yönünden hasta grupları arasında anlamlı fark olması çalışmamızı kısıtlayan başka bir faktör olarak değerlendirilmiştir.

Diyabetik hastalarda sistatin C'nin tarama değerine ilişkin sonuçlar çelişkilidir. Oddoze ve arkadaşları bizim çalışmamızla uyumlu olarak; erken evre böbrek bozukluğu olan 49 diyabetik hastada, sistatin C'nin kreatininden daha duyarlı olmadığını ortaya koymuşlardır (175).

Yaşlılarda azalmış böbrek fonksiyonuna bağlı olarak daha yüksek serum sistatin C düzeyleri görülmektedir (87). Bizler tüm hasta popülasyonunu ele alındığımızda serum sistatin C ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulduk. Yaş arttıķa serum sistatin C düzeylerinin arttığını tespit ettik.

Yüksek serum sistatin C, geçirilmiş KVH ile ilişkilendirilmiştir. Böbrek hasarı riskinin yanında, mortalite ve kardiyovasküler riskler de öngörülmüştür (187). Bu sistatin C'nin kreatinin ile yeterli düzeyde yansıtılmayan ve daha kötü bir kardiyovasküler senaryoyu yansıtabilecek olan hafif böbrek fonksiyon bozukluğunu tanıyabilme özelliğine bağlanabilir ve sistatin C'nin neden yeni başlayan KVH'nın güçlü bir öngördürücüsü olduğunu kısmen açıklayabilir (188). Bu görüşü destekleyecek şekilde biz tüm hasta popülasyonunda geçirilmiş KAH ile serum sistatin C arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulduk.

Naour ve arkadaşları genişlemiş adipoz dokunun artan sistatin C üretimine doğrudan katkısı olduğunu göstermişlerdir (189). Bu önemli bir böbrek dışı etki olabilir, nk tip 2 diyabetikler sıklıkla fazla kilolu veya obezdir. Çalışmamızda yüksek sistatin C düzeylerine sahip hasta gruplarının BMI ve bel çevresi, serum sistatin C düzeyi düşük olan gruplardan farklı değildi. Ayrıca obezite anlamlı bir yüksek sistatin C düzeyi öngördürücüsü değildi.

İki çalışmada; sistatin C'nin tek başına böbrek fonksiyonuna göre yaş, cinsiyet, vücut kitlesi, HT, KAH ve CRP gibi birçok değişkenden etkilendiği saptanmıştır. Her iki çalışma da sistatin C yaşla yüksek derecede korelasyon göstermiştir (190,191). Bizim alışmamızda tüm hasta grubuna baktığımızda serum sistatin C ile yaş, KAH ve HT varlığı ile arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanırken; cinsiyet, vücut kitlesi, BMI ve hs CRP ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sistatin C tespitinin diyabetik hastalarda sonuçları iyileştirip iyileştiremediğine dair sorulara cevap arayan bir çalışmada; en yüksek tanısal doğruluk ve en yüksek iyi evrelendirilmiş hasta oranları, KBH'si olmayan hastalarda eGFR'yi olduğundan az hesaplayan MDRD ve serum sistatin C ile elde edilmiştir (192).

MDRD normal-yüksek GFR'leri olduğundan düşük hesaplamaktadır (193). Bu, ilk evrelerin glomerüler hiperfiltrasyonu içerdiği DN'de özellikle önemlidir. Bu önemli ilk evreler nedeniyle diyabetik hastalarda 60 ml/dk/1.73 m²'nin zerindeki GFR'lerin doğru hesaplanması önem taşımaktadır. nk yüksek GFR'nin olduğundan az hesaplanması

MDRD'nin diyabette böbrek fonksiyonunun izlenmesi için kullanımını tartışmalı kılacak şekilde, daha sonraki dönemlerde GFR'nin olduğundan fazla hesaplanmasına yol açmaktadır (194).

Sistatin C ile KBH tanısının konmasının bir avantajı KBH'si olmayan diyabetik hastalarda MDRD ile GFR'nin hatalı hesaplanmasının engellemesidir. Klinik uygulamada bu tip hastalar diyabetik popülasyonun büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. İkinci avantaj sistatin C'nin GFR hesaplanmasında daha iyi olmasıdır. Üçüncü avantajı bizim de gösterdiğimiz gibi; yüksek GFR'ye sahip ($>120 \text{ ml/dk/1.73m}^2$) hasta grubunda, anlamlı olarak düşük sistatin C'nin saptanması hiperfiltrasyon için yararlı bir belirteç olabilir. Bu nedenle serum sistatin C; DN'de prognostik rolü yıllardır tartışılan bir durum olan hiperfiltrasyonun araştırılmasına yönelik büyük çapta prospektif çalışmalarda kullanılabilir.

Bunun yanında sistatin C kullanımını kısıtlayan olası nedenler şunlar olabilir. Klinisyenler klinik karar alımını etkilediği yoğun bir şekilde kanıtlanmadığı sürece aşına oldukları belirteçler yerine yeni testler kullanmamaktadır. Üstün tanısal doğruluğa rağmen, sistatin C'nin serum kreatinin düzeyine göre klinik karar alımını iyileştirdiğine dair az miktarda kanıt vardır. Steroid tedavisi, tiroid hastalığı ve malignite gibi potansiyel karıştırıcı değişkenlere ilişkin veri eksikliği vardır. Farklı yaş grupları için farklı referans aralıklar yayınlanmıştır ve sistatin C için klinik karar noktaları iyi tanımlanmamıştır. Piyasada mevcut olan analiz formatları tek düze ve standart değildir. Çalışmaların çoğu böbrek bozukluğunun saptanmasında serum kreatinine karşı sistatin C'nin üstün veya en azından eşit performansını göstermesine karşın literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Sistatin C ölçümlerinin maliyet ve dönüş süresi fazladır. Serum sistatin C bakılması kreatinininden 10 kat daha pahalıdır (195).

Çalışmamızda MDRD ile hesaplanan GFR'yi öngörmeye serum kreatinin'in serum sistatin C'den daha yüksek bir öngördürücü potansiyele sahip olduğunun doğrulanması ile, karmaşık veya pahalı araçların kullanılması belirgin bir avantaj sergilemediği sürece önerilmemelidir. Şu anda serum kreatinin analizlerinin rahatlığı ve düşük maliyeti bu belirtecin hala geniş ölçüde kullanılmasına imkan vermektedir.

Sistatin C ölçümünün KBH teşhisinin basit ve doğru bir yolu olduğu kanıtlanırsa, güncel kullanımı maliyetinde anlamlı bir azalmaya yol açacaktır. Tüm bu nedenlerle rutin klinik uygulamada kullanılmamaktadır. DN'nin erken teşhisi için yararlı bir biyobelirteç olarak sistatin C'nin potansiyel uygulamasının doğrulanması amacıyla, daha büyük bir örnek büyüklüğüne ve ileriye dönük bir düzene sahip daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

DM'de ilerleyici böbrek hasarı majör morbiditeye ve mortaliteye yol açmaktadır. DN tablosu bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkilerinin bir sonucu olabilir. Bunlar arasında öne çıkan faktör TGF- β 'dir.

Son on yılda hipertrofik ve prosklerotik bir sitokin olan TGF- β 'nın diyabetik böbrek hastalığına bağlı tüm patolojik değişimlere aracılık ettiği kanıtlanmıştır (196). TGF- β böbrek hücresi hipertrofisine neden olmakta ve glomerüler, tübüler hücreler, interstisyel fibroblastlarda aşırı ekstrasellüler matriks üretimini başlatmaktadır.

Deneyel DM'de, glomerüler ve tübülointerstisyel kompartmanlarda TGF- β 'nin veya TGF- β tip II reseptörünün aşırı ekspresyonu tanımlanmıştır. Diyabetik olmayan bir deneğin böbreği kandan TGF- β 1'i uzaklaştırmasına karşın, diyabetik bir hastanın böbreği dolaşıma TGF- β 1 proteini vermektedir. İdrarda artmış TGF- β 1 düzeyi daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir (12). Bizde çalışmamızda MA'si olmayan 3 hasta grubuna göre, MA'si olan grupta serum ve idrar TGF- β 1 düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulduk.

TGF- β ile uyumlu olarak bağ doku büyüme faktörü ve reaktif oksijen radikalleri gibi diğer metabolik araçlar aşırı matriks birikimini başlatmaktadır. Bu fibrotik yapım olasılıkla tübüler epitelyal ve interstisyel fibroblast hücrelerini aşırı matriks üretmek üzere uyaran, yükselmiş TGF- β aktivitesinin bir sonucu olarak tübülointerstisyumda da meydana gelmektedir. Burada sunulan veriler TGF- β sisteminin diyabetik böbrek hastalığında renal hipertrofiye, glomerüloskleroza ve tübülointerstisyel fibroza aracılık ettiği ortak fikrini güçlü bir şekilde desteklemektedir (12).

Farklı derecelerde nefropatisi olan diyabetik hastalarda yapılan yeni çalışmalar da diyabetik böbrek hastalığı gelişiminde renal TGF- β sisteminin rolüne işaret etmektedir. Üç TGF- β izoformunun tümü için immünohistokimyasal boyanma belirgin DN'si olan hastaların hem glomerüler hem de tübülointerstisyel kompartmanlarında yükselmiştir (127). Ayrıca, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile ölçülen glomerüler TGF- β 1 mRNA kanıtlanmış diyabetik böbrek hastalığı olan hastalardan elde edilen böbrek biyopsi örneklerinde belirgin derecede artmıştır (128). Bu çalışmalar artmış böbrek TGF- β düzeylerinin mezengial matriks genişlemesi, interstisyel fibroz ve böbrek yetmezliği derecesi ile yakın korelasyon içinde olduğu görüşünü desteklemektedir. Artmış TGF- β 1 mRNA düzeyleri hiperglisemi derecesi ile de iyi bir korelasyon göstermiştir (128).

Yeni bir çalışmada diyabetik hastaların artmış böbrek TGF- β üretimi sergileyip sergilemediğine bakılmıştır (68). Diyabetik hastalarda renal TGF- β 1 üretimini gösteren, renal ven TGF- β 1 konsantrasyonu pozitif, diyabetik olmayan hastalarda negatif bulunmuştur. Diyabetik hastalarda idrar TGF- β düzeyi diyabetik olmayan hastalara göre dört kat artmıştır.

İdrarda artmış TGF- β düzeyi yalnızca proteine karşı artmış glomerüler geçirgenlik olarak tanımlanmamıştır. Bizim çalışmamızın aksine MA'si olan ve olmayan diyabetik hastalar benzer şekilde artmış idrar TGF- β 1 atılımı sergilemiştir. Genel olarak bu çalışmanın sonuçları diyabetik böbreklerinin aşırı TGF- β 1 proteini üretimi sergilediği sonucunu desteklemektedir (68).

Biz mikroalbuminürik hasta grubunda, MA'si olmayan diğer 3 hasta grubuna göre serum ve idrar TGF- β 1 düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek saptarken; tüm hasta gruplarında serum ve idrar TGF- β 1 düzeyleri ile yaş, diyabet süresi, MA, GFR, ürik asit ve hs CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

DN progresyonunun bir belirteci olarak serum ve idrar TGF- β 1'in rolü ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Üriner TGF- β 1 düzeyi ile MA ve serum kreatinine dayalı GFR arasındaki ilişkinin anlamlılık açısından ortaya konması klinik pratikte DN'nin evrenmesinde önemli olacaktır.

Tek başına diabetes mellitusun önlenmesi DN tedavisinde tercih edilen ancak güncel olarak ulaşılabildiği mümkün olmayan bir hedeftir. Tedaviler sıkı glisemik ve iyi kan basıncı kontrolüne odaklanmıştır, ancak bunlar SDBH'yi engellemekten ziyade yalnızca geciktirmiştir. DN için nihai kür, büyük olasılıkla genetik yatkınlığın ortadan kaldırılmasına yönelik genetik manipülasyonları ve güvenilir pankreas veya β adacık hücresi transplantasyonunu içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirecektir. TGF- β sisteminin diyabetik böbrek hastalığının fizyopatolojisindeki merkezi önemi göz önünde bulundurulduğunda, renal TGF- β eksenini ile etkili bir şekilde kesişen ve fibrozisin zarar verici etkilerini durduran gelecekte kullanılacak tedavi yöntemleri olasılıkla tedavinin başlıca dayanak noktalarını oluşturacaktır. DN tedavisinde gelecek stratejiler, TGF- β sinyal yolunu durdurmak ve matriks birikimini engelleyerek ve albuminüriyi iyileştirmek şeklinde olacaktır.

Bu çalışmanın sonucunda özellikle normoalbuminürik tip 2 diyabetik hastalarda; böbrek tutulumunun değerlendirilmesi için yararlı, pratik ve invazif olmayan bir araç olarak düşünülen, yapılan çoğu çalışmada da bu şekilde sonuç elde edilen serum sistatin C ölçümünün halen kullanmakta olduğumuz serum kreatinin'e göre düşük duyarlılıkta çıkması çalışmamızı kısıtlayan bir çok faktöre bağlandı.

İlk olarak çalışmamızı oluşturan hasta gruplarındaki olgu sayılarının yetersiz olması çalışmamızın gücünü azaltan en önemli unsurlardan biriydi. Hasta grupları arasında yaş ortalamaları yönünden anlamlı farklar vardı. Yüksek romatoid faktör düzeyleri serum sistatin C'de yalancı yüksekliğe yol açar (197). Biz çalışmaya alınan hastalarda RF düzeylerine bakmadık. Yaşlı bayan popülasyonunda olası RF yüksekliği yalancı serum sistatin C

yüksekliğine neden olarak sonuçlarımızın genel literatür verileriyle uyumsuz çıkmasında etken olabilir (197).

Serum sistatin C immünoassay tayininin ana kısıtlaması geçerli karşılaştırmalara imkan vermeyen uluslararası bir referans standartizasyonunun olmamasıdır (75)Yapılan çalışmalar farklı GFR ölçüm yöntemleri, farklı GFR eşik değerleri ve serum kreatinin, serum sistatin C ölçümü için farklı metodlar kullanıldığı için birbirinden ayrılır. Biz serum sistatin C düzeylerini enzim bağlı immun assay ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile BioVendor ELISA kiti kullanarak ölçtük.

Kullandığımız farklı ölçüm yöntemi ve farklı kitler sonuçlarımızın anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir.

MDRD ile hesaplanan GFR'yi öngörmede serum kreatininin serum sistatin C'den daha yüksek bir öngördürücü potansiyele sahip olduğunun bir kez daha doğrulanması ile, karmaşık veya pahalı araçların kullanılması belirgin bir avantaj sergilemediği sürece önerilmemelidir. (serum sistatin C bakılması kreatininden 10 kat daha pahalıdır) (195). Ancak sistatin C ölçümünün KBH teşhisinin basit ve doğru bir yolu olduğu kanıtlanırsa, güncel kullanımı maliyetinde anlamlı bir azalmaya yol açacaktır.

Böbrek fonksiyonuna ilave olarak; çalışmamız sistatin C'nin tip 2 diyabetik hastalarda erken evre böbrek bozukluğunun saptanmasında kreatinin'den ve yaygın olarak kullanılan kreatinin kökenli formüllerden daha kullanışlı olduğuna dair ikna edici kanıtlar sağlamamaktadır. Bizim sonuçlarımız literatürde az sayıda çalışma ile desteklenmektedir. Yeni çalışmalar sistatin C'yi, MA yerine veya MA'ye ek olarak diyabet ile ilişkili altta yatan ilerleyici böbrek hasarının erken evre belirteci olarak kabul edilebileceğini öne sürmektedir (178,185). Geniş ölçekli çalışmalarla artmış serum sistatin C; özellikle normoalbuminirik tip 2 diyabetiklerde erken evre DN ile ilişkilendirilebilir mi? sorusuna cevap bulabilir. Bu sonuçlar bize klinik pratiğimizde yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Makrovasküler komplikasyonlar eGFR <60 ml/dk/1,73 m² veya >60 ml/dk/1,73 m² olan mikroalbuminürik hasta grubunda diğerlerinden daha yüksek bulundu. Fakat mikrovasküler komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark yoktu.
2. Normoalbuminürik eGFR <60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda, kan glukoz regülasyonu en iyi olmasına rağmen, BUN ve serum kreatinin düzeyleri daha yüksek ve eGFR düzeyi ise anlamlı olarak daha düşüktü.
3. Bu grupta serum sistatin C tüm hasta gruplarından belirgin olarak yüksek iken, eGFR ile serum sistatin C arasında saptanan negatif yönde ilişki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuç hasta grubundaki olgu sayılarının yetersizliğine bağlandı. eGFR ile serum kreatinin arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı.
4. eGFR <60 ml/dk/1,73 m² veya >60 ml/dk/1,73 m² olan mikroalbuminürik hastalarda, serum ve idrar TGF- β 1 düzeyleri diğer üç hasta grubuna göre eGFR'den bağımsız olarak daha yüksekti. Yine bu hasta grubunda eGFR ile serum sistatin C ve serum kreatinin düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon bulundu.
5. eGFR >120 ml/dk/1,73 m² ile eGFR 90-120 ml/dk/1,73 m² olan normoalbuminürik her iki hasta grubunda eGFR ile serum sistatin C ve serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
6. Tüm hasta grupları beraber değerlendirildiğinde; eGFR ile serum sistatin C arasında negatif yönde %72,6, yine serum kreatinin ile negatif yönde %80,6 oranında anlamlı ilişki bulundu. Serum kreatininin eGFR'yi öngörme oranı serum sistatin C'den daha yüksek bulundu.
7. Yine tüm hasta grubunda serum sistatin C ile yaş, HT ve geçirilmiş KAH varlığı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunurken; BMI, cinsiyet ve hs CRP arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
8. Her ne kadar çalışmamızın bulguları çeşitli nedenlerle desteklemese de; literatüre baktığımızda ağırlıklı olarak serum sistatin C serum kreatinin'e göre daha sağlam bir belirteçtir ve GFR'yi daha doğru şekilde yansıtmaktadır.
9. Laboratuvar ortamında sistatin C kullanılmaya başlanması, öncelikle uluslararası bir standart kalibratörün üretilmesi gibi analiz sorunlarına bağlı olacaktır. Daha önemli olarak serum kreatinine göre oldukça fazla olan maliyetini gerektelendirmek üzere; klinik karar alımını anlamlı olarak iyileştirdiği bir kanıt temelinin oluşturulmasına bağlı olacaktır.
10. Erken dönemde böbrek bozukluğunun saptanması ve ayrıca uzun dönem sonuçların öngördürülmesi için serum kreatinine karşı sistatin C'nin üstün tanısal doğruluğuna karşın,

sistatin C'nin tek başına serum kreatinin veya eGFR kullanımına göre daha etkili klinik kararları gerçekten güçlendirdiğine dair kanıtlar hala çok azdır. Ancak devam eden araştırmalar bu kanıtları sağlayabilir ve sistatin C'nin uygulamada kullanım için benimsenmesine yol açabilir.

11. Sonuç olarak diyabetik nefropatinin erken dönemde saptanmasında, serum sistatin C serum kreatinin ve kreatinin klirensine alternatif olarak kullanılabilir. Glomerüler disfonksiyonu göstermede faydalı olabilir.

12. Erken diyabetik nefropatiyi göstermede yüksek serum ve idrar TGF- β 1 düzeyleri, eGFR'den bağımsız faydalı belirteçler olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 60:2041-55, 2001
2. Satman İ ve TURDEP Çalışma Grubu. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması), 2010
3. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 346:1145-51, 2002
4. Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud U, et al: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulino-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1:1430-1432, 1982
5. Mogensen CE: Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: Origins and development of ideas. *Diabetologia* 42:263-285, 1999
6. Bahman P, Tabaei BP, Al-Kassab AS, et al: Does microalbuminuria predict nephropathy? *Diabetes Care* 24:1560-1566, 2001
7. MacIsaac RJ, Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. *Miner. Endocrinol* 30:161-177, 2005
8. Swai SK: The search continues-An ideal marker of GFR. *Clin Chem* 43:913-914, 1997
9. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M: The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. Is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 49:1399-1408, 2000
10. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY: Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289:3273-3277, 2003
11. E.M. El-Shafey, G.F. El-Nagar, and M.F. Selim, H.A. El-Sorogy, A.A. Sabry. Is Serum Cystatin C an Accurate Endogenous Marker of Glomerular Filtration Rate for Detection of Early Renal Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus? *Renal Failure* 31:355-359, 2009
12. Sheldon Chen, Belinda Jim, and Fuad N. Ziyadeh. Diabetic Nephropathy and Transforming Growth Factor- β Transforming Our View of Glomerulosclerosis and Fibrosis Build-Up. *Seminars in Nephrology* Vol 23, No 6:532-543, 2003
13. Sheldon Chen, Soon Won Hong, M. Carmen Iglesias-de la Cruz, Motohide Isono, Alberto Casaretto, and Fuad N. Ziyadeh. Proteins, growth factors, and progression of kidney disease, The key role of the transforming growth factor- β system in the pathogenesis of diabetic nephropathy *Renal failure* 23(3&4), 471-481, 2001
14. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-53, 2004

15. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ: The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20:516-519, 1997
16. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Ear J Clin Invest* 34:785-96, 2004
17. Chiarelli F, Gaspari S, Marcovecchio ML. Role of growth factors in diabetic kidney disease. *Horm Metab Res* 41(8):585-93, 2009
18. Rask-Madsen C, King GL. Kidney complications: factors that protect the diabetic vasculature. *Nat Med* 16(1): 40-41,2010
19. Diabetic Nephropathy Atuhor: Vecihi Batuman, MD, FACP, FASN; Chief Editor: Vecihi Batuman, MD,2011
20. Jorgel L. Gross et. al Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 28:176-188,2005
21. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27(Suppl.1):S79-S83, 2004
22. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63:225-232, 2003
23. Stephenson JM, Fuller JH: Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM: EURODIAB IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group. *J Diabetes Complications* 8:166-173, 1994
24. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, Neil A, Dunger DB: Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study: Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 22:495-502, 1999
25. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ: The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20:516-519, 1997
26. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R: Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 42:617-622, 2003

27. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Froland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM: Microalbuminuria and potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18:572-581, 1995
28. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M: Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients is associated with more advanced diabetic lesions. *Diabetes* 52:1036-1040, 2003
29. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G: Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:195-200, 2004
30. Canani LH, Gerchman F, Gross JL: Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes* 48:909-913, 1999
31. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000
32. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R: Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch InternMed* 158:998-1004, 1998
33. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving HH: Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *DiabetesCare* 26:911-916, 2003
34. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, Burgess E, Hille DA, Dickson TZ, Shahinfar S, Brenner BM: Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 26:1402-1407, 2003
35. Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP: Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients: a 9-year follow-up study. *Diabetes Care* 25:1101-1103, 2002
36. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA* 26;296(4):421-426, 2006
37. Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM, et al. Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. *J Am Soc Nephrol* 22(3):545-53, 2011
38. Kostadaras A. Risk Factors for Diabetic Nephropathy. *Astoria Hypertension Cli*

39. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139:137-147, 2003
40. National Technical Information Service: 1999 United States Renal Data System Annual Report. Springfield, VA, U.S. Department of Health and Human Services, 1999
41. National Technical Information Service: 1999 United States Renal Data System Annual Report. Springfield, VA, U.S. Department of Health and Human Services, 1999
42. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, Chauveau P, Baillet-Blanco L, Beauvieux MC, Combe C, Gin H: Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care* 28:838-843, 2005
43. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Chauveau P, Combe C, Gin G: Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism* 55:108-112, 2006
44. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H: Glucose control influences glomerular filtration rate and its prediction in diabetic subjects. *Diabetes Care* 29:1491-1495, 2006
45. Coresh J, Astor BC, Mcquillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, Levey AS. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am j kidney dis* 39:920-929, 2002
46. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N engl j med* 354:2473-2483, 2006
47. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendricksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145:247-254, 2006
48. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W: An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 16:1051-1060, 2005

49. Froissard M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16:763-773, 2005
50. Department of health renal team. The national service framework for renal services. Part 2: chronic kidney disease, acute renal failure and end of life care;
51. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (mdrd) prediction equation. *Nephrol dial transplant* 17:1909-1913, 2002
52. Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O, Parving HH. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes care* 29:1024-1030, 2006
53. Cockcroft dw, gault mh. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
54. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann intern med* 130:461-470, 1999
55. Du bois D, Du bois ef. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 5:303-311; discussion 312-313, 1989
56. Bazari H. Approach to the patient with renal disease. In goldman l, ausiello d, editors. *Cecil medicine*. 23rd ed. Philadelphia, pa: saunders elsevier. P. Chap 115, 2007
57. Molitoris BA. Acute kidney injury. In Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil medicine*. 23rd ed. Philadelphia, pa: saunders elsevier. P. Chap 121, 2007
58. Martin RF. Renal function. In *clin chem theory, analysis, correlation*. 4th ed. Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC, editors. St. Louis, Missouri, Mosby. Philadelphia, pa: saunders elsevier. 483-484, 2003
59. Levey AS, Perrone RD, Madias NE: Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 39:465-490, 1988
60. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 141:929-937, 2004
61. Newman DJ: Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 39:89-104, 2002
62. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin-c as a marker of the renal function. *Scand j clin lab invest* 58:585-592, 1998

63. Premaratne E, Macisaac RJ, Finch S, Panagiotopoulos S, Ekinci E, Jerums G. Serial measurements of cystatin-c are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes care* 31:971-973, 2008
64. Perbal b. Ccn proteins: multifunctional signalling regulators. *Lancet* 363:62-64, 2004
65. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, Narins RG. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *J am soc nephrol* 11:25-38, 2000
66. Nguyen TQ, Tarnow L, Andersen S, Hovind P, Parving HH, Goldschmeding R, Van Nieuwenhoven FA. Urinary connective tissue growth factor excretion correlates with clinical markers of renal disease in a large population of type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes care* 29:83-88, 2006
67. Nguyen TQ, Tarnow L, Jorsal A, Oliver N, Roestenberg P, Ito Y, Parving HH, Rossing P, Van Nieuwenhoven FA, Goldschmeding R. Plasma connective tissue growth factor is an independent predictor of end-stage renal disease and mortality in type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes care* 31:1177-1182, 2008
68. Sharma K, Ziyadeh FN, Alzahabi B, McGowan TA, Kapoor S, Kurnik BR, Kurnik PB, Weisberg LS. Increased renal production of transforming growth factor-beta1 in patients with type II diabetes. *Diabetes* 46:854-859, 1997
69. Sato h, iwano m, akai y, kurioka h, kubo a, yamaguchi t, hirata e, kanauchi m, dohi k. Increased excretion of urinary transforming growth factor beta 1 in patients with diabetic nephropathy. *Am j nephrol* 18:490-494, 1998
70. Korpinen E, Teppo AM, Hukkanen L, Akerblom HK, Grönhagen-Riska C, Vaarala O. Urinary transforming growth factor-beta1 and alpha1-microglobulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care* 23:664-668, 2000
71. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 268:287-94, 1990
72. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 56:409-14, 1996
73. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*;48:699-707, 2002
74. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 41: 467-550, 2004

75. Janice SC Chew, Mohammed Saleem, Christopher M Florkowski, Peter M George. Cystatin C - A Paradigm of Evidence Based Laboratory Medicine. *Clin Biochem Rev* 29:47-62, 2008
76. Hamer R, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. *BMJ* 332:563-4, 2006
77. Rodolfo L. Borges, Andrea H. Hirota, Beata M.R. Quinto, Arthur B. Ribeiro, Maria T. Zanella, Marcelo C. Batista. Is Cystatin C a Useful Marker in the Detection of Diabetic Kidney Disease? *Nephron Clin Pract* 114:c127-c134, 2010
78. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38:167-184, 1990
79. Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 39:1933-1953, 1992
80. National Kidney Foundation: D/DOQI Clinical practice guideline to define chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002
81. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 163:356-60, 2003
82. National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Guidelines. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm, 2008
83. Mathew TH; The Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *Med J Aust* 183:138-41, 2005
84. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16:763-73, 2005
85. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 37:49-59, 2000
86. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 82:71-5, 2000
87. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 37:79-83, 2001
88. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 29:75-94, 1999

89. O'Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 40:648-55, 2003
90. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *New Engl J Med* 310:356-60, 1984
91. Mussap M, Dalla Vestra M, 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* 61:1453-61, 2002
92. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 53:480-8, 2007
93. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 18:2024-31, 2003
94. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 16:1404-12, 2005
95. Buyschaert M, Joudi I, Wallemacq P, Hermans MP. Performance of serum cystatin-C versus serum creatinine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:1320, 2003
96. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR - serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 40:153-61, 2007
97. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 137:555-62, 2002
98. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 144:172-80, 2006
99. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *New Engl J Med* 352:2049-60, 2005
100. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 115:173-9, 2007

101. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC: Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 74:1143-1155, 1984
102. Gilbert RE, Cooper ME: The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 56:1627-1637, 1999
103. Ziyadeh FN: Evidence for the involvement of transforming growth factor- β in the pathogenesis of diabetic kidney disease: Are Koch's postulates fulfilled? *Curr Pract Med* 1: 87-89, 1998
104. Ziyadeh FN, Han DC, Cohen JA, et al: Glycated albumin stimulates fibronectin gene expression in glomerular mesangial cells: Involvement of the transforming growth factor- β system. *Kidney Int* 53:631-638, 1998
105. Ohno M, Cooke JP, Dzau VJ, et al: Fluid shear stress induces endothelial transforming growth factor- β 1 transcription and production. Modulation by potassium channel blockade. *J Clin Invest* 95:1363-1369, 1995
106. Sharma K, Ziyadeh FN: Biochemical events and cytokine interactions linking glucose metabolism to the development of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 17:80-92, 1997
107. Ziyadeh FN, Sharma K: Role of transforming growth factor- β in diabetic glomerulosclerosis and renal hypertrophy. *Kidney Int* 51:S34-S36, 1995 (Suppl)
108. Reibman J, Meixler S, Lee TC, et al: Transforming growth factor- β 1, a potent chemoattractant for human neutrophils, bypasses classic signal-transduction pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:6805-6809, 1991
109. Wolf G, Ziyadeh FN: Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 56:393-405, 1999
110. Wolf G, Schroeder R, Zahner G, et al: High glucose-induced hypertrophy of mesangial cells requires p27Kip1, an inhibitor of cyclin-dependent kinases. *Am J Pathol* 158:1091-1100, 2001
111. Liu B, Preisig P: TGF- β mediated hypertrophy involves inhibiting pRB phosphorylation by blocking activation of cyclin E kinase. *Am J Physiol* 277:F186-F194, 1999
112. Wolf G, Ziyadeh FN: Renal tubular hypertrophy induced by angiotensin II. *Semin Nephrol* 17:448-454, 1997
113. Wolf G, Schroeder R, Thaiss F, et al: Glomerular expression of p27Kip1 in diabetic db/db mouse: Role of hyperglycemia. *Kidney Int* 53:869-879, 1998
114. Ziyadeh FN, Sharma K, Ericksen M, et al: Stimulation of collagen gene expression and protein synthesis in murine mesangial cells by high glucose is mediated by autocrine activation of transforming growth factor- β 1 *J Clin Invest* 93:536-542, 1994

115. Han DC, Isono M, Hoffman BB, et al: High glucose stimulates proliferation and collagen type I synthesis in renal cortical fibroblasts: Mediation by autocrine activation of TGF- β J Am Soc Nephrol 10:1891-1899, 1999
116. Hoffman BB, Sharma K, Zhu Y, et al: Transcriptional activation of transforming growth factor- β 1 in mesangial cell culture by high glucose concentration. Kidney Int 54:1107-1116, 1998
117. Iglesias-de la Cruz MC, Ziyadeh FN, Isono M, et al: Effects of high glucose and TGF- β 1 on the expression of collagen IV and vascular endothelial growth factor in mouse podocytes. Kidney Int 62:901-913, 2002
118. Isono M, Mogyorosi A, Han DC, et al: Stimulation of TGF- β type II receptor by high glucose in mouse mesangial cells and in diabetic kidney. Am J Physiol 278:F830-F838, 2000
119. Han DC, Hoffman BB, Hong SW, et al: Therapy with antisense TGF- β 1 oligodeoxynucleotides reduces kidney weight and matrix mRNAs in diabetic mice. Am J Physiol 278:F628-F634, 2000
120. Inoki K, Haneda M, Maeda S, et al: TGF- β 1 stimulates glucose uptake by enhancing GLUT1 expression in mesangial cells. Kidney Int 55:1704-1712, 1999
121. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, et al: Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc Natl Acad Sci U S A 97:12222-12226, 2000
122. Henry DN, Busik JV, Brosius FC 3rd, et al: Glucose transporters control gene expression of aldose reductase, PKC and GLUT1 in mesangial cells in vitro. Am J Physiol 277:F97-F104, 1999
123. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, et al: mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. Diabetes 42:450-456, 1993
124. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, et al: Expression of transforming growth factor β is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. Proc Natl Acad Sci USA 90:1814-1818, 1993
125. Hong SW, Isono M, Chen S, et al: Increased glomerular and tubular expression of transforming growth factor- β 1, its type II receptor, and activation of the Smad signaling pathway in the db/db mouse. Am J Pathol 158:1653-1663, 2001

126. Sharma K, Jin Y, Guo J, et al: Neutralization of TGF- β 1 by anti-TGF- β antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes* 45:522-530, 1996
127. Yamamoto T, Noble NA, Cohen AH, et al: Expression of transforming growth factor- β isoforms in human glomerular diseases. *Kidney Int* 49:461-469, 1996
128. Iwano M, Kubo A, Nishino T, et al: Quantification of glomerular TGF β 1 mRNA in patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 49:1120-1126, 1996
129. Penttinen C, Saharinen J, Weikkolainen K, et al: Secretion of human latent TGF β binding protein-3 (LTBP-3) is dependent on co-expression of TGF- β . *J Cell Sci* 115:3457- 3468, 2002
130. Chen Y, Blom IE, Sa S, et al: CTGF expression in mesangial cells: Involvement of SMADs, MAP kinase, and PKC. *Kidney Int* 62:1149-1159, 2002
131. Yokoi H, Mukoyama M, Sugawara A, et al: Role of connective tissue growth factor in fibronectin expression and tubulointerstitial fibrosis. *Am J Physiol* 282:F933-F942, 2002
132. Koya D, King GL: Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47:859-866, 1998
133. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, et al: Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 11:25-38, 2000
134. Riser BL, Cortes P: Connective tissue growth factor and its regulation: A new element in diabetic glomerulosclerosis. *Ren Fail* 23:459-470, 2001
135. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-820, 2001
136. Iglesias-de la Cruz MC, Ruiz-Torres P, Alcamí J, et al: Hydrogen peroxide increases extracellular matrix mRNA through TGF- β in human mesangial cells. *Kidney Int* 59:87-95, 2001
137. Ha H, Yu MR, Choi YJ, et al: Role of high glucose-induced nuclear factor- β B activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 13:894-902, 2002
138. Lane PH, Steffes MW, Fioretto P, et al: Renal interstitial expansion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 43:661-667, 1993
139. Yard BA, Chorianopoulos E, Herr D, et al: Regulation of endothelin-1 and transforming growth factor- β 1 production in cultured proximal tubular cells by albumin and heparan sulphate glycosaminoglycans. *Nephrol Dial Transplant* 16:1769-1775, 2001

140. Jones SC, Saunders HJ, Qi W, et al: Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 42:1113-1119, 1999
141. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al: Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 110:341-350, 2002
142. Wolf G, Kalluri R, Ziyadeh FN, et al: Angiotensin II induces β 3(IV) collagen expression in cultured murine proximal tubular cells. *Proc Assoc Am Physicians* 111:357-364, 1999
143. Fakhouri F, Placier S, Ardaillou R, et al: Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal cortex and aorta of transgenic mice through interaction with endothelin and TGF- β . *J Am Soc Nephrol* 12:2701-2710, 2001
144. Shin GT, Kim SJ, Ma KA, et al: ACE inhibitors attenuate expression of renal transforming growth factor- β 1 in humans. *Am J Kidney Dis* 36:894-902, 2000
145. Taal MW, Brenner BM: Combination ACEI and ARB therapy: Additional benefit in renoprotection? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:377-381, 2002
146. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, et al: Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor- β levels. *Am J Kidney Dis* 39:486-492, 2002
147. Border WA, Noble NA: Interactions of transforming growth factor- β and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 31:181-188, 1998
148. Claire E. Hills Paul E. Squires. TGF- β 1-Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Therapeutic Intervention in Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol* 31:68-74, 2010
149. Soldatos G, Cooper ME: DN: Important pathophysiologic mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract* 82:1:S75-S79, 2008
150. Steffes MW, Osterby R, Chavers B, Mauer SM: Mesangial expansion as a central mechanism for loss of kidney function in diabetic patients. *Diabetes* 38:1077-1081, 1989
151. Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L, Dell'Antonio G, Grillo C, Grillo P, Strutz F, Müller GA, Colasanti G, D'Amico G: Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int* 62:137-146, 2002
152. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, Nicholson AG, Crandall ED, du Bois RM, Borok Z: Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor- β 1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 166:1321-1332, 2005

153. Sharma K, Ziyadeh FN, Alzahabi B, Mc-Gowan TA, Kapoor S, Kurnik BR, Kurnik PB, Weisberg LS: Increased renal production of transforming growth factor-beta 1 in patients with type II diabetes. *Diabetes* 46:854-859,1997
154. Hills CE, Al-Rasheed N, Al-Rasheed N, Willars GB, Brunskill NJ: C-peptide reverses TGF-beta-1 induced changes in renal proximal tubular cells: implications for treatment of DN. *Am J Physiol* 296:F614-F621, 2009
155. Hills CE, Squires PE, Bland R: Serum and glucocorticoid regulated kinase and disturbed renal sodium transport in diabetes. *J Endocrinol* 199: 343-349, 2008
156. Wärtges S, Klingel K, Weigert C, Fillon S, Buck M, Schleicher E, Rodemann HP, Knabbe C, Kandolf R, Lang F: Excessive transcription of the human serum and glucocorticoid dependent kinase hSGK1 in lung fibrosis. *Cell Physiol Biochem* 12:135-142, 2002
157. De Albuquerque DA, Saxena V, Adams DE, Boivin GP, Brunner HI, Witte DP, Singh RR: An ACE inhibitor reduces Th2 cytokines and TGF-beta1 and TGF-beta2 isoforms in murine lupus nephritis. *Kidney Int* 65:846-859, 2004
158. Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh FN: Neutralization of TGF-beta by anti-TGF-beta antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes* 45:522-530, 1996
159. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 43:649-655, 1994
160. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289:3273-3277, 2003
161. Nosadini R, Carboni A, Manconi A et al. The decline of glomerular function is not always associated with the development of micro- and macroalbuminuria in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* DOI:10.1007/s00125-008-1079-8, 2008
162. Premaratne E. Methods and measurements of renal function in diabetes. MD Thesis University of Melbourne, 2008
163. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461-470, 1999

164. Barret BJ, Parfrey PS, Morgan J, Barre' P, Fine A, Goldstein MB, et al. Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 29:214-22, 1997
165. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 24:33- 43, 2001
166. Vincent Rigalleau T, Catherine Lasseur, Caroline Perlemoine, Nicole Barthe, Christelle Raffaitin, Philippe Chauveau, Christian Combe, Henri Gin. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism Clinical and Experimental* 55:108-112, 2005
167. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2011, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. s:34.
168. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Chauveau P, Combe C, Gin G: Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism* 55:108-112, 2006
169. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendricksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardize serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145:247-254, 2006
170. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo- Arvizu RA, Guichan C, Hou S, Cooper R: Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 17:1453-1459, 2006
171. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, et al: Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 54:203- 209, 2000
172. Harmoinen APT, Kouri TT, Wirta OR, et al: Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 52:363-370, 1999
173. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 48:699-707, 2002
174. Caroline Perlemoine, Marie-Christine Beauvieux, Vincent Rigalleau, Laurence Baillet, Nicole Barthes, Philippe Derache, and Henri Gin Interest of Cystatin C in Screening Diabetic Patients for Early Impairment of Renal Function *Metabolism*, Vol 52, No 10 (October):1258-1264, 2003

175. 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* 38:310-6, 2001
176. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR – serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 40:153-61, 2007
177. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40:221-6, 2002
178. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: Searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 53:480-8, 2007
179. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 61:1453-61, 2002
180. Lee BW, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ. The comparison of cystatin C and creatinine as an accurate serum marker in the prediction of type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*.78:428-34, 2007
181. D. Willems, F. Wolff, F. Mekhali, C. Gillet. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clinical Biochemistry* 42:108-110, 2009
182. Surendar J, Anuradha S, Ashley B, Balasubramanyam M, Aravindhan V, Rema M, Mohan V. Cystatin C and Cystatin Glomerular Filtration Rate As Markers of Early Renal Disease in Asian Indian Subjects with Glucose Intolerance (CURES-32). *Metab Syndr Relat Disord*, 2009 May 6
183. Jeon YK, Kim MR et al. Cystatin C as an Early Biomarker of Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *J Korean Med Sci* 26: 258-263, 2011
184. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kilpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children - a meta-analysis. *Clin Biochem* 40:383-391, 2007
185. Yang YS, Peng CH, Lin CK, et al. Use of serum cystatin C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Int Med* 46(12):801-806, 2007
186. Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO. Homocysteine amid endogenous marker of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Prac* 50:177-185, 2000

187. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Satterfield S, Cummings SR, Newman AB, Fried LF: Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 17:254-261, 2006
188. Parikh NI, Hwang SJ, Yang Q, Larson MG, Guo CY, Robins SJ, Sutherland P, Benjamin EJ, Levy D, Fox CS: Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 102:1194-1198, 2008
189. Naour N, Fellahi S, Renucci JF, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, Dutour A, Alessi MC, Bastard JP, Clément K, Guerre-Millo M: Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin c in human obesity. *Obesity* DOI:10.1038/oby.2009.96, 2009
190. 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* 65:1416-21, 2004
191. Wasen E, Suominen P, Isoaho R, Mattila K, Virtanen A, Kivela SL, et al. Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population. *Clin Chem* 48:1138-40, 2002
192. V. Rigalleau, M.-C. Beauvieux, F. Le Moigne, C. Lasseur, P. Chauveau, C. Raffaitin, C. Perlemoine, N. Barthe, C. Combe, H. Gin. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes & Metabolism* 34: 482- 489, 2008
193. Froissard M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houiller P. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft–Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16:763-73, 2005
194. Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O, Parving HH. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 29:1024-30, 2006
195. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, Poon A, Jenkins MA, Ratnaike SI, Power DA, Jerums G: Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatinine based methods. *Diabetologia* 49:1686– 1689, 2006.
196. Ziyadeh FN: Evidence for the involvement of transforming growth factor- β in the pathogenesis of diabetic kidney disease: Are Koch's postulates fulfilled? *Curr Pract Med* 1:87-89, 1998

197. Lamb E, Stowe H. Rheumatoid factor can interfere with cystatin C measurement. *Ann Clin Biochem* 2003;40:195-6.