

Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA HBA1C VE LİPİD DÜZEYLERİ DEĞİŞKENLİĞİNİN DİYABETİK NEFROPATİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

DR. MEHMET MORAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2026



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA HBA1C VE LİPİD DÜZEYLERİ DEĞİŞKENLİĞİNİN DİYABETİK NEFROPATİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

DR. MEHMET MORAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. GÖKHAN TAZEGÜL

İSTANBUL 2026

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerime,

Tüm asistanlık sürecim boyunca benim için hem akademik bir danışman hem de bir ağabey olan ve tez danışmanım olduğu için kendimi çok şanslı addettiğim Sayın Doç. Dr. Gökhan TAZEGÜL'e ,

Eğitim sürecim boyunca yoğun bakım eğitimini büyük bir özveri ile sunan Sayın Prof. Dr. Sait KARAKURT'a, Sayın Doç. Dr. Umut Sabri KASAPOĞLU'na, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ARIKAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdem YALÇINKAYA'ya,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladığım Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank EAH İç Hastalıkları Kliniği'nde beraber çalışmaktan onur duyduğum Sayın Prof. Dr. Beyza MACUNLUOĞLU ATAKAN'a, Sayın Prof. Dr. Alpaslan TANOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Kadem ARSLAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Süleyman BAŞ'a,

Her Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları asistan hekimi gibi benim için de bir öğreticiden, ağabeyden çok daha fazlası olan, her anı ve ortamı eğitim fırsatına çeviren Sayın Uzm. Dr. Abidin GÜNDOĞDU'ya,

Beraber çalıştığımız dönemde desteklerini esirgemeyen başta Dr. Ömer Umut KOÇAK olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Bugüne varana kadar üzerimde sonsuz emekleri olan canım anneme, babama, ablama ve kardeşime,

Ve hem uzmanlık eğitimi sürecimde hem de hayatımın her bir anında sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim biricik eşim Dr. İnci UZALA MORAN'a

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Mehmet Moran

Nisan 2026

İÇİNDEKİLER **Sayfalar**

ÖNSÖZ ……..……..……...…i

TABLOLAR DİZİNİ ……..…….v

KISALTMALAR VE SİMGELER……...…….……....vi

ÖZET……..……...…...ix

ABSTRACT…….……..…..xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ …….……..…..1

2. GENEL BİLGİLER……...…….……..……4

2.1.Diabetes Mellitus……...……..……4

2.1.1. Diabetes Mellitus'un tanımı…….....4

2.1.2. Diabetes Mellitus'un tarihçesi…….……..…...4

2.1.3. Diabetes Mellitus'un epidemiyolojisi……...…...4

2.1.4. Diabetes Mellitus'un sağlık sistemine maliyeti……..…..5

2.1.5. Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması……...……..6

2.1.5.1. Tip-1 Diabetes Mellitus ……...…..……6

2.1.5.2 Tip-2 Diabetes Mellitus……..7

2.1.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus……..8

2.1.5.4. Özel Diabetes Mellitus tipleri…….……..…..9

2.1.6. Diabetes Mellitus'un tanısı…….……10

2.1.7. Diabetes Mellitus'un komplikasyonları……...……..11

2.1.7.1. Koroner arter hastalığı…….……..……..13

2.1.7.2. Serebrovasküler hastalıklar…….……...….14

2.1.7.3. Periferik arter hastalığı…….…..…….14

2.1.7.4. Diyabetik retinopati……...…….…….15

2.1.7.5. Diyabetik nöropati……...16

2.2. Diyabetik nefropati……...……..……..18

2.2.1. Diyabetik nefropatinin epidemiyolojisi...……..…….18

2.2.2. Diyabetik nefropatinin patogenezi……...…….19

2.2.3. Diyabetik nefropatide hastalık seyri……...……..…..21

2.2.4. Diyabetik nefropatide prognoz……..……..23
2.2.5. Diyabetik nefropatide tedavi……...……..…….24
2.3. Diyabet regülasyon takibi markerları……..……...……...25
2.3.1. Açlık plazma glukozu…….25
2.3.2. Postprandiyal glukoz……...…...……25
2.3.3. Fruktozamin ve Glike albumin……...……26
2.3.4. HbA1c…….……..…….26
2.3.5. Sürekli glukoz izlem sistemleri……..27
2.3.6. Glisemik dalgalanma……..……..…….27
2.3.7. HbA1c varyabilitesi……...……27
2.4. Diyabetik dislipidemi……28
2.4.1. Diyabetik dislipidemi ve diyabetik nefropati arasındaki ilişki…….31
2.4.2. LDL varyabilitesi ve klinik önemi…….32
3.GEREÇ VE YÖNTEM……..…….…….……34
3.1. Araştırma Grubu ve Tasarımı…….…….…….34
3.2. Verilerin toplanması ve parametrelerin tanımlanması…….....35
3.3. Klinik sonuç değişkeninin tanımlanması……..39
3.4. İstatistiksel analiz……..39
4.BULGULAR…….41
4.1. Demografik ve sosyoekonomik özelliklerin karşılaştırılması…..41
4.2. Yaşam tarzı ve antropometrik verilerin karşılaştırılması……...41
4.3. Diyabete ilişkin klinik verilerin karşılaştırılması…….…44
4.4. Kardiyometabolik komorbiditelerin ve tedavi protokollerinin karşılaştırılması……...46
4.5. Grupların glisemik ve lipid değişkenlik indekslerinin karşılaştırılması……...48
4.6. Diyabetik nefropati ile glisemik ve lipid değişkenliği: Tek ve iki değişkenli lojistik regresyon analizleri……50
4.7. Diyabetik nefropati ile glisemik ve lipid değişkenliği: Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri……53

5. TARTIŞMA……..……..…….56

6. SONUÇ……..……..…….62

7. KAYNAKÇA ……..……..……..….63

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı kriterleri

Tablo 2.2. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Tablo 3.1. Değişkenlik indekslerine ait hesaplama formülleri

Tablo 4.1. Grupların Demografik ve Sosyoekonomik Özelliklerine Göre Dağılımı

Tablo 4.2. Grupların Yaşam Tarzı ve Antropometrik Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.3. Grupların Diyabet İlişkili Klinik Bulgularının Dağılımı

Tablo 4.4. Grupların Anti-diyabetik Tedavi Protokollerine Göre Dağılımı

Tablo 4.5. Grupların Kardiyometabolik Komorbidite ve Tedavi Protokollerine Göre Dağılımı

Tablo 4.6. Grupların Değişkenlik İndekslerine Göre Dağılımı

Tablo 4.7. Glisemik ve Lipid Değişkenliği: Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri

Tablo 4.8. Glisemik ve Lipid Değişkenliği: İki Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri

Tablo 4.9. Lipid Değişkenliği: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri

Tablo 4.10. Diyabetik Nefropati ile İlişkili Bağımsız Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

KISALTMALAR VE SİMGELER

AB: Alfa bloker

ACE: Anjiotensin converting enzyme

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

AGE: İleri glikozilasyon ürünü

ApoB: Apolipoprotein B

ApoC-III: Apolipoprotein C-III

APG: Açlık plazma glukozu

ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BB: Beta bloker

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

CV: Varyasyon katsayısı

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DKB: Diastolik kan basıncı

DM: Diabetes mellitus

DN: Diyabetik nefropati

DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DSPN: Diyabetik sensorimotor periferik nöropati

FFA: Serbest yağ asidi

GA: Güven aralığı

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GLP-1: Glucagon like peptit-1

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HHD:Hiperosmolar hiperglisemik durum

HVS: HbA1c değişkenlik skoru

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IDL: Ara yoğunluklu lipoprotein

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hasarı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LA: Laktik asidoz

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young

NYHA: New York Kalp Derneği

OAD: Oral anti-diyabetik

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

OR: Odds oranı

PAH: Periferik arter hastalığı

PG: Plazma glukozu

PKC: Protein kinaz C

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

ROS: Reaktif oksijen türleri

SD: Standart sapma

SGLT-2: Sodyum-glukoz ko-transporter-2

SKB: Sistolik kan basıncı

SVH: Serebrovasküler hastalık

TG: Trigliserit

TGF-β: Transforming growth factor-beta

TRL: Trigliseritten zengin lipoptotein

T1DM: Tip-1 diabetes meliltus

T2DM: Tip-2 diabetes mellitus

UACR: İdrar albümin/kreatinin oranı

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VIM: Ortalamadan bağımsız değişkenlik

VIF: Varyans inflasyon faktörü

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipopotein

ÖZET

Amaç: Glisemik ve lipid değişkenliğini, diabetes mellitus (DM) tanılı hastalarda metabolik dalgalanmayı yansıtan, bağımsız bir risk faktörü olarak son yıllarda öne çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, DM tanılı hastalarda HbA1c ve lipid değişkenliğinin, diyabetik nefropati (DN) varlığı ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif, gözlemsel ve analitik bu çalışmada, İç Hastalıkları polikliniğinde takip edilen erişkin DM tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastalar DN varlığına göre 2 gruba ayrılmış, DN grubu için DN saptanmasından önceki 3 yıl, DN olmayan grupta ise son 3 yıl içerisinde en az 6 farklı ölçümü olan hastaların verileri değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, yaşam tarzı verileri, diyabete ilişkin klinik parametreleri ve kardiyometabolik komorbiditeleri değerlendirilmiş; HbA1c ve lipid parametrelerine ait seri ölçümler standart sapma (SD), varyasyon katsayısı (CV) ve ortalamadan bağımsız değişkenlik (VIM) değişkenlik indeksleri ile değerlendirilmiştir. Glisemik ve lipid değişkenliği ile diyabetik nefropati arasındaki ilişki tek değişkenli, iki değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelenmiştir.

Bulgular: DN gelişen ve gelişmeyen hasta grupları karşılaştırıldığında, HbA1c ve lipid değişkenliği ile DN arasında, tek ve iki değişkenli analizlerinde, HbA1c ve lipid ortalama değerlerinden bağımsız olarak değişkenliğin DN ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak, HbA1c ortamalası ve değişkenliği ile lipid değişkenliğinin çok değişkenli analizlerinde, lipid değişkenliğinin DN ile bağımsız ilişkisi olmadığı izlenmiştir. Nihai çok değişkenli analizlerde, hem ortalama HbA1c düzeyinin ($p<0,001$) hem de HbA1c VIM'in ($p=0,011$), diyabet süresinden, hipertansiyon, KAH ve dislipidemi varlığından bağımsız olarak DN varlığı ile en güçlü ilişkiyi sergileyen faktörler olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, DM tanılı hastalarda HbA1c ve lipid düzeylerindeki değişkenliğin DN gelişimi ile anlamlı ve bağımsız bir ilişki gösterdiğini

ortaya koymaktadır. DM yönetiminde yalnızca hedef metabolik değerlere ulaşmanın değil, bu değerlerin zaman içerisindeki stabilitesinin de komplikasyonlar üzerine yarattığı ek risk, prospektif gözlemsel çalışmalar ile doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, HbA1c değişkenliği, lipid değişkenliği, diyabetik nefropati

ABSTRACT

Objective: Glycemic and lipid variability has emerged in recent years as an independent risk factor reflecting metabolic fluctuations in patients diagnosed with diabetes mellitus (DM). The aim of this study is to evaluate the relationship between HbA1c and lipid variability and the presence of diabetic nephropathy (DN) in patients diagnosed with DM.

Materials and methods: This retrospective, observational, and analytical study included adult patients diagnosed with DM who were followed up in the Internal Medicine outpatient clinic. Patients were divided into two groups according to the presence of DN. Data from patients with at least six different measurements in the three years prior to the diagnosis of DN were evaluated for the DN group, and data from patients without DN who had at least six different measurements in the last three years were evaluated for the group without DN. Demographic characteristics, lifestyle data, clinical parameters related to diabetes, and cardiometabolic comorbidities of the patients were evaluated; serial measurements of HbA1c and lipid parameters were evaluated using standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), and mean-independent variability (VIM) indices of variability. The relationship between glycemic and lipid variability and diabetic nephropathy was investigated using univariate, bivariate, and multivariate logistic regression analyses.

Results: Univariate and bivariate analyses revealed that variability in HbA1c and lipids was associated with DN, independently of mean HbA1c and lipid values. However, in multivariate analyses of mean HbA1c and its variability, lipid variability was found not to be independently associated with DN. In the final multivariate analyses, both mean HbA1c level ($p<0.001$) and HbA1c VIM ($p=0.011$) were determined to be the factors exhibiting the strongest association with the presence of DN, independently of duration of diabetes, hypertension, CAD, and dyslipidemia.

Conclusion: This study reveals that variability in HbA1c and lipid levels in

patients diagnosed with DM shows a significant and independent relationship with the development of DN. The additional risk to complications arising from not only achieving target metabolic values but also the stability of these values over time in DM management should be confirmed by prospective observational studies.

Keywords: Diabetes mellitus, HbA1c variability, lipid variability, diabetic nephropathy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) dünya genelinde prevelansı gittikçe artan, kronik seyirli ve çoklu organ sistemlerini etkileyen önemli bir metabolik hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre diyabet hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmakta ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır (1). Diyabetin uzun dönem komplikasyonları arasında yer alan mikrovasküler hasarlar, özellikle böbrek, retina ve sinir sistemi üzerinde geri dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır (2).

Bu komplikasyonlar içerisinde diyabetik nefropati (DN), son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biri olup, diyabetik hastalarda mortaliteyi belirleyen başlıca faktörler arasında yer almaktadır (3). DN, başlangıçta asemptomatik seyreden ancak zamanla albuminüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve ilerleyici renal fonksiyon kaybı ile karakterize bir klinik tabloya dönüşmektedir. Hastalığın patogenezinde hiperglisemiye bağlı metabolik ve hemodinamik mekanizmalar, oksidatif stres, inflamasyon ve ileri glikasyon son ürünleri önemli rol oynamaktadır (3,4).

Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan HbA1c, son 2–3 aylık ortalama kan glukoz düzeylerini yansıtan güvenilir bir biyobelirteçtir. Uzun yıllar boyunca diyabet yönetiminde hedeflenen temel parametre ortalama HbA1c düzeyleri olmuş ve düşük HbA1c seviyelerinin mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (4). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, yalnızca ortalama HbA1c değerlerinin değil, aynı zamanda zaman içindeki dalgalanmaların yani HbA1c varyabilitesinin de komplikasyon gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymaktadır. HbA1c varyabilitesinin artması, oksidatif stresin artışı, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (3,4).

Benzer şekilde, lipid metabolizmasındaki bozukluklar da diyabetik hastalarda vasküler hasarın önemli belirleyicilerindendir. Özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) başta olmak üzere lipid parametreleri,

aterosklerotik süreçlerin temel bileşenidir. Bununla birlikte, son yıllarda yalnızca lipid düzeylerinin mutlak değerlerinin değil, zaman içindeki değişkenliğinin de klinik sonuçlar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Lipid varyabilitesinin artması, damar duvarında instabiliteye, inflamasyon artışına ve mikrovasküler hasarın hızlanmasına katkıda bulunabilmektedir (5).

HbA1c ve lipid düzeylerindeki varyabilitenin, DN gelişimi üzerindeki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, mevcut veriler bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmesinin daha güçlü bir öngörü sağlayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle kontroller arası biyokimyasal dalgalanmaların, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak renal hasar progresyonunu etkileyebileceği ileri sürülmektedir (5). Bu durum, DM yönetiminde yalnızca hedef değerlere ulaşmanın değil, aynı zamanda metabolik stabilitenin sağlanmasının da önemini ortaya koymaktadır.

Bu bağlamda, HbA1c ve lipid düzeyleri varyabilitesinin diyabetik nefropati gelişimi üzerindeki etkilerinin incelenmesi, hastalığın erken tanınması, risk sınıflandırması ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli katkılar sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı, DM'li bireylerde HbA1c ve lipid düzeylerindeki zaman içi değişkenliğin, diyabetik nefropati gelişimini öngörmedeki prediktif değerini incelemektir. Bu kapsamda, HbA1c ve lipid parametrelerine ait varyabilitenin, klasik risk faktörleri ve ortalama metabolik değerlerden bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ve albüminüri gelişimi ile ilişkisi değerlendirilecektir.

Çalışmanın bir diğer amacı, HbA1c ve lipid varyabilitesinin risk sınıflandırmasındaki katkısını belirlemek ve bu parametrelerin klinik pratikte kullanılabilirliğini ortaya koymaktır. Bu doğrultuda, metabolik değişkenliğin yüksek olduğu bireylerin DN açısından daha yüksek risk taşıyıp taşımadığının belirlenmesi hedeflenmektedir.

Ayrıca, bu çalışma ile HbA1c ve lipid düzeylerindeki dalgalanmaların birlikte değerlendirilmesinin, tek başına ortalama değerlerin kullanımına kıyasla DN'yi öngörmede daha güçlü bir yaklaşım olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmaktadır. Böylece, DM yönetiminde yalnızca hedef değerlere ulaşmanın değil, aynı zamanda bu değerlerin zaman içerisindeki stabilitesinin de önemine dikkat çekilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes Mellitus, insülinin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, kronik, hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. DM seyrinde gelişen akut ve kronik komplikasyonlar, günümüzde morbidite ve mortalite sebepleri arasında önde gelen nedenler arasındadır. Günümüzde DM insidansının hızla artması, hastalığın önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine neden olmaktadır. İnsülinin üretilememesi ve/veya doku düzeyinde insüline karşı oluşan direnç özellikle glukoz metabolizmasında dengesizliklere yol açarak hiperglisemi temelinde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara, diyabetik acillere ve başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok klinik tabloya neden olur (6).

2.1.2. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi

Diabetes Mellitus, ilk kez MÖ 1500'lü yıllarda Ebers Papirüslerinde aşırı idrar çıkışı ile tanımlanmış, daha sonra MÖ 2.yy.'da hastalığın 'diabetes' terimi kullanılarak hastalığın sürekli sıvı kaybı ile seyrettiği belirtilmiştir. 17.yy.'da İngiliz hekim Thomas Willis, hastaların idrarlarının tatlı olduğunu fark ederek mellitus yani 'bal gibi tatlı' terimini eklemiş ve DM'yi diğer poliürik hastalıklardan ayırmıştır. 19.yy'da Paul Langerhans pankreas adacık hücrelerini tanımlamış, 1889 yılında Oskar Minkowski ve Joseph von Mering pankreasın çıkarılmasıyla diyabet geliştiğini göstererek hastalığın pankreasla ilişkisini ortaya koymuştur (7). En önemli dönüm noktalarından biri ise 1921 yılında Frederick Banting ve Charles Best tarafından insülinin keşfedilmesi olup, bu gelişme DM tedavisinde devrim niteliğinde olmuştur (8).

2.1.3. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre tüm dünyada 1990 yılında yaklaşık 200 milyon DM tanılı hasta bulunmakta iken 2022 yılı sonu itibari

ile bu sayı 830 milyona yükselmiştir. Yine aynı periyotta 18 yaş ve üzerinde DM prevelansı %7 den %14 e yükselmiştir (9).

Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre ise 2000 yılında yetişkin nüfusta DM tanılı birey sayısı 151 milyon iken 2021 yılında 537 milyonu geçmiş, 2030 yılında ise bu sayının 643 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. DM prevelansının son 20 yılda %4,6 dan %10,3 e yükseldiği, 2030 da tahmini prevelansın %12,2 olarak gerçekleşeceği düşünülmektedir. IDF'e göre Türkiye, Avrupa'da diyabet prevalansı en yüksek olan ülkedir, ayrıca diyabetli nüfusun en fazla olduğu üçüncü ülke konumundadır. 2045 projeksiyonuna dair veriler ise ülkemizin 2045 de DM tanılı hasta sayısı sıralamasında 10. sırada, 65 yaş üstü DM tanılı hasta sayısı sıralamasında da 7.sırada olacağını öngörmektedir (1).

Ülkemizde gerçekleştirilen TURDEP-1 çalışmasında Türkiye'de DM prevelansı %7,2 olarak açıklanmış olup TURDEP-2 çalışmasında 2010 yılı itibari ile prevelans %13,7 olarak görülmüştür. Bu iki çalışma ile Türkiye'de 1998-2010 yılları arasında DM görülme sıklığının %90 arttığı gösterilmiştir (10,11). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2022 yılı itibari ile DM, yetişkin nüfusta %11,4 oranında görülmektedir (12). Ülkemizde yetişkin nüfusta henüz tanı konulmamış 3,7 milyon diyabet hastası olduğu düşünülmekte olup, 4,3 milyon kişide Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT), yaklaşık 1 milyon kişide de Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) olduğu düşünülmektedir (1).

2.1.4. Diabetes Mellitus'un Sağlık Sistemine Maliyeti

Türkiye'de DM'nin sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yükü oldukça yüksektir. IDF verilerine göre, Türkiye'de DM'ye bağlı toplam sağlık harcaması yaklaşık 9,6 milyar ABD doları, diyabetli birey başına yıllık sağlık harcaması ise yaklaşık 1005 ABD doları düzeyindedir.2050 yılında ise toplam sağlık harcamasının 11,5 milyar ABD dolarına ulaşması beklenmektedir. Bu veriler, DM'nin yalnızca klinik değil aynı zamanda ciddi bir ekonomik yük oluşturduğunu ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir mali

baskı yarattığını göstermektedir (1). Artan prevalans ile bu maliyetlerin gelecekte daha da yükselmesi beklenmektedir.

Diabetes Mellitus'un sağlık ekonomisine olan yükü, özellikle DM'ye ait komplikasyon geliştiğinde belirgin şekilde artmaktadır. Yapılan bir çalışmada komplikasyonsuz diyabetik bir hastanın ortalama sağlık ekonomisine maliyeti 222 ABD doları iken, diyabetik nefropati varlığında bu tutar ortalama 603 ABD doları olarak gerçekleşmiştir. Yine aynı çalışmada diyabetik nefropatisi olan hastaların, komplikasyonsuz diyabetik hastalara göre daha uzun hastanede kalış süresine sahip olduğu, diyalize giren diyabetik nefropatisi olan hastalarda diyalize girmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek maliyete neden olunduğu ve bu ortalama maliyetin diyabet süresi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

2.1.5. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

2.1.5.1. Tip-1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet (T1DM), pankreasın insülin üreten β-hücrelerinin otoimmün süreçler sonucu harabiyeti ile ortaya çıkan ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden kronik bir metabolik hastalıktır. Hastalık çoğunlukla çocukluk ve adölesan dönemde tanı almakla birlikte, ileri yaşlarda da gelişebilmektedir. Olguların önemli bir kısmında glutamik asit dekarboksilaz,adacık hücre antikorları, tirozin fosfataz benzeri proteinlere karşı gelişen IA-2 antikorları ve çinko taşıyıcı 8 antikorları gibi otoimmün belirteçlerin varlığı saptanmakta olup, bu durum hastalığın immün temelli doğasını desteklemektedir (14).

T1DM'nin patogenezinde temel mekanizma, mutlak insülin eksikliğine bağlı olarak glukozun periferik dokular tarafından yeterince kullanılamamasıdır. Bu durum hiperglisemi ile sonuçlanırken, tedavi edilmediğinde yağ yıkımının artması ve keton cisimlerinin birikimi nedeniyle diyabetik ketoasidoz gibi ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedir. Klinik olarak hastalar genellikle poliüri, polidipsi, polifaji ve istemsiz kilo kaybı gibi klasik semptomlarla başvurmaktadır (6).

Epidemiyolojik açıdan değerlendirildiğinde T1DM, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %5–10'unu oluşturmaktadır (1). Bununla birlikte, bu hasta grubunda diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığında da artış söz konusudur. En sık eşlik eden hastalıklar arasında Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myasthenia gravis ve pernisiyöz anemi yer almaktadır (15).

2.1.5.2. Tip-2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), küresel ölçekte giderek artan prevalansı ile önemli bir halk sağlığı sorunu olup, tüm diyabet olgularının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır (9). Hastalığın görülme sıklığı; obezite prevalansındaki artış, yaşam süresinin uzaması ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması ile yakından ilişkilidir. Patogenezinde ise genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve metabolik süreçlerin çok yönlü etkileşimi rol oynamaktadır.

Tip-2 diabetes mellitusun gelişiminde temel mekanizma, insülin direnci ile pankreatik β-hücre fonksiyon kaybının birlikte bulunmasıdır. Periferik dokuların insüline duyarlılığının azalması, zamanla β-hücrelerin artan insülin ihtiyacını karşılayamamasına yol açar. Bu süreçte çeşitli genetik varyasyonlar ve epigenetik düzenlemeler, çevresel faktörlerle etkileşime girerek hastalığa yatkınlığı artırmaktadır (16).

Klinik açıdan T2DM genellikle sinsi bir başlangıç gösterir ve uzun süre asemptomatik seyredebilir. Hipergliseminin yavaş gelişimi nedeniyle hastalar çoğu zaman klasik semptomları (poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi) belirgin şekilde yaşamaz. Ancak tanı konulmamış olgularda dahi bu süreç boyunca hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların gelişme riski devam etmektedir.

Tip 2 diabetes mellituslu bireylerde dolaşımdaki insülin düzeyleri sıklıkla normal ya da artmış olmasına rağmen, hedef dokularda insülin etkisinin azalması nedeniyle glisemik kontrol sağlanamaz. Bu durum, göreceli insülin sekresyon yetersizliği ile karakterizedir; yani mevcut insülin

üretimi, artmış insülin direncini kompanse etmeye yeterli değildir ve sonuçta hiperglisemi ortaya çıkar.

İnsülin direnci, yaşam tarzı değişiklikleri başta olmak üzere kilo kaybı, düzenli fiziksel aktivite ve farmakolojik tedavi ile belirli ölçüde azaltılabilir. Bununla birlikte, tamamen geri dönüşü nadirdir. Son yıllarda özellikle yoğun yaşam tarzı müdahaleleri ve bariatrik cerrahi sonrası sağlanan anlamlı kilo kaybının, bazı hastalarda diyabet remisyonu ile sonuçlanabildiği gösterilmiştir (17).

2.1.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sürecinde ortaya çıkan ve en sık karşılaşılan metabolik bozukluklardan biri olup hem maternal hem de fetal sağlık açısından önemli riskler taşıyan bir hiperglisemi durumudur. GDM'nin gelişiminde rol oynayan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

Gebelikte plasentadan salgılanan hormonlar, fizyolojik olarak insülin direncinde artışa neden olur. Bu süreçte özellikle insan plasental laktojeni insülin direncinin gelişiminde önemli rol oynayan başlıca hormonlardan biridir. Normal gebelikte bu artmış insülin direncine karşılık pankreas β-hücrelerinde adaptif bir yanıt gelişir ve insülin sekresyonu ile β-hücre kütlesi artar. Ancak GDM gelişen olgularda bu kompansatuvar mekanizmalar yetersiz kalmakta, β-hücre fonksiyonunda bozulma ya da gecikmiş yanıt söz konusu olmakta ve sonuçta maternal hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde mevcut olan maternal obezite de bu süreci olumsuz yönde etkileyerek insülin direncini artırır. Obeziteye bağlı olarak serbest yağ asidi düzeylerinde yükselme, periferik dokularda glukoz kullanımının azalması ve hepatik glukoz üretiminin artması, hipergliseminin derinleşmesine katkıda bulunur (6).

Tanısal açıdan, Amerikan Diyabet Birliği (ADA), gestasyonel diyabet taramasının genellikle gebeliğin 24–28. haftaları arasında oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yapılmasını önermektedir. Standart olarak uygulanan 75 gram OGTT'de açlık, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz düzeyleri ölçülmekte ve bu değerlerden herhangi birinin eşik değerlerin üzerinde olması tanı koydurucu kabul edilmektedir. Erken tanı konulması ve uygun şekilde yönetilmesi; medikal beslenme tedavisi, düzenli fiziksel aktivite ve gerekli durumlarda insülin tedavisi ile hem anne hem de fetüs açısından gelişebilecek komplikasyonların anlamlı ölçüde azaltılmasını sağlamaktadır (16).

2.1.5.4. Özel Diabetes Mellitus Tipleri

Diabetes mellitus, yalnızca tip 1 ve tip 2 formlarıyla sınırlı olmayıp, belirli klinik durumlara bağlı olarak ortaya çıkan daha nadir alt tipleri de içermektedir. Bu grupta özellikle monojenik diyabetler önemli bir yer tutar. Monojenik diyabetin en iyi tanımlanmış formları arasında MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) ve neonatal diyabet bulunmaktadır. MODY genellikle genç yaşta ortaya çıkar, otoimmün belirteçler negatif olup çoğunlukla otozomal dominant kalıtım gösterir. Bazı MODY alt tiplerinde düşük doz sülfonilüre tedavisine belirgin yanıt alınabilmesi, bu hastalığın klinik yönetiminde ayırt edici bir özellik olarak kabul edilmektedir (16).

Erişkin başlangıçlı otoimmün diyabet (Latent Autoimmune Diabetes in Adults , LADA), erişkin yaşta ortaya çıkan ve başlangıçta tip 2 diyabete benzer klinik özellikler gösterebilen, ancak otoantikor pozitifliği ile ayırt edilen bir diyabet alt tipidir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı bireyselleştirilmelidir ve hastanın rezidüel β-hücre fonksiyonu ile glisemik durumu göz önünde bulundurularak planlanmalıdır (18).

Bunun yanı sıra, bazı ilaçlar ve kimyasal ajanlar da diyabet gelişimine neden olabilmektedir. Özellikle glukokortikoidler, tiazid grubu diüretikler ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi ajanlar, insülin direncini artırarak veya insülin sekresyonunu bozarak hiperglisemiye yol açabilir (16).

Pankreas kaynaklı diyabet ise ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı olarak gelişir. Kronik pankreatit, pankreatektomi sonrası durumlar ve kistik fibrozis gibi hastalıklarda pankreatik doku hasarı sonucu insülin üretimi azalır ve diyabet ortaya çıkabilir. Ayrıca bazı endokrin hastalıklar da sekonder diyabet gelişimine neden olmaktadır. Özellikle hiperkortizolizm ile seyreden Cushing sendromu gibi durumlarda artmış glukokortikoid etkisi, insülin direncini artırarak hiperglisemiye katkıda bulunur (6).

2.1.6. Diabetes Mellitus'un Tanısı

Diabetes Mellitus tanısı en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen plazma glukozu (APG), 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki 2. Saat parmak glukoz düzeyi, HgbA1c düzeyi veya hiperglisemiye ait semptomların varlığında (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı ya da hiperglisemik kriz gibi) rastgele ölçülen parmak ucu kan glukoz düzeyi ile konulabilir. (Tablo 2.1.)

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı kriterleri

Ölçüm	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + DM semptomu	-	-	-	-
HbA1c	≥%6,5	-	-	-	%5,7- %6,4

DM: Diabetes Mellitus , BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, APG: Açlık Plazma Glukozu, PG: Parmak Glukozu

OGTT sırasında 2. saatte plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) veya APG ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) veya HbA1c ≥ %6,5 veya diyabet semptomları olan bir hastada günün herhangi bir saatindeki test veya plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olması diabetes mellitus varlığını gösterir Diyabetin alt tiplerinden GDM'de tanı 75 g OGTT ile konulabilmektedir. APG'nin 92 mg/dl veya üstünde, 1.saat PG'nin 180 mg/dl veya üstünde, 2.saat PG'nin 153 mg/dl veya üstünde olması (1 patolojik değer tanı için yeterli) GDM tanısı koydurur (16).

2.1.7. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diabetes mellitus'un komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere 2 ana başlıkta incelenir. (Tablo 2.2) Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemidir. Kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati mikrovasküler komplikasyonları oluşturur.Makrovasküler komplikasyonlar ise Koroner Arter Hastalığı (KAH), Serebrovasküler Hastalık (SVH) ve Periferik Arter Hastalığı (PAH) dır (16).

Makrovasküler komplikasyonlar, büyük damarları etkileyen aterosklerotik süreçlerin hızlanması ile ilişkilidir ve diyabetli bireylerde mortalitenin başlıca nedenini oluşturur. DSÖ ve IDF verileri, diyabetli hastalarda ölümlerin önemli bir kısmının kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (1,9). Bu nedenle DM, günümüzde yalnızca metabolik bir hastalık değil, aynı zamanda önemli bir kardiyovasküler risk durumu olarak değerlendirilmektedir.

Makrovasküler komplikasyonların gelişiminde birçok risk faktörü rol oynamaktadır. Uzun diyabet süresi, yetersiz glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara kullanımı en önemli belirleyiciler arasında yer almaktadır (19).

Diyabetik dislipidemi, ateroskleroz gelişimini hızlandıran önemli bir faktördür. Özellikle yüksek LDL ve düşük HDL düzeyleri, vasküler hasarı artırmaktadır (20). Bunun yanı sıra inflamasyon ve oksidatif stres, damar duvarında hasarın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

Tablo 2.2. Diabetes mellitusun komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	**Kronik Komplikasyonlar**	
	Mikrovasküler Komplikasyonlar	**Makrovasküler Komplikasyonlar**
Diyabetik Ketoasidoz	Diyabetik Nefropati	Koroner Arter Hastalığı
Hiperosmolar Hiperglisemik Durum	Diyabetik Nöropati	Serebrovasküler Hastalıklar
Laktik Asidoz	Diyabetik Retinopati	Periferik Arter Hastalığı
Hipoglisemi	Diyabetik Ayak	

Makrovasküler komplikasyonların gelişiminde temel mekanizma hızlanmış aterosklerozdur. Kronik hiperglisemi, damar duvarında bir dizi biyokimyasal değişikliğe neden olur. İleri glikasyon son ürünlerinin birikimi, oksidatif stres artışı ve protein kinaz C aktivasyonu gibi süreçler endotel fonksiyonunu bozarak vasküler homeostazı olumsuz etkiler. Endotel disfonksiyonu sonucunda vazodilatasyon kapasitesi azalır, inflamatuvar yanıt artar ve tromboza eğilimli bir ortam oluşur. Bu değişiklikler, lipoproteinlerin oksidasyonu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırmaktadır (21-23).

Diyabetik bireylerde aterosklerotik süreç yalnızca daha erken başlamaz, aynı zamanda daha agresif bir seyir izler. Damar duvarında oluşan plaklar genellikle daha yaygın ve instabil karakterdedir. Bu durum, akut vasküler olayların görülme riskini artırmaktadır. Ayrıca metabolik düzensizlikler ve inflamasyonun eşlik etmesi, hastalığın ilerleyişini daha da hızlandırmaktadır (3,24).

Makrovasküler komplikasyonların önlenmesi, çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncının düzenlenmesi ve lipid profilinin iyileştirilmesi temel tedavi hedefleridir (25).

Statinler, kardiyovasküler riskin azaltılmasında temel tedavi ajanları arasında yer almaktadır (26). Ayrıca angiotensin converting enzyme (ACE, anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) vasküler koruyucu etkileri nedeniyle sık kullanılmaktadır (27).

Yeni nesil antidiyabetik ajanlar arasında yer alan sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri ve glukagon like peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistlerinin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiş olup, bu ilaçlar güncel tedavi yaklaşımlarında önemli bir yer tutmaktadır (28,29).

2.1.7.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, diyabetin en önemli makrovasküler komplikasyonudur ve kardiyovasküler mortalitenin başlıca nedenini oluşturur. Diyabetli bireylerde miyokard enfarktüsü gelişme riski anlamlı derecede artmıştır. Klinik çalışmalar, diyabet varlığının koroner arter hastalığı açısından oldukça yüksek risk oluşturduğunu ve bazı durumlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü ile benzer risk düzeyine sahip olduğunu göstermektedir (30).

Diyabetik hastalarda koroner arter tutulumunun yaygın ve çok damar hastalığı şeklinde olması dikkat çekicidir. Aterosklerotik lezyonlar genellikle daha diffüz olup distal segmentleri de etkileyebilir. Ayrıca mikrovasküler düzeydeki bozukluklar, miyokardiyal kan akımının düzenlenmesini olumsuz etkileyerek iskemiye katkıda bulunur (31).

Klinik olarak önemli bir nokta, diyabetik hastalarda sessiz iskemi görülme sıklığının artmış olmasıdır. Otonom sinir sistemi tutulumu nedeniyle ağrı hissinin azalması, tipik angina semptomlarının ortaya çıkmasını engelleyebilir. Bu durum tanının gecikmesine ve hastalığın daha ileri evrelerde fark edilmesine neden olur (32). Ayrıca akut koroner olaylar

sonrasında diyabetik hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (33).

2.1.7.2. Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar, DM'nin önemli makrovasküler komplikasyonlarından biridir ve özellikle iskemik inme riskinde belirgin artış ile ilişkilidir. Diyabetik bireylerde inme riski genel popülasyona kıyasla birkaç kat daha yüksek bulunmuştur (34).

Hiperglisemiye bağlı vasküler hasar, endotelyal disfonksiyon ve artmış trombojenik aktivite serebral dolaşımı olumsuz etkiler. Bunun yanı sıra inflamasyon ve oksidatif stresin artması da damar duvarında yapısal değişikliklere neden olur. Bu mekanizmalar, serebral damarların daralmasına ve tromboembolik olayların gelişmesine zemin hazırlar (35).

Diyabetik hastalarda inme sonrası klinik seyir genellikle daha olumsuzdur. Fonksiyonel iyileşme daha sınırlı olmakta, mortalite oranları ise daha yüksek seyretmektedir. Ayrıca tekrar inme geçirme riski de artmış durumdadır (36).DM aynı zamanda bilişsel fonksiyonlarda azalma ve vasküler demans gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir (37).

2.1.7.3. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH), diyabetik bireylerde sık görülen ve ciddi sonuçlara yol açabilen bir başka makrovasküler komplikasyondur. Özellikle alt ekstremite arterlerini etkileyen bu durum, diyabetik hastalarda genellikle distal ve çok segmentli tutulum ile karakterizedir (38).

Hastalığın klinik bulguları arasında yürürken bacak ağrısı (intermitan kladikasyon), istirahat ağrısı ve ileri evrelerde doku kaybı yer almaktadır. Diyabetik nöropati ile bulunması, ağrı hissinin azalmasına ve lezyonların geç fark edilmesine neden olur. Bu durum ülser gelişimini kolaylaştırarak amputasyon riskini artırır (39).

Diabetes mellitus, non-travmatik amputasyonların en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Amputasyon sonrası yaşam beklentisinin azalması ve komplikasyon riskinin artması, hastalığın ciddiyetini ortaya koymaktadır (19).

2.1.7.4. Diyabetik Retinopati

Oküler vasküler hastalıkların en sık nedeni Diyabetik Retinopati (DRP) dir. DRP, retinal damarlarda hasarlanma sonucu oluşur ve günümüzde tüm dünyada görme kaybının en sık nedenlerinden birisidir (40). Küresel verilere göre 2020 yılında yaklaşık 103 milyon kişide DRP bulunmakta olup, bu sayının 2030 yılında 130 milyona, 2045 yılında ise 161 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.

Hastalığın gelişiminde en belirleyici faktör diyabet süresi olup, özellikle DM tanısı ile geçen süre uzadıkça retinopati gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır (41). Nitekim, T2DM'li hastaların yaklaşık %60'ında hastalığın 20. yılından sonra DRP geliştiği bildirilmektedir (42,43). Genel olarak diyabetik bireylerin %30–40'ında DRP görülmekle birlikte, bu komplikasyon T1DM'li hastalarda T2DM'e kıyasla daha yüksek sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, cinsiyet farklılıkları da dikkat çekicidir; DRP kadınlarda daha sık görülürken, erkek hastalarda hastalığın seyri genellikle daha ağır ve progresif olmaktadır (44).

Klinik olarak DRP, erken evrelerde asemptomatik seyredebilmekte, ancak hastalık ilerledikçe bulanık görme, görme alanında bozulma, görüntülerin distorsiyonu ve ileri olgularda parsiyel ya da total görme kaybı gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle düzenli oftalmolojik taramalar erken tanı açısından büyük önem taşımaktadır.

Tedavi yaklaşımları hastalığın evresine göre değişiklik göstermektedir. Günümüzde DRP tedavisinde pars plana vitrektomi, panretinal lazer fotokoagülasyon ve intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle anti-VEGF tedavileri, maküler ödem ve proliferatif retinopati

yönetiminde etkinliği kanıtlanmış modern tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (45).

Sonuç olarak DRP yüksek prevalansı, ilerleyici doğası ve ciddi görme kaybına yol açabilme potansiyeli nedeniyle diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup, erken tanı, düzenli tarama ve uygun tedavi yaklaşımları ile hastalığın ilerlemesi büyük ölçüde önlenebilir (46).

2.1.7.5. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropatiler, klinik açıdan oldukça heterojen bir grup olup simetrik sensorimotor nöropati, otonom nöropati, mononöropati, mononöritis multipleks, poliradikülopati ve pleksopati gibi farklı tabloları içermektedir (47). Bu nöropatiler arasında en sık görülen ve en iyi tanımlanmış olan form, diyabetik sensorimotor periferik nöropati (DSPN) olarak da adlandırılan simetrik sensorimotor nöropatidir. Epidemiyolojik veriler, DSPN'nin T1DM'li hastaların yaklaşık %29'unda, T2DM'li hastaların ise %35'inde görüldüğünü; küresel ölçekte ise DM'li bireylerin yaklaşık üçte birini etkilediğini göstermektedir (48,49).

Diyabetik periferik nöropatinin yalnızca klinik değil, aynı zamanda ekonomik yükü de oldukça fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş veri tabanlı retrospektif bir çalışmada, diyabetik polinöropati tanısı sonrasında hastane, acil servis, poliklinik ve ilaç harcamalarının hasta başına yıllık maliyetinin %46 oranında arttığı; bu artışın en belirgin şekilde (%60) hastane yatış maliyetlerinde görüldüğü bildirilmiştir (50). ABD'de diyabetik polinöropati ve ilişkili komplikasyonların yıllık toplam maliyetinin T1DM için yaklaşık 760 milyon dolar, T2DM için ise 10,15 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (51). Bu veriler, diyabetik polinöropatinin sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Simetrik sensorimotor nöropati, genellikle distalden başlayarak proksimale doğru ilerler. Klinik olarak el ve ayaklarda "çorap-eldiven" dağılımı şeklinde hissizlik, parestezi ve nöropatik ağrı ile karakterizedir.

Hastalık ilerledikçe ciddi duyu kaybı gelişebilir ve bu durum özellikle travmalara karşı duyarsızlık nedeniyle diyabetik ayak komplikasyonları açısından risk oluşturur. İleri evrelerde kas krampları, kas güçsüzlüğü ve duyu ataksisi gibi bulgular ortaya çıkabilir; bu da hastalarda yalnızca yaşam kalitesinde azalmaya değil, aynı zamanda fonksiyonel kısıtlılık ve sakatlığa yol açabilir (47).

Diyabetik nöropatinin gelişimi ve progresyonu birçok faktörden etkilenmektedir. Hastalık süresinin uzun olması, yetersiz glisemik kontrol ve obezite en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bunun yanı sıra dislipidemi, hipertansiyon ve oksidatif stres gibi metabolik ve vasküler faktörlerin de sinir hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bir başka çalışmaya göre ise diyabetik periferik nöropatinin gelişiminde ve ilerlemesinde hastalık süresi, ileri yaş, kötü glisemik kontrol, DRP varlığı, sigara kullanımı, obezite, APG yüksekliği, böbrek fonksiyon bozukluğu göstergeleri ve hipertansiyon gibi faktörler etkili olmaktadır (52). Bu nedenle diyabetik nöropatinin önlenmesi ve ilerlemesinin yavaşlatılmasında iyi glisemik kontrolün sağlanması ve eşlik eden metabolik risk faktörlerinin etkin şekilde yönetilmesi büyük önem taşımaktadır (53).

Patogenezde temel rolü kronik hiperglisemiye bağlı metabolik ve mikrovasküler mekanizmalar oynamaktadır. Hiperglisemiye bağlı olarak poliol yolu aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikimi, protein kinaz C aktivasyonu ve artmış oksidatif stres sinir dokusunda hasara yol açmaktadır. Bunun yanı sıra endonöral kan akımında azalma ve mikrovasküler disfonksiyon, sinir iskemisine katkıda bulunarak aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyona neden olmaktadır (54,55).

Tanı, klinik değerlendirme ile nörolojik muayene bulgularına dayanmakta olup, gerekirse sinir iletim çalışmaları ile desteklenmektedir. Erken tanı, komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Tedavide temel yaklaşım glisemik kontrolün optimize edilmesi ve risk faktörlerinin düzeltilmesidir. Bunun yanı sıra nöropatik ağrının yönetiminde pregabalin, duloksetin ve gabapentin gibi ajanlar kullanılmaktadır.Ek olarak

alfa lipoik asit ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi seçenekler de sık kullanılmaktadır. Ancak mevcut tedaviler çoğunlukla semptomatik olup, hastalığın ilerleyişini tamamen durdurmaya yönelik etkili bir tedavi henüz bulunmamaktadır (56).

Diyabetik polinöropati yüksek prevalansı, yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri ve ciddi komplikasyonlara yol açabilme potansiyeli nedeniyle diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Erken dönemde risk faktörlerinin belirlenmesi ve etkin şekilde kontrol altına alınması hem klinik sonuçların iyileştirilmesi hem de sağlık sistemi üzerindeki yükün azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır.

2.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), DM'nin en önemli ve klinik açıdan en ciddi mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, özellikle T2DM'li bireylerde sık görülmektedir (57). Hastalığın doğal seyri incelendiğinde, DN'nin genellikle progresif bir karakter gösterdiği ve zaman içinde glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ile birlikte albuminüri gelişimi veya artışı ile seyrettiği görülmektedir (58). Bu nedenle erken tanı büyük önem taşımaktadır. Güncel öneriler doğrultusunda, T2DM tanısı alan bireylerde DN taramasının tanı anından itibaren başlatılması ve düzenli aralıklarla sürdürülmesi gerekmektedir. Erken dönemde saptanan albuminüri veya böbrek fonksiyonlarındaki hafif değişiklikler, hastalığın ilerlemesini önlemek açısından kritik fırsatlar sunmaktadır (59).

2.2.1. Diyabetik Nefropatinin Epidemiyolojisi

Mevcut veriler, T2DM hastalarının yaklaşık %40'ında yaşamlarının bir döneminde DN geliştiğini göstermektedir (60). DN, kronik böbrek hasarının (KBH) en yaygın nedeni olarak kabul edilmekte ve dünya genelinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) vakalarının yaklaşık yarısından sorumlu bulunmaktadır (61). Bu durum, DN'nin yalnızca bireysel sağlık üzerinde değil, aynı zamanda sağlık sistemleri üzerinde de ciddi bir yük oluşturduğunu ortaya koymaktadır (62).

DN'nin klinik önemi yalnızca böbrek fonksiyon kaybı ile sınırlı değildir; aynı zamanda diyabetik hastalarda mortaliteyi belirleyen en güçlü risk faktörlerinden biri olarak öne çıkmaktadır (63). Özellikle DN varlığında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riski belirgin şekilde artmakta olup, T2DM'li ve DN'si olan bireylerde 10 yıllık kardiyovasküler mortalite riskinin, DN bulunmayan diyabetik hastalara göre yaklaşık %13 daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu durum, böbrek hasarının sistemik vasküler hasarın bir göstergesi olduğunu desteklemektedir (64).

2.2.2. Diyabetik Nefropatinin Patogenezi

Diyabetik nefropati gelişimi, tek bir patolojik mekanizmaya bağlı olmayıp, kronik hiperglisemiye bağlı metabolik değişiklikler, hemodinamik bozukluklar, inflamasyon, oksidatif stres ve fibrotik süreçlerin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (60,65).

Diyabetik nefropatinin patogenezinde temel başlatıcı faktör kronik hiperglisemidir. Uzun süreli hiperglisemi, hücresel düzeyde çeşitli biyokimyasal yolların aktivasyonuna neden olur. Bu yollar arasında AGE oluşumu, poliol yolu aktivasyonu, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve heksozamin yolu yer almaktadır. AGE proteinlere kovalent olarak bağlanarak yapısal değişikliklere yol açarken, aynı zamanda reseptörleri aracılığıyla inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir. PKC aktivasyonu vasküler geçirgenliği artırmakta, endotelyal fonksiyonları bozmakta ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır. Poliol yolu aktivasyonu ise sorbitol birikimi yoluyla hücresel stres ve hasara neden olmaktadır (65,66).

Bu metabolik değişikliklerin önemli bir sonucu oksidatif stresin artmasıdır. Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirinde bozulmaya yol açarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır. ROS, DNA, protein ve lipidlerde hasara neden olarak hücresel fonksiyonları bozar. Oksidatif stres aynı zamanda inflamatuvar yolları aktive ederek böbrek dokusunda hasarın ilerlemesine katkıda bulunur. Özellikle podositler,

mezangial hücreler ve glomerüler endotelyal hücreler oksidatif hasara karşı oldukça duyarlıdır (66,67).

Hemodinamik mekanizmalar da DN patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Diyabetin erken evrelerinde glomerüler hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç artışı gözlenir. Bu durum, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ile ilişkilidir. Anjiyotensin II, efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yaparak glomerüler basıncı artırır ve zamanla glomerüler hasara neden olur. Bunun yanı sıra anjiyotensin II, proinflamatuvar ve profibrotik etkiler göstererek ekstrasellüler matriks birikimini artırmaktadır (68,69).

İnflamasyon, DN'nin ilerleyişinde merkezi bir rol oynamaktadır. Hiperglisemiye bağlı olarak aktive olan NF-κB gibi transkripsiyon faktörleri, TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. Bu sitokinler böbrek dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açar ve doku hasarını derinleştirir. Aynı zamanda adezyon moleküllerinin artışı, monosit ve makrofajların böbrek dokusuna göçünü kolaylaştırmaktadır (70).

Fibrotik süreçler, DN'nin progresyonunda belirleyici rol oynar. Transforming growth factor-beta (TGF-β), bu süreçte anahtar bir mediyatördür. TGF-β aktivasyonu, mezangial hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks üretimini artırarak glomerülosklerozve tübülointerstisyel fibrozise neden olur. Bu değişiklikler zamanla nefron kaybına ve böbrek fonksiyonlarında geri dönüşümsüz azalmaya yol açmaktadır (71).

Podosit hasarı DN'nin erken ve kritik basamaklarından biridir. Podositler, glomerüler filtrasyon bariyerinin bütünlüğünü sağlayan hücrelerdir. Hiperglisemi, oksidatif stres ve inflamasyon podosit apoptozuna ve yapısal bozulmaya yol açarak proteinüri gelişimine neden olur. Podosit kaybı geri dönüşümsüz olduğundan, hastalığın ilerleyişinde önemli bir belirleyici faktördür (72).

Endotelyal disfonksiyon da DN patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. Endotel hücrelerinde nitrik oksit üretiminin azalması ve vazodilatasyon kapasitesinin bozulması, glomerüler hemodinamiği olumsuz etkiler. Ayrıca endotelyal geçirgenliğin artması proteinüri gelişimine katkıda bulunur (65).

Son yıllarda DN patogenezinde mitokondriyal disfonksiyon ve epigenetik mekanizmaların rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, enerji üretiminde azalma ve ROS artışı ile hücresel hasarı artırmaktadır. Epigenetik değişiklikler ise gen ekspresyonunu etkileyerek inflamasyon ve fibrozis süreçlerinin kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır (73).

Bunun yanında DN'de tübülointerstisyel hasar da önemli bir bileşendir. Glomerüler hasara ek olarak tübüler hücrelerde gelişen inflamasyon ve fibrozis, böbrek fonksiyonlarının bozulmasında önemli rol oynar. Tübülointerstisyel fibrozis, hastalığın ilerleyişinde güçlü bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (71).

Sonuç olarak DN, hiperglisemiye bağlı metabolik bozukluklar, hemodinamik değişiklikler, inflamasyon, oksidatif stres, podosit hasarı ve fibrotik süreçlerin birlikte rol aldığı kompleks bir hastalıktır (74). Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması, erken tanı ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.2.3 Diyabetik Nefropatide Hastalık Seyri

Diyabetik nefropati, DM'nin kronik ve ilerleyici mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, genellikle yıllar içinde belirli evreler boyunca ilerleyen bir süreç izler. Hastalığın erken döneminde, hiperfiltrasyon evresi olarak tanımlanan faz görülür. Bu evrede glomerüler filtrasyon hızında artış söz konusudur ve intraglomerüler basınç yükselmiştir. Afferent arteriyolde dilatasyon ve efferent arteriyolde göreceli vazokonstriksiyon, bu hemodinamik değişikliklerin temelini oluşturur (68). Bu dönemde klinik olarak albuminüri saptanmaz ve süreç çoğunlukla geri dönüşümlüdür (60).

Hiperfiltrasyon evresini takiben sessiz ya da latent dönem gelişir. Bu aşamada glomerüler filtrasyon hızı genellikle normal sınırlara döner ancak böbrek dokusunda yapısal değişiklikler başlamıştır. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezangial matriks artışı gibi histopatolojik değişiklikler görülmesine rağmen hastalar asemptomatiktir ve idrarda albumin atılımı normal düzeydedir. Bu evre uzun yıllar boyunca klinik belirti vermeden devam edebilir (60).

Hastalığın ilerleyen aşamasında mikroalbuminüri evresi ortaya çıkar. Bu dönem diyabetik nefropatinin klinik olarak ilk saptanabildiği basamak olup, idrarla albumin atılımı 30–300 mg/gün arasında ölçülür (75). Bu evrede glomerüler filtrasyon hızı genellikle normal ya da hafif artmış olabilir, ancak hipertansiyon gelişimi başlayabilir. Mikroalbuminüri yalnızca böbrek hasarının erken bir göstergesi değil, aynı zamanda sistemik vasküler hasarın ve artmış kardiyovasküler riskin de önemli bir belirtecidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi açısından kritik bir evre olarak kabul edilir.

Mikroalbuminüri evresini makroalbuminüri ya da klinik nefropati dönemi takip eder. Bu evrede idrarla albumin atılımı 300 mg/günün üzerine çıkar ve belirgin proteinüri gelişir (75). Glomerüler filtrasyon hızında progresif azalma başlar ve hipertansiyon genellikle belirgindir. Patolojik olarak glomerüloskleroz, mezangial genişleme, nodüler lezyonlar ve tubulointerstisyel fibrozis dikkat çeker (72). Bu aşama genellikle geri dönüşümsüzdür ve hastalık ilerleyici bir seyir gösterir.

Son evre ise Son Dönem Böbrek Yetersizliği olarak tanımlanır. Bu dönemde GFR ciddi şekilde azalmış olup genellikle 15 mL/dk'nın altına düşmüştür (76). Üremik semptomlar belirgin hale gelir ve hastalar diyaliz veya böbrek transplantasyonu gereksinimi duyar. Bu evrede kardiyovasküler komplikasyonlar sık görülmekte ve mortalite oranları belirgin şekilde artmaktadır (77).

2.2.4 Diyabetik Nefropatide Prognoz

Diyabetik nefropati, KBH gelişiminin en önemli belirleyicilerinden biridir. Kronik hiperglisemiye bağlı olarak gelişen glomerüler hasar, zamanla albuminüri ve GFR de azalma ile karakterize KBH'a ilerlemektedir. DN'ye bağlı KBH genellikle sinsi seyretmekte olup erken dönemde mikroalbuminüri ile kendini göstermektedir. Mikroalbuminüri, yalnızca böbrek hasarının erken bir göstergesi değil, aynı zamanda sistemik vasküler hasarın da bir belirteci olarak kabul edilmektedir (78).

Diyabetik nefropatinin ilerleyişi ile makroalbuminüri gelişmekte ve GFR'de belirgin azalma ortaya çıkmaktadır. Bu süreç sonunda hastalar SDBY evresine ulaşabilmektedir. Günümüzde DM, dünya genelinde diyaliz ve böbrek transplantasyonu gerektiren hastalıkların en sık nedenini oluşturmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde SDBY olgularının yaklaşık yarısından DN sorumlu tutulmaktadır (79).

Diyabetik nefropati yalnızca böbrek fonksiyon kaybı ile sınırlı kalmayıp, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar açısından da önemli bir risk faktörüdür. KBH varlığı, diyabetli bireylerde kardiyovasküler mortalite riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Albuminüri düzeyi ile kardiyovasküler olay riski arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (80). Bu nedenle DN, yalnızca bir böbrek hastalığı değil, aynı zamanda sistemik vasküler bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Mortalite açısından değerlendirildiğinde, DN varlığı diyabetli bireylerde yaşam beklentisini önemli ölçüde azaltmaktadır. Yapılan çalışmalar, DM ve KBH birlikteliğinin mortalite riskini bağımsız olarak artırdığını göstermektedir. Özellikle GFR'de azalma ve albuminüri düzeyindeki artış, mortalite için güçlü prediktörlerdir (81). SDBY gelişen hastalarda ise mortalite oranları daha da artmakta ve bu hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylar olarak bildirilmektedir (82).

Morbidite açısından bakıldığında, DN hastalarda ciddi klinik sonuçlara yol açmaktadır. KBH gelişimi ile birlikte anemi, mineral kemik hastalıkları, elektrolit dengesizlikleri ve üremik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu durum hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca diyabetik nefropatiye eşlik eden diğer mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar hastalık yükünü daha da artırmaktadır (83).

Diyabetik nefropatiye bağlı gelişen SDBY, sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Diyaliz ve transplantasyon gibi tedaviler yüksek maliyetli olup, hastaların yaşam boyu tedavi gereksinimi bulunmaktadır. Bu nedenle DN'nin erken tanısı ve progresyonunun yavaşlatılması hem bireysel hem de toplumsal düzeyde büyük önem taşımaktadır (60).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, erken dönemde albuminüri taraması ve GFR takibinin, DN'ye bağlı KBH gelişiminin erken tanınmasında kritik rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca glisemik kontrol, kan basıncı regülasyonu ve RAAS blokajı gibi tedavi yaklaşımlarının hastalığın progresyonunu yavaşlattığı kanıtlanmıştır (2,78).

2.2.5 Diyabetik Nefropatide Tedavi

Diyabetik nefropatinin önlenmesi ve progresyonunun yavaşlatılmasında çok yönlü bir yaklaşım gereklidir. Primer korunmada iyi glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncının hedef düzeylerde tutulması, dislipideminin etkin şekilde tedavi edilmesi ve sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarının benimsenmesi temel stratejileri oluşturmaktadır. Özellikle sigaranın bırakılması, kilo kontrolü ve düzenli fiziksel aktivite, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmada önemli rol oynamaktadır (84).

Farmakolojik tedavi açısından son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri, yalnızca glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp aynı zamanda renal ve kardiyovasküler koruyucu etkiler göstermeleri nedeniyle DN yönetiminde ön

plana çıkmaktadır. Bunun yanı sıra dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, statinler ve özellikle renin-anjiotensin-aldosteron sistemi üzerine etkili olan ACE inhibitörleri de tedavi yaklaşımının önemli bileşenleri arasında yer almaktadır. Ek olarak son yıllarda kullanıma giren ve non-steroidal mineralokortikoid reseptör antagonisti olan finerenone nefropati gelişimini yavaşlatmaktadır (85). Bu tedavilerin uygun kombinasyonlarla kullanılması,hem böbrek fonksiyon kaybının yavaşlatılmasına hem de kardiyovasküler riskin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (86).

2.3. Diyabet Regülasyon Takibi Markerları

Diabetes mellitusun etkin yönetimi, yalnızca tanı koymakla sınırlı olmayıp, hastalığın seyrinin düzenli olarak izlenmesini ve tedaviye verilen yanıtın objektif biçimde değerlendirilmesini gerektirir. Bu kapsamda kullanılan biyokimyasal ve klinik belirteçler, glisemik kontrolün farklı zaman dilimlerindeki durumunu yansıtmakta ve komplikasyon gelişim riskinin öngörülmesine katkı sağlamaktadır (2,9).

2.3.1. Açlık Plazma Glukozu

Açlık plazma glukozu, bireyin bazal glisemik durumunu değerlendirmede en temel parametrelerden biridir. En az 8 saatlik açlık sonrası ölçülen bu değer, özellikle hepatik glukoz üretimi ve bazal insülin aktivitesi hakkında bilgi verir. Klinik uygulamada tedavi düzenlemelerinde hızlı geri bildirim sağlaması açısından önemlidir (2).

2.3.2. Postprandiyal Glukoz

Yemek sonrası ölçülen glukoz düzeyleri, özellikle erken dönem metabolik bozuklukların saptanmasında ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde önemli rol oynar. Postprandiyal hipergliseminin endotelyal hasar ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87).

2.3.3. Fruktozamin ve Glike Albumin

Fruktozamin düzeyi, plazma proteinlerinin glikasyon derecesini yansıtarak yaklaşık 2–3 haftalık ortalama glisemik kontrol hakkında bilgi sağlar. Eritrosit yaşam süresini etkileyen durumlarda HbA1c'ye alternatif bir belirteç olarak değerlendirilebilir (88).

Glike albümin, özellikle kısa ve orta vadeli glisemik değişikliklerin izlenmesinde duyarlı bir parametre olup, bazı çalışmalarda kardiyovasküler risk ve diyabetik komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (89).

2.3.4. HbA1c

Hemoglobin A1c (HbA1c), eritrositlerde bulunan hemoglobin molekülünün, dolaşımdaki glukoz ile enzimatik olmayan bir glikasyon süreci sonucunda kovalent bağ oluşturmasıyla meydana gelen stabil bir hemoglobin fraksiyonudur. Bu süreç, kan glukoz düzeyi ile doğru orantılı olarak ilerler ve zaman içerisinde birikim gösterir. HbA1c'nin varlığı ilk olarak 1960'lı yılların sonlarında tanımlanmış olup, izleyen dönemde yapılan araştırmalar bu biyokimyasal bileşiğin plazma glukoz düzeyleri ile yakın ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular doğrultusunda HbA1c, glisemik kontrolün değerlendirilmesinde temel bir gösterge olarak kabul edilmiş ve klinik kullanım alanı giderek genişlemiştir. Özellikle 1970'li ve 1980'li yıllarda rutin pratiğe girmiş, 1990'lı yıllardan itibaren ise uluslararası standardizasyon süreçlerinin tamamlanmasıyla diyabet yönetiminde evrensel bir ölçüt haline gelmiştir (90).

HbA1c düzeyi, bireyin uzun dönem ortalama glisemik durumunu yansıtan önemli bir parametredir ve bu değer hem plazma glukoz konsantrasyonuna hem de eritrositlerin yaşam süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. (91). Eritrositlerin ortalama yaşam süresinin yaklaşık 120 gün olması nedeniyle HbA1c, genel olarak son 8–12 haftalık dönemdeki ortalama kan glukoz düzeyinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (92). Diyabet tanı ve izleminde yaygın olarak kullanılan bu

belirteç, özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile güçlü bir ilişki göstermektedir. (2,93).

2.3.5. Sürekli Glukoz İzlem Sistemleri

Sürekli glukoz izlem teknolojileri, interstisyel sıvıdaki glukoz düzeylerini dinamik olarak izleyerek gün içindeki glisemik dalgalanmaların ayrıntılı analizine olanak tanır. Bu sistemler sayesinde hipoglisemi atakları, glisemik değişkenlik ve hedef aralıkta geçirilen süre gibi parametreler değerlendirilebilmektedir (94).

Sürekli glukoz izlem verilerinden elde edilen TIR(Time in range, Hedefte geçen zaman), bireyin hedef glukoz aralığında geçirdiği sürenin yüzdesini ifade eder. Bu parametrenin hem HbA1c ile uyumlu olduğu hem de komplikasyon riskini öngörmede değerli olduğu gösterilmiştir (94).

2.3.6. Glisemik Dalgalanma

Kan glukoz düzeylerindeki ani değişimler, ortalama glisemiden bağımsız olarak vasküler hasar süreçlerini tetikleyebilmektedir. Bu nedenle glisemik varyabilite, son yıllarda diyabet yönetiminde dikkate alınan önemli bir parametre haline gelmiştir (95).

2.3.7. HbA1c Varyabilitesi

Son yıllarda DM yönetiminde yalnızca tek bir HbA1c ölçümünün değil, zaman içerisinde HbA1c değerlerinde meydana gelen dalgalanmaların da klinik sonuçlar üzerindeki etkisi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. HbA1c varyabilitesi, bireyin ardışık HbA1c ölçümleri arasındaki değişkenliği ifade etmekte olup, uzun dönem glisemik dalgalanmanın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir parametre olarak kabul edilmektedir (96).

Giderek artan sayıda klinik çalışma, HbA1c varyabilitesinin diyabetik komplikasyonlar açısından bağımsız bir risk belirteci olabileceğini ortaya koymaktadır (97). T1DM'li bireylerde yapılan araştırmalar, HbA1c

dalgalanmalarının yalnızca mikrovasküler komplikasyonlarla değil, aynı zamanda kardiyovasküler olaylarla da ilişkili olduğunu göstermektedir (98).

Benzer şekilde, T2DM'li hastalarda yürütülen prospektif ve retrospektif çalışmalar, HbA1c değişkenliğinin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların yanı sıra tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (99).

Özellikle DN açısından değerlendirildiğinde, HbA1c varyabilitesinin albüminüri gelişimi ile ilişkisini inceleyen önemli çalışmalar bulunmaktadır. Sugawara ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif bir çalışmada, ortalama 4,3 yıllık izlem süresinde bireysel HbA1c standart sapmasının albüminüri gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (106). Benzer şekilde, Hsu ve arkadaşlarının yaklaşık 6 yıllık takip süresi içeren çalışmasında, uzun dönem HbA1c değişkenliğinin ortalama HbA1c düzeyinden bağımsız olarak albüminüri gelişimini öngördüğü bildirilmiştir (81).

Ayrıca, daha güncel çalışmalarda HbA1c varyabilitesinin biyokimyasal etkileri de araştırılmıştır. Yan ve arkadaşlarının çalışmasında, HbA1c değişkenliği ile oksidatif stres belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve bu durumun glisemik dalgalanmaların endotel disfonksiyonu ve vasküler hasar gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürdüğü belirtilmiştir (100).

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, HbA1c varyabilitesinin yalnızca ortalama glisemik kontrolün bir göstergesi olmadığı, aynı zamanda diyabetik komplikasyonların gelişimini öngörmede bağımsız ve güçlü bir prognostik belirteç olabileceği anlaşılmaktadır.

2.4. Diyabetik Dislipidemi

Dislipidemi, lipoproteinlerin plazma düzeylerinde nicel artış veya azalışların yanı sıra yapısal ve fonksiyonel bozukluklarını kapsayan geniş bir metabolik bozukluk grubunu ifade etmektedir. Bu durum, özellikle aterosklerotik

süreçlerin gelişiminde merkezi bir rol oynamakta ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde temel belirleyicilerden biri olarak kabul edilmektedir. Dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) gelişiminde rol oynayan modifiye edilebilir risk faktörleri arasında en önemlilerinden biridir (101).

Epidemiyolojik veriler, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki erişkin popülasyonun yaklaşık yarısında dislipidemi bulunduğunu göstermektedir (102). Türkiye'de yapılan çalışmalar ise dislipidemi prevalansının oldukça yüksek olduğunu ve bazı serilerde %80'e kadar ulaşabildiğini bildirmektedir (103).

Diyabetik dislipidemi, birbirleriyle ilişkili plazma lipid ve lipoprotein anormalliklerinden oluşan kompleks bir metabolik durumu temsil eder. T2DM'de özellikle çok düşük yoğunluklu lipopotein (VLDL) partiküllerinin artışı, aterojenik lipoprotein alt fraksiyonlarının oluşumunu tetikleyen bir dizi metabolik süreci başlatmaktadır. Bu süreç sonucunda kalıntı lipoproteinler, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikülleri ile trigliseridden zengin, fonksiyonel olarak bozulmuş yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) partikülleri ortaya çıkar (104). Bu lipid fraksiyonları birbirinden bağımsız değil, aksine ortak patofizyolojik mekanizmalarla birbirine bağlıdır.

Diyabetik dislipidemide yalnızca lipoprotein miktarları değil, aynı zamanda fonksiyonel özellikleri de değişmektedir. Bu bağlamda, T2DM'li bireylerde Apolipoprotein C-III (ApoC-III) düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. (105) Apolipoprotein C-III, VLDL, şilomikron ve bunların kalıntıları üzerinde bulunan ve lipoprotein lipaz ile hepatik lipaz aktivitesini inhibe eden bir apolipoproteindir. Artmış ApoC-III düzeyleri, trigliseridden zengin lipoproteinlerin (TRL) ve bunların kalıntılarının plazmadan temizlenmesini geciktirerek bu partiküllerin dolaşımda daha uzun süre kalmasına neden olur (106,107).

TRL metabolizmasındaki bu bozulma, plazma trigliserid düzeylerindeki artışın temel belirleyicilerinden biri olarak kabul

edilmektedir. Nitekim, TRL katabolizmasındaki yetersizlik, yalnızca üretim artışından ziyade, hipertrigliserideminin gelişiminde daha belirgin rol oynamaktadır. Bu süreç sonucunda kalıntı partiküller, LDL ve HDL fraksiyonları ile artmış apolipoprotein B (ApoB) düzeyleriyle karakterize edilen aterojenik bir lipid profili ortaya çıkmaktadır. ApoB içeren partikül sayısındaki artış, kardiyovasküler riskin önemli bir belirleyicisi olarak değerlendirilmektedir.

Aterojenik dislipidemi; LDL düzeylerinde genellikle hafif artışla birlikte, VLDL ve ara yoğunluklu lipoprotein (IDL) düzeylerinde yükselme, HDL düzeylerinde azalma ve hem açlık hem de postprandiyal trigliserid (TG) artışı ile karakterize kompleks bir lipid bozukluğudur. Bu lipid paterni, özellikle T2DM ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir.

T2DM'de temel patofizyolojik mekanizmalardan biri olan insülin direnci, yağ dokusunda lipolizin artmasına neden olarak dolaşıma salınan serbest yağ asidi (FFA) düzeylerini yükseltir. Artmış FFA'lar karaciğere taşınarak hepatik trigliserid sentezini uyarır ve sonuçta VLDL üretiminde belirgin artış meydana gelir. Bu süreç, lipoprotein metabolizmasında geniş çaplı değişikliklere yol açarak aterojenik lipid profilinin oluşumuna katkıda bulunur. Aynı zamanda apolipoprotein metabolizması da etkilenmekte ve özellikle ApoB içeren partiküllerin sayısında artış gözlenmektedir.

Aterojenik lipid profili yalnızca diyabet tanısı konulduktan sonra ortaya çıkan bir durum değildir; aksine bu metabolik bozuklukların diyabet gelişiminden yıllar önce başladığı bilinmektedir (16). Nitekim prediyabetik bireylerde yapılan çalışmalarda, normoglisemik bireylere kıyasla daha yüksek TG düzeyleri ve artmış ApoB/ApoA-I oranı saptanmıştır (108). Bu bulgular, dislipideminin diyabetin erken dönemlerinden itibaren mevcut olduğunu ve hastalığın ilerleyişiyle birlikte belirginleştiğini göstermektedir.

2.4.1. Diyabetik Dislipidemi ve Diyabetik Nefropati Arasındaki İlişki

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yalnızca hipergliseminin değil, aynı zamanda diyabetik dislipideminin de nefropati gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (109).

Aterojenik dislipidemi, özellikle TRL ve LDL partikülleri ile fonksiyonel olarak bozulmuş HDL'nin artışı ile karakterizedir. Bu lipoproteinler böbrek dokusunda birikerek glomerüler ve tübüler yapılarda hasara yol açabilmektedir. Lipid birikimi, mezangial hücre proliferasyonu, matriks genişlemesi ve glomerüloskleroz gelişimi ile ilişkilidir (110).

Bunun yanı sıra, aterojenik dislipidemi endotel disfonksiyonuna katkıda bulunarak renal mikrosirkülasyonu olumsuz etkiler. Özellikle LDL partikülleri, oksidatif modifikasyona daha yatkın olup damar duvarında birikerek endotelyal hasarı artırır. HDL'nin koruyucu etkisinin azalması ise bu süreci daha da hızlandırmaktadır (111).

ApoB içeren lipoproteinlerin artışı da DN ile ilişkilendirilmiştir. ApoB düzeylerinin yükselmesi, dolaşımdaki aterojenik partikül sayısının arttığını gösterir ve bu partiküllerin glomerüler bariyeri geçerek renal dokuda birikmesi hasar sürecine katkıda bulunur. Ayrıca, ApoC-III düzeylerindeki artışın, TRL'lerin klirensini bozarak lipotoksisiteyi artırdığı düşünülmektedir (112).

Klinik çalışmalar, dislipideminin DN progresyonu ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Yüksek TG düzeyleri, düşük HDL ve artmış LDL yoğunluğu, albüminüri gelişimi ve GFR'de azalma ile ilişkilendirilmiştir (113). Ayrıca, lipid düzeylerinin kontrol altına alınmasının nefropati progresyonunu yavaşlatabileceğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (114).

Sonuç olarak, aterojenik dislipidemi DN patogenezinde çok yönlü mekanizmalar aracılığıyla rol oynamakta olup, yalnızca kardiyovasküler risk

açısından değil, renal komplikasyonların önlenmesi açısından da önemli bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir.

2.4.2. LDL Varyabilitesi ve Klinik Önemi

Son yıllarda lipid yönetiminde yalnızca LDL düzeylerinin mutlak değeri değil, aynı zamanda zaman içerisindeki değişkenliği de klinik açıdan önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir. LDL varyabilitesi, ardışık ölçümler arasında LDL-K düzeylerinde meydana gelen dalgalanmaları ifade eder ve kardiyovasküler riskin belirlenmesinde bağımsız bir belirteç olarak öne çıkmaktadır (115).

LDL varyabilitesi genellikle istatistiksel yöntemlerle nicel olarak değerlendirilir. En sık kullanılan ölçütler arasında standart sapma, varyasyon katsayısı ve ortalamadan bağımsız değişkenliği gösteren variability independent of the mean yer almaktadır. Bunun yanı sıra average real variability gibi ölçümler de LDL dalgalanmalarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (116). Bu parametreler, yalnızca ortalama LDL düzeyini değil, zaman içerisindeki stabiliteyi de ortaya koyarak daha kapsamlı bir risk değerlendirmesi sağlar.

LDL düzeylerindeki dalgalanmaların aterosklerotik süreçler üzerinde doğrudan etkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle LDL varyabilitesinin artması, plak instabilitesini artırarak kardiyovasküler olay riskini yükseltebilir. Bu durumun temelinde, endotelyal disfonksiyon, inflamatuvar yanıtın artışı ve oksidatif stres mekanizmalarının rol oynadığı öne sürülmektedir (3).

Klinik çalışmalar, LDL varyabilitesinin kardiyovasküler sonuçlarla ilişkisini desteklemektedir. Farklı kohort çalışmalarında, yüksek LDL değişkenliğinin miyokard enfarktüsü, inme ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (117). Bu ilişki, ortalama LDL düzeylerinden bağımsız olarak gözlenmiş olup, lipid dalgalanmalarının klinik önemini vurgulamaktadır.

Diyabetik bireylerde LDL varyabilitesi daha belirgin olabilmektedir. Bunun temelinde insülin direnci, hepatik lipoprotein üretimindeki değişiklikler ve tedaviye uyum farklılıkları yer almaktadır. Özellikle T2DM'li hastalarda LDL dalgalanmalarının, aterojenik dislipidemi ve kronik inflamasyon ile vasküler hasarı artırabileceği düşünülmektedir (118).

Ayrıca, LDL varyabilitesinin yalnızca kardiyovasküler hastalıklarla değil, aynı zamanda diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla da ilişkili olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Son dönem çalışmalarda, LDL değişkenliğinin diyabetik nefropati progresyonu ve böbrek fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (113).

LDL varyabilitesi, klasik lipid parametrelerinin ötesinde ek prognostik bilgi sağlayan önemli bir biyobelirteçtir. Klinik pratikte yalnızca hedef LDL düzeylerine ulaşmak değil, aynı zamanda lipid düzeylerinde stabilitenin sağlanması da tedavi hedefleri arasında yer almalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubu ve Tasarımı

Bu gözlemsel araştırma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Prof. Dr. Asaf Ataseven Ek Hizmet Binası'na 01/10/2025-31/03/2026 tarihleri arasında ayaktan başvuran 18-80 yaş arası T2DM tanılı hastaların verileri retrospektif olarak taranarak gerçekleştirilmiştir. Güncel başvurusunda veya geçmiş tetkiklerinde mikroalbuminürisi saptanan (idrarda >30 mg/gün albuminüri) ve/veya glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dk/1.73 m² saptanmış olup kronik böbrek hastalığı gelişmiş olan, ve kronik böbrek hastalığının diyabetik nefropatiye bağlı olduğu tespit edilmiş hastalar çalışmaya diyabetik nefropati grubu olarak, bu kriterlere uymayan ve diğer mikrovasküler komplikasyonları olmadığı da geçmiş tıbbi anamnez kayıtları ile kanıtlanmış olan hastalar ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışmaya alma kriteri olarak, her iki grupta da değişkenliğin ölçülebilmesi için, diyabetik nefropati grubu için ilk diyabetik nefropati tanısından önceki (mikroalbuminürinin veya kalıcı glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dk/1.73 m² düzeyinin ilk tespit edildiği tarih) son 3 sene içinde, kontrol grubunda ise güncel başvurudan önceki son 3 sene içinde, yılda en az 2 kere ve en az 3 ay ara ile ölçülmüş HbA1c ve yılda en az 1 kere ölçülmüş total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri dökümente edilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcılardan, geçmiş tetkikleri güvenilir veri ortamlarında data validasyonu yapılamayan katılımcıların, diyabetik nefropati dışında bilinen ikinci bir primer böbrek hastalığı tanısı olan katılımcıların (glomerülonefritler, polikistik böbrek hastalığı, lupus nefriti vb.), renal transplantlı hastaların, ileri sistemik hastalığı olan hastaların (ileri evre NYHA (New York Kalp Derneği) sınıf 3 ve 4 kalp yetmezlikleri, karaciğer sirozu veya ileri hepatik yetmezlikler, ileri evre kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya solunum yetmezlikleri, aktif solid veya hematolojik malignitesi olanlar), verilerin incelendiği 3 senelik süreç içerisinde gebelik geçiren veya laktasyon sürecinde olan hastaların, ve HbA1c

ve lipid düzeylerini etkileyebilecek yüksek doz kortikosteroid, immünsüpresif, veya antiretroviral tedavi alan katılımcıların verileri çalışmadan hariç tutulmuştur. Araştırma verileri elektronik hasta dosyalarından retrospektif olarak edinilerek kayıt altına alınmıştır. Araştırma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.09.2025 tarihli 09.2025.25-0817 sayılı onayını müteakip gerçekleştirilerek tamamlanmıştır (Ek-1).

3.2. Verilerin Toplanması ve Parametrelerin Tanımlanması

Araştırma kapsamında kullanılan tüm veriler, hastane bilgi yönetim sistemi ve T.C. Sağlık Bakanlığı e-Nabız Kişisel Sağlık Kaydı sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Elde edilen veriler; demografik özellikler, yaşam tarzı ve antropometrik veriler, diyabetle ilişkili klinik veriler, komorbiditeler ve değişkenlik indeksleri olarak beş ana başlıkta sınıflandırılmıştır.

Demografik Veriler: Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni hal, meslek ve gelir durumu kaydedilmiştir. Eğitim düzeyi; "ortaokul ve altı", "lise" ve "yükseköğretim" olmak üzere üç grupta; medeni hal ise "evli" ve "bekar" olarak sınıflandırılmıştır. Meslek grubu öğrenci, maaşlı çalışan, serbest çalışan, emekli ve çalışmayan kategorilerinde ele alınmıştır. Sosyoekonomik analiz hastaların beyanına dayalı; geliri olmayan, asgari ücret altı, asgari ücret üzeri, iki asgari ücret üzeri ve dört asgari ücret üzeri şeklinde beş ayrı kategoride değerlendirilmiştir.

Yaşam Tarzı ve Antropometrik Veriler: Hastaların sigara ve alkol kullanım öyküleri sorgulanmış; veriler "hiç kullanmamış", "geçmişte kullanım öyküsü olan" ve "aktif kullanıcı" şeklinde kategorize edilmiştir. Antropometrik değerlendirme amacıyla hastaların boy (cm), vücut ağırlığı (kg) ve bel çevresi (cm) ölçümleri kaydedilmiştir. Vücut kütle indeksi (VKİ); [ağırlık (kg)/boy (m^2)] formülü ile hesaplanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri doğrultusunda; 18.5-24,9 kg/m^2 (normal), 25.0-29,9 kg/m^2 (fazla kilolu), 30.0-34,9 kg/m^2 (obez sınıf 1), 35.0-39,9 kg/m^2 (obez sınıf 2) ve ≥40,0 kg/m^2 (morbid obez) olarak beş grupta sınıflandırılmıştır (119). Bel-boy oranı

(BBO); bel çevresi (cm)/boy (cm) uygulanarak hesaplanmış ve dört temel risk kategorisinde (<0.5, 0.5-0.6, 0.6-0.7 ve >0.7) değerlendirilmiştir (120). Hastaların fiziksel aktivite durumları, "egzersiz programına uyumlu" ve "uyumsuz" şeklinde iki kategoride; tıbbi beslenme tedavisine uyum düzeyleri ise hasta beyanlarına dayalı olarak "uymuyor", "kısmen uyuyor" ve "uyuyor" şeklinde üç aşamalı olarak kayıt altına alınmıştır. Kan basıncı ölçümleri, hastalar istirahat halindeyken güncel kılavuzlarda tanımlanan standart tekniklere uygun şekilde gerçekleştirilmiş; sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri mmHg cinsinden kaydedilmiştir (121).

Diyabetle İlişkili Klinik Veriler: Çalışmaya dahil edilen hastaların diyabetle ilişkili tüm klinik verileri; diyabetik nefropati grubunda komplikasyonun ilk saptandığı tarihten geriye dönük 3 yıllık süreci, kontrol grubunda ise çalışmaya dahil edildikleri son başvuru anından önceki 3 yıllık izlem dönemini kapsayacak şekilde retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların toplam diyabet süreleri yıl bazında belgelenmiştir. Diyabetin akut metabolik komplikasyon öyküleri; hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) ve laktik asidoz varlığına göre taranmıştır. Bu komplikasyonlar hem münferit değişkenler olarak hem de tamamını kapsayan "akut komplikasyon öyküsü" üst değişkeni altında birleştirilerek dikotomize edilmiştir. Kronik komplikasyonlar; mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilmiştir. Mikrovasküler komplikasyonlar kapsamında diyabetik retinopati ve nöropati; makrovasküler komplikasyonlar kapsamında ise koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler olay (SVO) "var" veya "yok" şeklinde ikili kategorik değişkenler olarak kayıt altına alınmıştır. Hastaların anti-diyabetik tedavi rejimleri, kullanılan ilaç sınıfları bazında ayrıntılı olarak dökümante edilmiştir. Tedavi protokolleri; metformin, pioglitazon, SGLT2i, DPP4i, sülfonilüreler, akarboz ve GLP1RA kullanımı açısından "kullanıyor" veya "kullanmıyor" şeklinde kodlanmıştır. Sabit doz kombinasyon (kombine) preparat kullanan hastaların tedavileri, bileşenleri olan münferit ilaç gruplarına ayrıştırılarak analize dahil edilmiştir (122). İnsülin tedavisi alan

olguların rejimleri ise bazal insülin ve bolus insülin kullanımı yönünden ayrı ayrı kategorize edilerek kayıt altına alınmıştır.

Kardiyometabolik Komorbiditelerin Tanımlanması: Çalışmaya dahil edilen hastaların kardiyovasküler ve metabolik ek hastalık yükleri verileri; diyabetik nefropati grubunda komplikasyonun ilk saptandığı tarihten geriye dönük 3 yıllık süreci, kontrol grubunda ise çalışmaya dahil edildikleri son başvuru anından önceki 3 yıllık izlem dönemini kapsayacak şekilde retrospektif olarak incelenmiştir. Hipertansiyon varlığı, hastaların tıbbi kayıtlarındaki tanı öyküsü, başvuru anındaki kan basıncı değerleri veya aktif antihipertansif ilaç kullanımı esas alınarak tanımlanmış ve tanı süreleri yıl bazında kaydedilmiştir. Antihipertansif tedavi rejimleri; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler, beta blokerler ve alfa blokerler kullanımı açısından "kullanıyor" veya "kullanmıyor" şeklinde dikotomize edilmiştir. Diyabetik dislipidemi varlığı; hastaların geçmiş tıbbi öyküsü, laboratuvar kayıtları veya aktif lipid düşürücü tedavi kullanımı üzerinden belirlenmiş olup, dislipidemi tanı süreleri yıl bazında dokümante edilmiştir. Dislipidemi yönetiminde kullanılan farmakolojik ajanlar; statinler, ezetimib ve fibratlar kullanım bazında ayrı ayrı kategorize edilerek analizlere dahil edilmiştir (122). Ek olarak, hastaların klinik kayıtlarında mevcut olan kronik kalp yetmezliği öyküsü ile radyolojik (ultrasonografi veya diğer görüntüleme yöntemleri ile raporlanmış) hepatosteatoz varlığı "var" veya "yok" şeklinde ikili kategorik değişkenler olarak kayıt altına alınmıştır.

Değişkenlik İndekslerinin Hesaplanması: Araştırma kapsamında hastaların son 3 yıllık izlem dönemine ait glisemi ve lipid profilleri retrospektif olarak taranmıştır. Bu süreçte her hasta için kronolojik olarak kaydedilen HbA1c, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve non-HDL kolesterol ölçümleri analizlerin temelini oluşturmuştur. Bu veriler ile aşağıdaki hesaplar gerçekleştirilmiştir (Tablo 3.1):

- Aritmetik Ortalama: İzlem süresi boyunca elde edilen tüm ölçümlerin aritmetik ortalaması hesaplanarak; HbA1c, LDL, HDL ve non-HDL ortalamaları hesaplanmıştır.
- Standart Sapma (SD): Her bir parametrenin (HbA1c, LDL, HDL, non-HDL) kendi ortalaması etrafındaki dağılım genişliğini belirlemek amacıyla hesaplanmıştır.
- Varyasyon Katsayısı (CV): Standart sapmanın ortalamaya olan oranını yüzde bazında ifade etmek ve ölçüm biriminden bağımsız bir kıyaslama yapabilmek için hesaplanmıştır (123,124)
- Ortalamadan bağımsız değişkenlik- variability independent of mean (VIM): Standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) gibi geleneksel indekslerin, ortalama değerler ile yüksek korelasyon gösterme riskinden ötürü, bu matematiksel bağımlılığı ortadan kaldırmak amacıyla, ortalama değerden bağımsız değişkenlik (Variability Independent of Mean - VIM) indeksi hesaplanmıştır (123,124).VIM hesaplama süreci üç aşamada gerçekleştirilmiştir: 1) Parametrik Katsayının (k) Belirlenmesi: Her bir laboratuvar parametresi (HbA1c, LDL, HDL, non-HDL) için popülasyona özgü bir "güç katsayısı" (k) hesaplanması için standart sapma (SD) ile ortalama (mean) arasındaki ilişki için doğrusal olmayan bir regresyon modeli oluşturulup, bu model üzerinden elde edilen k katsayısı saptanmıştır.
- 2) Saptanan k katsayısı kullanılarak, her hastanın kendi standart sapma değeri, kendi ortalama değerinin kuvvetine oranlanmış ve ham VIM değeri elde edilmiştir.
- 3) Ham VIM değerleri, matematiksel olarak oldukça küçük birimlere sahip olduğundan, veriyi orijinal birimine yaklaştırmak amacıyla, tüm popülasyonun ortalamasının k kuvveti ile çarpılarak ölçeklendirilmiştir.
- *HbA1c Değişkenlik Skoru (HVS)*: Glisemik seyrindeki dalgalanma sıklığını klinik bir perspektifle tanımlamak amacıyla, her bir hastaya ait ardışık iki HbA1c ölçümü arasındaki mutlak farklar

%0,5 üzerinde her bir durum "yüksek değişkenlik" olarak tanımlanarak, her hasta için bu yüksek değişkenlik olayların sayısı, toplam ölçüm aralığı sayısına oranlanarak "yüzde (%) HVS" elde edilmiştir (125).

Tablo 3.1. Değişkenlik indekslerine ait hesaplama formülleri

Standart Sapma (SD)	$SD = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$ x_i: Ölçüm değerleri (sıra ile) $\bar{x}$: Ölçümlerin ortalaması n: Toplam ölçüm sayısı
Varyasyon Katsayısı (CV)	$CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100$ *SD:* Standart Sapma $\bar{x}$: Ölçümlerin ortalaması
Ortalamadan Bağımsız Değişkenlik Variability Independent of Mean (VIM)	$SD = a \times Mean^k$ $VIM = SD/Mean^k$ $VIM_{scaled} = VIM \times \bar{X}^k$ *SD:* Standart Sapma $\bar{x}$: Ölçümlerin ortalaması

3.3. Klinik Sonuç Değişkeninin Tanımlanması

Çalışmanın birincil sonuç değişkeni olan diyabetik nefropati durumu; idrar albümin/kreatinin oranının (UACR) >30 mg/gün olması veya CKD-EPI formüllerine göre hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının (GFR) <60 mL/dk/1,73 m² olması kriterlerinden en az birinin karşılanması durumuna göre belirlenmiştir. Bu değişken dikotomize edilerek ana grup belirteci olarak kullanılmıştır (126,127).

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma

uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde; kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile, sürekli değişkenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) ile sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi veya Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin analizinde, iki grup arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Diyabetik nefropati gelişimini öngören bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon modelleri kurulmuştur. Regresyon analizleri öncesinde, bağımsız değişkenler arasındaki olası çoklu bağlantı (multicollinearity) sorunu, varyans inflasyon faktörü (VIF), tolerans değerleri ve korelasyon matrisleri üzerinden titizlikle kontrol edilmiştir. Analiz süreci hiyerarşik olarak şu aşamalarda gerçekleştirilmiştir:

- Tek Değişkenli (Univariate) ve İki Değişkenli (Bivariate) Analizler: Glisemik ve lipemik varyabilite indekslerinin (VIM, CV, HVS), ilgili parametrelerin ortalama değerlerinden bağımsız etkisini değerlendirmek amacıyla, her bir varyabilite skoru kendi ortalama değeriyle birlikte "bivariate" modellerde test edilmiştir.
- Çok Değişkenli (Multivariable) Analizler: Tek değişkenli veya iki değişkenli modellerde $p < 0,10$ değerine sahip olan değişkenler ile istatistiksel anlamlılık göstermese dahi klinik olarak nefropati gelişimiyle ilişkili olduğu literatür bilgisiyle desteklenen (yaş, DM süresi vb.) parametreler, nihai "multivariable" lojistik regresyon modellerine dahil edilmiştir.

Analizlerde "Enter" yöntemi kullanılarak değişkenlerin nefropati üzerindeki göreceli riskleri Odds Oranı (OR) ve %95 Güven Aralığı (GA) ile raporlanmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Demografik ve Sosyoekonomik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen toplam 185 hastanın 93'ü (%50,3) diyabetik nefropati saptanan olgu grubunu, 92'si (%49,7) ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. Grupların demografik ve sosyoekonomik verilerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Hastaların yaş ortancası olgu grubunda 60 (54-66) yıl iken, kontrol grubunda 55 (49-63) yıl olarak saptanmıştır. Olgu grubundaki hastaların kontrol grubuna göre ortanca 5 yıl daha yaşlı olduğu görülmüştür (p=0,014). Sosyoekonomik parametreler incelendiğinde, eğitim düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir (p=0,006). Olgu grubunda yükseköğretim mezunu oranı (%7,5), kontrol grubuna (%22,9) kıyasla belirgin şekilde daha düşük saptanmıştır. Benzer şekilde, gelir düzeyi açısından yapılan değerlendirmede; olgu grubunda asgari ücret altı gelire sahip olanların oranı %15,1 (n=14) iken, kontrol grubunda bu oran %2,2 (n=2) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlıdır (p=0,001). Hastaların cinsiyet dağılımı (p=0,53), medeni durumları (p=0,16) ve mesleki dağılımları (p=0,123) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

4.2. Yaşam Tarzı ve Antropometrik Verilerin Karşılaştırılması

Grupların yaşam tarzı alışkanlıkları ve antropometrik ölçümleri açısından yapılan karşılaştırmalı analiz sonuçları Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Hastaların sigara ve alkol kullanım öyküleri incelendiğinde; olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,608 ve p=0,799). Antropometrik değerlendirme kapsamında VKİ değerleri incelendiğinde; olgu grubunun ortancası 32,3 kg/m² (28,7-35,9), kontrol grubunun ise 32,1 kg/m² (29,0-34,5) olup gruplar benzer dağılım göstermektedir (p=0,709). VKİ sınıflamasına göre yapılan kategorik değerlendirmede de gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,286).

Tablo 4.1. Grupların Demografik ve Sosyoekonomik Özelliklerine Göre Dağılımı

		Kontrol (n=92)	Olgu (n=93)	P değeri
Yaş		55 (49-63)	60 (54-66)	0,014
Cinsiyet	Erkek	39 (42,4)	39 (41,9)	
	Kadın	53 (57,6)	54 (58,1)	0,53
Eğitim düzeyi	Ortaokul ve altı	5 (5,4)	12 (12,9)	
	Lise	66 (71,7)	74 (79,6)	
	Yükseköğretim	21 (22,9)	7 (7,5)	0,006
Medeni hal	Evli	86 (93,5)	82 (88,2)	
	Bekar	6 (6,5)	11 (11,8)	0,16
Meslek	Öğrenci	1 (1,1)	0 (0)	
	Maaşlı çalışan	27 (29,3)	15 (16,1)	
	Serbest çalışan	12 (13)	9 (9,7)	
	Emekli	11 (12)	15 (16,1)	
	Çalışmayan	41 (44,6)	54 (58,1)	0,123
Gelir düzeyi	Asgari ücret altı	2 (2,2)	14 (15,1)	
	Asgari ücret üzeri	68 (73,9)	65 (69,9)	
	İki asgari ücret üzeri	18 (19,6)	13 (13,9)	
	Dört asgari ücret üzeri	4 (4,3)	1 (1,1)	0,009

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) veya sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.2. Grupların Yaşam Tarzı ve Antropometrik Verilerinin Karşılaştırılması

		Kontrol (n=92)	Olgu (n=93)	P değeri
Sigara öyküsü	Hiç kullanmamış	35 (38)	42 (45,2)	
	Geçmiş kullanım	17 (18,5)	16 (17,2)	
	Aktif kullanım	40 (43,5)	35 (37,6)	0,608
Alkol öyküsü	Hiç kullanmamış	81 (88)	84 (90,3)	
	Geçmiş kullanım	6 (6,5)	4 (4,3)	
	Aktif kullanım	5 (5,5)	5 (5,4)	0,799
VKİ (kg/m^2)		32,1 (29,0-34,5)	32,3 (28,7-35,9)	0,709
	Normal	3 (3,3)	3 (3,2)	
	Fazla kilolu	28 (30,4)	31 (33,3)	
	Sınıf 1 obez	42 (45,7)	29 (31,2)	
	Sınıf 2 obez	13 (14,1)	21 (22,6)	
	Morbid obez	6 (6,5)	9 (9,7)	0,286
Bel-boy oranı		0,61 (0,56-0,65)	0,61 (0,55-0,67)	0,554
	<0,5	4 (4,3)	5 (5,4)	
	0,5-0,6	37 (40,2)	35 (37,6)	
	0,6-0,7	40 (43,5)	40 (43)	
	>0,7	11 (12)	13 (14)	0,955
Fiziksel aktivite	Düzenli egzersiz yok	71 (77,2)	78 (83,9)	
	Düzenli egzersiz var	21 (22,8)	15 (16,1)	0,25
Diyet uyumu	Diyet uyumu yok	10 (10,9)	18 (19,4)	
	Diyet uyumu kısmi	66 (71,7)	65 (69,8)	
	Diyet uyumu tam	16 (17,4)	10 (10,8)	0,159

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) veya sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.VKİ (Vücut kitle indeksi)

Santral obezite göstergesi olan bel-boy oranı değerleri (p=0,554) ve bu oranlara göre belirlenen risk kategorileri (p=0,955) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yaşam tarzı disiplini açısından hastaların fiziksel aktivite düzeyleri (p=0,25) ve tıbbi beslenme tedavisine (diyet) uyum oranları (p=0,159) değerlendirildiğinde, olgu ve kontrol gruplarının benzer özelliklere sahip olduğu görülmüştür.

4.3. Diyabete İlişkin Klinik Verilerin Karşılaştırılması

Grupların diyabetik klinik seyirleri ve kronik komplikasyon öyküleri açısından yapılan karşılaştırmalı analiz sonuçları Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Olgu grubundaki hastaların diyabet süreleri ortancası 14 yıl (10-17) iken, kontrol grubunda bu süre 10 yıl (5-15) olarak saptanmıştır. Olgu grubunda diyabet süresinin kontrol grubuna göre medyan 4 yıl daha uzun olduğu saptanmıştır (p=0,006). Diyabetik nefropati haricinde hastaların mikrovasküler komplikasyon görülme oranı olgu grubunda %77,4 (n=72) olup, kontrol grubuna (%50, n=46) kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,0001). Mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati (p=0,012) ve nöropati (p=0,0001) sıklığının olgu grubunda belirgin şekilde daha fazla olduğu izlenmiştir.

Makrovasküler komplikasyonlar açısından yapılan değerlendirmede ise; olgu grubunda komplikasyon varlığı %37,6 (n=35) iken kontrol grubunda bu oran %17,4 (n=16) olarak bulunmuş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,002). Bu farkın temel olarak koroner arter hastalığı (KAH) görülme sıklığındaki artıştan (p=0,001) kaynaklandığı; periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler olay (SVO) dağılımının ise gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür (p>0,05).

Diyabetin akut metabolik komplikasyon öyküsü (DKA, hipoglisemi vb.) incelendiğinde; olgu grubunda %18,3 (n=17), kontrol grubunda ise %10,9 (n=10) oranında izlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,153).

Tablo 4.3. Grupların Diyabet İlişkili Klinik Bulgularının Dağılımı

		Kontrol (n=92)	Olgu (n=93)	P değeri
Diyabet süresi		10 (5-15)	14 (10-17)	0,006
Akut komplikasyonlar		10 (10,9)	17 (18,3)	0,153
	DKA	1 (1,1)	1 (1,1)	0,99
	HHD	0 (0)	0 (0)	-
	Hipoglisemi	10 (10,9)	16 (17,2)	0,21
	Laktik asidoz	0 (0)	0 (0)	-
Mikrovasküler komplikasyonlar		46 (50)	72 (77,4)	0,0001
	Retinopati	12 (13)	26 (28)	0,012
	Nöropati	42 (45,7)	66 (71)	0,0001
Makrovasküler komplikasyonlar		16 (17,4)	35 (37,6)	0,002
	KAH	9 (9,8)	27 (29)	0,001
	PAH	1 (1,1)	2 (2,2)	0,567
	SVO	6 (6,5)	6 (6,5)	0,985

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) veya sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum, KAH: Koroner arter hastalığı, PAH: Periferik arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay.

Hastaların anti-diyabetik tedavi rejimlerinin gruplar arasındaki dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur. Grupların oral anti-diyabetik (OAD) ilaç kullanım tercihleri incelendiğinde; metformin kullanım oranının kontrol grubunda (%92,4), olgu grubuna (%80,6) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,019). Benzer şekilde, pioglitazon kullanım sıklığı kontrol grubunda %18,5 (n=17) iken olgu grubunda %4,3 (n=4) olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,002).

Diğer OAD gruplarından SGLT2 inhibitörü, DPP4 inhibitörü, sülfonilüre ve akarboz ile GLP1 reseptör agonistlerinin kullanım oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.4. Grupların Anti-diyabetik Tedavi Protokollerine Göre Dağılımı

	Kontrol (n=92)	Olgu (n=93)	P değeri
Metformin	85 (92,4)	75 (80,6)	0,019
Akarboz	1 (1,1)	1 (1,1)	0,994
Sülfonilüre	10 (10,9)	8 (8,6)	0,603
Pioglitazon	17 (18,5)	4 (4,3)	0,002
DPP4i	44 (47,8)	53 (57)	0,212
SGLT2i	53 (57,6)	55 (59,1)	0,833
GLP1RA	7 (7,6)	5 (5,4)	0,538
Bazal insulin	30 (32,6)	58 (62,4)	0,0001
Bolus insulin	15 (16,3)	35 (37,6)	0,001

Veriler sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. DPP4i: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, SGLT2i: Sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörü, GLP1RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti.

İnsülin tedavi rejimleri değerlendirildiğinde ise her iki insülin tipi için de olgu grubunda anlamlı bir kullanım artışı dikkati çekmektedir. Bazal insülin kullanım oranı olgu grubunda %62,4 (n=58) olup, kontrol grubuna (%32,6, n=30) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Bolus insülin kullanımı açısından yapılan karşılaştırmada da benzer şekilde olgu grubundaki kullanım oranının (%37,6), kontrol grubuna (%16,3) göre belirgin düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,001).

4.4. Kardiyometabolik Komorbiditelerin ve Tedavi Protokollerinin Karşılaştırılması

Grupların kardiyovasküler ve metabolik ek hastalık yükleri ile bu hastalıklara yönelik tedavi protokolleri Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Grupların Kardiyometabolik Komorbidite ve Tedavi Protokollerine Göre Dağılımı

		Kontrol (n=92)	Olgu (n=93)	P değeri
Hipertansiyon		60 (65,2)	81 (87,1)	0,0001
	Hastalık süresi	6 (4-9)	9 (6-15)	0,003
	ACEİ	25 (27,2)	40 (43)	0,024
	ARB	23 (25)	29 (31,2)	0,35
	RAS blokerleri (tümü)	48 (52,2)	69 (74,2)	0,002
	KKB	20 (21,7)	36 (38,7)	0,012
	Diüretik	27 (29,3)	40 (43)	0,06
	BB	18 (19,6)	20 (21,5)	0,44
	AB	2 (2,2)	7 (7,5)	0,09
Dislipidemi		55 (59,8)	69 (74,2)	0,04
	Hastalık süresi	4 (2-7)	6 (4-10)	0,006
	Statin	51 (55,4)	66 (71)	0,028
	Ezetimib	1 (1,1)	1 (1,1)	0,994
	Fibrat	9 (9,8)	9 (9,7)	0,981
Kalp yetmezliği		3 (3,3)	4 (4,3)	0,711
Hepatosteatoz		46 (50)	54 (58,1)	0,271

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) veya sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, RAS: Renin-anjiyotensin sistemi, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, BB: Beta bloker, AB: Alfa bloker.

Hipertansiyon (HT) prevalansı incelendiğinde; olgu grubunda %87,1 (n=81) olan HT sıklığının, kontrol grubuna (%65,2, n=60) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,0001). HT tanı süresi olgu grubunda 9 yıl (6-15) iken kontrol grubunda 6 yıl (4-9) olarak saptanmış olup, olgu grubunda medyan 3 yıl fazla saptanmıştır (p=0,003).

Antihipertansif tedavi rejimleri değerlendirildiğinde; olgu grubunda ACE inhibitörü (%43,0 vs %27,2; p=0,024), kalsiyum kanal blokeri (%38,7 vs %21,7; p=0,012) ve genel olarak tüm RAS blokerleri (%74,2 vs %52,2; p=0,002) kullanım oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer antihipertansif gruplardan ARB, diüretik, beta bloker ve alfa bloker kullanım sıklıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Metabolik komorbiditelerden dislipidemi görülme sıklığı olgu grubunda %74,2 (n=69) olup, kontrol grubuna (%59,8, n=55) kıyasla anlamlı derecede yüksektir (p=0,040). Benzer şekilde, dislipidemi tanı süresi (6 yıl vs 4 yıl; p=0,006) ve statin kullanım oranları (%71,0 vs %55,4; p=0,028) olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır.

Kalp yetmezliği öyküsü ve hepatosteatoz varlığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0,05).

4.5. Grupların Glisemik ve Lipid Değişkenlik İndekslerinin Karşılaştırılması

Grupların izlem süresi boyunca kaydedilen glisemik ve lipemik parametrelerine ait ortalama değerler ile bu parametrelerden türetilen değişkenlik indekslerinin (SD, CV, VIM ve HVS) karşılaştırmalı analizi Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Grupların değişkenlik indekslerine göre dağılımı

		Kontrol (n=92)	Olgu (n=93)	P değeri
A1c değişkenliği	Ortalama (%)	7,41 (6,81-7,8)	8,39 (7,63-9,5)	0,0001
	SD (%)	0,52 (0,42-0,71)	0,97 (0,71-1,23)	0,0001
	CV (%)	6,99 (6,15-9,28)	10,42 (8,51-13,53)	0,0001
	VIM	0,66 (0,57-0,83)	0,76 (0,63-0,94)	0,006
	HVS (%)	60 (40-60)	80 (60-80)	0,0001
LDL değişkenliği	Ortalama (mg/dL)	123 (109-138)	136 (118-154)	0,001
	SD (mg/dL)	19 (15-26)	23 (17-31)	0,004
	CV (%)	15,9 (12,9-20,2)	18,1 (13,6-22,7)	0,097
	VIM	20,7 (16,1-25,9)	23,0 (17,1-29,5)	0,039
HDL değişkenliği	Ortalama (mg/dL)	46,6 (44,3-49,0)	46,6 (44,1-49,6)	0,593
	SD (mg/dL)	6,1 (4,6-7,4)	6,8 (5,0-8,6)	0,015
	CV (%)	13,2 (10,2-15,8)	14,5 (11,2-18,4)	0,013
	VIM	6,0 (4,8-7,5)	6,8 (5,5-8,2)	0,019
Non-HDL değişkenliği	Ortalama (mg/dL)	161,7 (146,6-179,5)	179,3 (155,8-200,8)	0,001
	SD (mg/dL)	22,5 (17,4-28,1)	27,7 (21,3-32,3)	0,0001
	CV (%)	13,8 (10,6-17,4)	15,3 (11,5-19,0)	0,059
	VIM	23,5 (18,3-28,9)	26,5 (20,7-32,4)	0,015

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SD: Standart sapma, CV: Varyasyon katsayısı, VIM: Ortalama değerden bağımsız değişkenlik (Variability Independent of Mean), HVS: HbA1c değişkenlik skoru.

Hastaların glisemik seyirleri incelendiğinde hem ortalama HbA1c düzeylerinin hem de tüm glisemik varyabilite indekslerinin (standart sapma, varyasyon katsayısı ve VIM) olgu grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Klinik bir instabilite göstergesi olarak hesaplanan HbA1c değişkenlik skoru (HVS) değerlerinin de olgu grubunda belirgin şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Lipid profili ve değişkenliği açısından yapılan değerlendirmede; olgu grubunda ortalama LDL ve non-HDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak LDL değişkenliğine ait CV açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiş, VIM değerleri için sınırda anlamlılık izlenmiştir. Buna karşın, HDL kolesterolün değişkenliğini ifade eden SD, CV ve VIM indekslerinin tamamının olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Non-HDL kolesterolün hem ortalama

değerleri hem de CV hariç tüm değişkenlik parametreleri olgu grubunda kontrol grubuna göre belirgin artış göstermiştir.

4.6. Diyabetik Nefropati ile Glisemik ve Lipid Değişkenliği: Tek ve İki Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri

Diyabetik nefropati varlığı ile ilişkili potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.7'de sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre, incelenen tüm glisemik parametrelerin diyabetik nefropati riski ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Hem ortalama HbA1c düzeyinin hem de glisemik değişkenliği yansıtan tüm indekslerin (SD, CV, VIM ve HVS) artışı, nefropati ile belirgin bir ilişkiye sahiptir. Lipid profili ve değişkenliği değerlendirildiğinde; ortalama LDL ve non-HDL kolesterol düzeylerindeki artışın nefropati ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu parametrelere ait varyabilite indeksleri (SD, CV, VIM) incelendiğinde; LDL ve non-HDL kolesteroldeki dalgalanma miktarındaki artışın da riski anlamlı düzeyde yükselttiği belirlenmiştir. HDL kolesterol parametrelerinde ise ortalama düzeylerin anlamlı bir ilişkisi olmadığı; buna karşın HDL değişkenliğini temsil eden tüm indekslerin (SD, CV ve VIM), HDL ortalamasının aksine nefropati ile ilişkili faktörler olduğu saptanmıştır.

Glisemik ve lipid değişkenlik indekslerinin, kendi ortalama değerlerinden bağımsız olarak diyabetik nefropati ile olan ilişkilerini değerlendirmek amacıyla kurulan iki değişkenli lojistik regresyon modelleri Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Analiz sonuçlarına göre, HbA1c SD, CV ve VIM indekslerinin, ortalama HbA1c düzeyinden bağımsız olarak diyabetik nefropati varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna karşın HbA1c değişkenlik skorunun (HVS), ortalama HbA1c düzeyi ile aynı modele girdiğinde nefropati ile olan anlamlı ilişkisini yitirdiği görülmüştür.

Tablo 4.7. Glisemik ve Lipid Değişkenliği: Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri

		Düzeltilmemiş OO	P değeri
A1c değişkenliği	Ortalama (%)	3,02 (2,04-4,46)	0,0001
	SD (%)	24,73 (8,04-75,99)	0,0001
	CV (%)	1,28 (1,16-1,42)	0,0001
	VIM	4,24 (1,4-12,86)	0,011
	HVS (%)	1,032 (1,018-1,046)	0,0001
LDL değişkenliği	Ortalama (mg/dL)	1,022 (1,008-1,036)	0,002
	SD (mg/dL)	1,06 (1,022-1,1)	0,002
	CV (%)	1,05 (1,004-1,099)	0,034
	VIM	1,047 (1,009-1,086)	0,014
HDL değişkenliği	Ortalama (mg/dL)	1,031 (0,95-1,117)	0,465
	SD (mg/dL)	1,19 (1,05-1,35)	0,007
	CV (%)	1,099 (1,029-1,174)	0,005
	VIM	1,225 (1,058-1,42)	0,007
Non-HDL değişkenliği	Ortalama (mg/dL)	1,019 (1,008-1,03)	0,001
	SD (mg/dL)	1,063 (1,027-1,099)	0,0001
	CV (%)	1,062 (1,007-1,12)	0,027
	VIM	1,045 (1,012-1,08)	0,008

Veriler Düzeltilmemiş Olasılık Oranı (OO) ve %95 Güven Aralığı (GA) olarak sunulmuştur. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SD: Standart sapma, CV: Varyasyon katsayısı, VIM: Ortalama değerden bağımsız değişkenlik (Variability Independent of Mean), HVS: HbA1c değişkenlik skoru.

Lipid parametreleri açısından yapılan değerlendirmede; LDL kolesterol ve non-HDL kolesterol değişkenlik indekslerinin (SD, CV ve VIM), kendi ortalama düzeylerinden bağımsız olarak nefropati varlığı ile anlamlı düzeyde ilişkili oldukları belirlenmiştir. Benzer şekilde, HDL kolesterol değişkenliği (VIM) ile ortalama HDL düzeyinin birlikte yer aldığı modelde de HDL değişkenliğinin nefropati ile olan anlamlı ilişkisinin devam ettiği izlenmiştir. Bu bulgular, incelenen parametrelerdeki değişkenlik artışının, mutlak yükten (ortalama değer) bağımsız olarak nefropati varlığıyla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.8. Glisemik ve lipid değişkenliği: İki değişkenli lojistik regresyon analizleri

		Düzeltilmiş OO	P değeri	Negelkerke R^2
A1c değişkenliği	SD (%)	5,75 (1,5-21,9)	0,01	
	Ortalama (%)	2,07 (1,3-3,28)	0,002	0,366
	CV (%)	1,15 (1,03-1,28)	0,008	
	Ortalama (%)	2,44 (1,63-3,66)	0,0001	0,368
	VIM	5,25 (1,53-17,9)	0,008	
	Ortalama (%)	3 (2,04-4,43)	0,0001	0,367
	HVS (%)	1,008 (0,99-1,025)	0,332	
	Ortalama (%)	2,72 (1,76-4,19)	0,0001	0,332
LDL değişkenliği	SD (mg/dL)	1,049 (1,011-1,09)	0,012	
	Ortalama (mg/dL)	1,018 (1,003-1,033)	0,017	0,114
	CV (%)	1,069 (1,019-1,121)	0,006	
	Ortalama (mg/dL)	1,027 (1,011-1,042)	0,001	0,122
	VIM	1,051 (1,013-1,091)	0,008	
	Ortalama (mg/dL)	1,024 (1,009-1,039)	0,002	0,119
HDL değişkenliği	SD (mg/dL)	1,226 (1,05-1,42)	0,007	
	Ortalama (mg/dL)	0,96 (0,87-1,06)	0,458	0,061
	CV (%)	1,1 (1,027-1,18)	0,007	
	Ortalama (mg/dL)	0,99 (0,91-1,084)	0,883	0,062
	VIM	1,226 (1,059-1,42)	0,007	
	Ortalama (mg/dL)	1,034 (0,951-1,123)	0,435	0,062
Non-HDL değişkenliği	SD (mg/dL)	1,052 (1,016-1,09)	0,004	
	Ortalama (mg/dL)	1,015 (1,004-1,027)	0,011	0,143
	CV (%)	1,088 (1,027-1,152)	0,004	
	Ortalama (mg/dL)	1,023 (1,011-1,035)	0,0001	0,143
	VIM	1,051 (1,015-1,087)	0,004	
	Ortalama (mg/dL)	1,021 (1,009-1,032)	0,001	0,142

Veriler Odds Oranı (OO) ve %95 Güven Aralığı (GA) olarak sunulmuştur. Nagelkerke R^2 değeri modelin nefropati varlığını açıklama gücünü temsil etmektedir. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SD: Standart sapma, CV: Varyasyon katsayısı, VIM: Ortalama değerden bağımsız değişkenlik (Variability Independent of Mean), HVS: HbA1c değişkenlik skoru.

4.7. Diyabetik Nefropati ile Glisemik ve Lipid Değişkenliği: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri

Tek ve iki değişkenli analizlerde diyabetik nefropati ile anlamlı ilişki sergileyen glisemik ve lipid değişkenlik parametrelerinin, birbirlerinden bağımsız ilişkilerini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon modelleri Tablo 4.9.'da sunulmuştur. Bu modellerde, glisemik değişkenliğin (HbA1c VIM) lipid değişkenliğinden (LDL, HDL ve non-HDL VIM) bağımsız bir ilişkiye sahip olup olmadığı test edilmiştir.

Tablo 4.9. Lipid Değişkenliği: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri

		Düzeltilmiş OO	P değeri	Negelkerke R^2
LDL değişkenliği	HbA1c ortalama (%)	2,95 (1,99-4,38)	0,0001	
	HbA1c VIM	4,91 (1,4-17,2)	0,013	
	LDL VIM	1,01 (0,96-1,05)	0,651	0,368
HDL değişkenliği	HbA1c ortalama (%)	2,87 (1,95-4,24)	0,0001	
	HbA1c VIM	4,96 (1,42-17,3)	0,012	
	HDL VIM	1,12 (0,94-1,34)	0,184	0,377
Non-HDL değişkenliği	HbA1c ortalama (%)	2,92 (1,98-4,32)	0,0001	
	HbA1c VIM	4,9 (1,42-16,85)	0,012	
	Non-HDL VIM	1,017 (0,97-1,05)	0,406	0,371

Veriler Odds Oranı (OO) ve %95 Güven Aralığı (GA) olarak sunulmuştur. Nagelkerke R^2 değeri modelin nefropati varlığını açıklama gücünü temsil etmektedir. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SD: Standart sapma, CV: Varyasyon katsayısı, VIM: Ortalama değerden bağımsız değişkenlik (Variability Independent of Mean), HVS: HbA1c değişkenlik skoru.

LDL değişkenliğinin dahil edildiği ilk modelde; HbA1c ortalama düzeyi (OO: 2,95; %95 GA: 1,99-4,38; $p<0,001$) ve HbA1c VIM değerleri (OO: 4,91; %95 GA: 1,40-17,20; $p=0,013$) nefropati varlığı ile bağımsız olarak ilişkili bulunurken, LDL kolesterol değişkenliğinin (VIM) bu modelde anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır ($p=0,651$).

HDL kolesterol değişkenliğinin incelendiği ikinci modelde de benzer şekilde; glisemik parametreler (ortalama HbA1c ve HbA1c VIM) nefropati ile anlamlı düzeyde ilişkili kalmaya devam ederken (sırasıyla p<0,001 ve p=0,012), HDL değişkenliğinin (VIM) nefropati ile bağımsız bir ilişkisi saptanmamıştır (p=0,184).

Son olarak non-HDL kolesterol değişkenliğinin test edildiği modelde; ortalama HbA1c (p<0,001) ve HbA1c VIM (p=0,012) parametreleri nefropati ile anlamlı ilişkisini korumuş, non-HDL değişkenliği (VIM) ise nefropati ile bağımsız bir ilişki sergilememiştir (p=0,406).

Diyabetik nefropati varlığı ile bağımsız ilişki sergileyen parametreleri belirlemek amacıyla kurulan nihai çok değişkenli lojistik regresyon modeli Tablo 4.10'da sunulmuştur. Model oluşturulurken, istatistiksel ve klinik metodoloji kuralları gereği; tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan ancak birbiriyle yüksek korelasyon sergileyen veya klinik olarak benzer ifadelere sahip parametrelerden daha yüksek ilişkiye sahip olanlar tercih edilmiştir. Ayrıca, lipid değişkenliği parametreleri, glisemik yük ve değişkenlik ile aynı modele girdiklerinde nefropati varlığı ile bağımsız bir ilişki sergilememeleri nedeniyle nihai modele alınmamıştır.

Nihai model sonuçlarına göre; hem ortalama HbA1c düzeyinin (OO: 2,920; %95 GA: 1,972-4,324; p<0,001) hem de glisemik değişkenlik indeksi olan HbA1c VIM'in (OO: 5,138; %95 GA: 1,455-18,144; p=0,011), diyabet süresinden, hipertansiyon, KAH ve dislipidemi varlığından bağımsız olarak nefropati varlığı ile en güçlü ilişkiyi sergileyen faktörler olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.10. Diyabetik Nefropati ile İlişkili Bağımsız Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	Düzeltilmemiş OO	P değeri	Negelkerke R^2	Düzeltilmiş OO	P değeri	Negelkerke R^2
DM süresi (yıl)	1,05 (1,003-1,10)	0,038		1,04 (0,98-1,1)	0,129	
KAH (var)	2,65 (1,12-6,23)	0,025		2,63 (0,99-6,92)	0,051	
HT (var)	2,78 (1,21-6,36)	0,015		2,35 (0,99-5,61)	0,053	
DL (var)	1,16 (0,56-2,39)	0,675	0,167	-	-	-
HbA1c ort. (%)	-	-	-	2,85 (1,91-4,24)	0,0001	
HbA1c VIM	-	-	-	5,21 (1,39-19,49)	0,014	0,435

Veriler Olasılık Oranı (OO) ve %95 Güven Aralığı (GA) olarak sunulmuştur. Nagelkerke R^2 değeri modelin nefropati varlığını açıklama gücünü temsil etmektedir. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, DL: Dislipidemi, ort: ortalama, VIM: Ortalama değerden bağımsız değişkenlik (Variability Independent of Mean).

5. TARTIŞMA

Diyabetik nefropati, Diabetes Mellitus'un en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, bu tablonun gelişimini etkileyen faktörlerin doğru tanımlanması klinik takip ve tedavi başarısında kritik bir öneme sahiptir. Glisemik (HbA1c) ve lipid (LDL, HDL, non-HDL) düzeylerindeki değişkenliğin diyabetik nefropati varlığı ile olan ilişkisini, ortalama değerlerden bağımsız değişkenlik (VIM) indeksi kullanarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada; glisemik değişkenliğin, ortalama HbA1c ve diğer karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak nefropati varlığı ile güçlü ve bağımsız bir ilişki sergilediği görülmüştür. Lipid parametrelerine (LDL, HDL, non-HDL) ait değişkenlik indeksleri tek ve iki değişkenli analizlerde nefropati ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunsa da glisemik değişkenlik (HbA1c VIM) parametresinin dahil edildiği çok değişkenli modellerde bu ilişkilerin anlamlılığını yitirdiği ve glisemik instabilitenin lipid dalgalanmaları üzerinde baskın bir etki sergilediği izlenmiştir.

Diabetes Mellitus'un kronik takibinde altın standart olan HbA1c, glisemik yükün ortalama düzeyini yansıtsa da bu yükün zaman içerisindeki dalgalanmaları hakkında bilgi sunmamaktadır. HbA1c değişkenliği hakkındaki matematiksel hesaplar, temelde bu açığı kapatmak üzere, CGM gibi teknolojilerin yaygın kullanımından önce literatüre kazandırılmış kavramlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, vizitler arası HbA1c değişkenliğinin diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar, özellikle de nefropati varlığı ile olan ilişkisini inceleyen çok sayıda kanıt mevcuttur. Glisemik değişkenliğin nefropati ile olan bu ilişkisinin patofizyolojik temelinde; hastaların tedavi süreçlerinde yaşadığı eksiklik ve tedavi yetersizliklerinin yanı sıra, glukoz dalgalanmalarının indüklediği oksidatif stres, inflamatuar sitokin artışı ve "metabolik bellek" mekanizmaları da yer almaktadır. Sürekli seyreden hiperglisemiden ziyade, tekrarlayan glukoz pikleri ve dalgalanmalarının endotel hücrelerinde daha fazla hücresel hasara ve renal dokuda daha belirgin fibrozise yol açtığı öne sürülmektedir (130). DM nefropati ve glisemik değişkenlik arasındaki ilişkiyi ele ala ilk meta-analizlerden biri olan Cheng *ve ark.* (128) çalışmasında; T2DM olan

15000’den fazla hastayı içeren 5 çalışmanın verileri değerlendirilmiş olup, HbA1c SD değerindeki her bir birimlik artışın nefropati ilerlemesi ile 1.20 (1.12–1.28) kat, mikroalbuminüri ile ise 1.23 (1.08–1.39) kat düzeyinde anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Yazarlar, glisemik dalgalanmaların proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) düşüş ile mutlak HbA1c değerinden bağımsız bir ilişki sergilediğini vurgulamışlardır.

Daha yakın dönemde yayımlanan Qu *ve ark*. (129) meta-analizinde, 600.000’den fazla hastayı kapsayan 49 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir. Bu analizde, HbA1c değişkenlik indeksleri olan SD ve CV’nin yanı sıra HVS’nin de değerlendirildiği bir meta-analiz olarak fark yaratmaktadır. 36 çalışmada SD, 33 çalışmada CV ve 5 çalışmada HVS’nin değerlendirildiği bu meta-analizde, renal sonlanımlar açısından çelişkili sonuçlar, diyabetik nefropati ve özellikle albüminüri gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirirken kullanılan indeksin önemini metodolojik bir perspektifle ortaya koymaktadır. Böbrek yetmezliği açısından SD’nin değerlendirildiği 3 çalışmada meta-analizde yüksek heterojenisite saptanmış ve anlamlı ilişki saptanmamışken, CV için 32495 hastanın yer aldığı bir veri analizinde 1.26 (1.07-1.47) kat ilişki saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığına progresyon için her üç ölçümde de anlamlı ilişki saptanmışken, albuminüri açısından 21844 hastanın verisini içeren 5 çalışmanın analizinde SD 1.31 (1.12-1.53) kat ilişkili iken, 1824 hastanın verisini içeren 2 çalışmanın analizinde CV için anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmalarda saptanan hem çelişkili sonuçlar hem de yüksek heterojenite, mutlak glisemik yükten etkilenmeye açık yapısı nedeniyle SD ve CV’nin farklı hasta popülasyonlarında oldukça değişken sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir. Son olarak, Sartore *ve ark*. (96) tarafından 2023 yılında paylaşılan güncel meta-analiz verileri ise, HbA1c değişkenliğinin komplikasyonlarla olan ilişkisini pekiştirmektedir. 23 çalışmanın dahil edildiği bu kapsamlı güncellemede; HbA1c SD değerindeki artışın nefropati ile 1,54 (1,38–1,72) kat, CV değerindeki artışın ise 1,08 (1,04–1,12) kat oranında bir olasılık artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu meta-

analizde de, diğer iki meta-analizde olduğu gibi, sonuçlar arasında heterojenisite fazla saptanmış, sonuçların bundan etkilenebileceği ifade edilmiştir.

Her ne kadar literatürdeki meta-analiz sonuçlarında çeşitli çelişkiler de olsa bizim çalışmamızın bulguları, literatürdeki sonuçlarla metodolojik ve istatistiksel bir uyum içerisindedir. Çalışmamızda, ortalama değerden bağımsız bir indeks olan HbA1c VIM kullanılmış ve bu parametrenin diyabetik nefropati varlığı ile kuvvetli bir ilişki sergilediği saptanmıştır. Özellikle, ortalama HbA1c düzeyinin ve hastalık süresi gibi karıştırıcı faktörlerin kontrol edildiği çok değişkenli modelimizde, HbA1c VIM değerindeki artışın nefropati varlığı ile belirgin ilişkisi olduğu izlenmiştir. Verilerimiz, klinik pratikte sadece HbA1c ortalamasının hedeflenmesinin yeterli olmayabileceğini; glisemik stabilizasyonun yani düşük değişkenliğin, nefropati açısından en az mutlak glukoz regülasyonu kadar, hatta ondan bağımsız olarak dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde lipid değişkenliğinin diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile olan ilişkisini inceleyen geniş ölçekli kohort çalışmaları, özellikle LDL ve HDL kolesterol dalgalanmaları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Wan *ve ark.* (131) tarafından 45-84 yaş arasında 105.552 normal böbrek fonksiyonu olan T2DM hastanın medyan 66 aylık takibiyle gerçekleştirilen kapsamlı retrospektif kohort çalışmasında; SD ile ölçülen LDL ve toplam kolesterol/HDL değişkenliklerinin, diyabetik nefropati gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmış, trigliserit değişkenliği ile ise ilişki saptanamamıştır. LDL ve toplam kolesterol/HDL değişkenliği bir arada modellendiğinde ise prediktif etkinin azaldığı ve toplam kolesterol/HDL değişkenliğinin mikroalbüminüriyi tespit anlamında anlamsız olduğu da ayrıca saptanmıştır. Daha küçük bir örneklemle yürütülen Matsuoka-Uchiyama ve arkadaşlarının (132) çalışmasında ise 527 T2DM hastası değerlendirilmiş, ancak mikroalbuminüri sadece bir sekonder analiz olarak sadece 181 hasta üzerinde değerlendirilebilmiştir. Bu çalışmada temelde SD ile değerlendirilen postprandial trgliserid değişkenliğinin, mikroalbüminüri

varlığı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu, ancak modelin ortalama trigliserid ve bazal GFR ile normalize edildiğinde anlamlılığın azaldığı saptanmıştır; bu durum, lipid değişkenliğinin etkisinin örneklem büyüklüğüne ve modellemede etkisi bulunan diğer değişkenlerin değerlendirmeye dahil edilmesine göre farklılık gösterebileceğine işaret etmektedir. Çalışmamıza en yakın metodolojiye sahip olan ve ACCORD çalışmasının post-hoc analizi olan Hukportie *ve ark.* (133) çalışmasında, 5598 T2DM hastası nefropati açısından analiz edilmiş, karıştırıcı faktörlerin kontrolü sonrası düzeltilmiş VIM ile ölçülen HDL, trigliserit ve remnant kolesterol değişkenliğinin, en alt çeyreklikleri ile karşılaştırıldığında sırasıyla nefropati ile 1.57 (1.22-2.01), 1.50 (1.16-1.92), ve 1.40 (1.09-1.80) kat ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak, LDL değişkenliği ile nefropati arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu üç çalışmayı da içeren ve konuyla ilgili yayımlanan en güncel meta-analiz olan Karimi *ve ark.* (134) çalışmasında, toplam 175.000'den fazla hastayı kapsayan yedi çalışma standardize edilerek değerlendirilmiştir. Meta-analiz sonuçları; HDL, LDL ve TG değişkenliğinin diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile istatistiki ilişkisininin anlamlı bir düzeyde olduğunu doğrulamıştır.

Bizim çalışmamızın sonuçları, lipid değişkenliği ile nefropati varlığı arasında tek değişkenli modellerde saptanan anlamlı ilişki bakımından geniş literatürle uyumludur. Buna ek olarak, çalışmamızdaki veriler, iki değişkenli analizlerde lipid değişkenliğinin, lipid ortalamalarından bağımsız olarak diyabetik nefropati ile ilişkili bir faktör olduğunu da kanıtlamaktadır. Ancak, ortalama HbA1c ve bizzat HbA1c değişkenliği parametrelerinin modele dahil edildiği çok değişkenli analizlerde, lipid değişkenliğinin nefropati ile olan bağımsız ilişkisi ortadan kalkmıştır. Bu bulgu, literatürdeki büyük kohortlara kıyasla bizim çalışmamızdaki hasta sayısının daha sınırlı olmasına ve dolayısıyla lipidlerdeki nispeten daha zayıf olan bağımsız ilişkiyi saptamadaki istatistiksel güç sınırlılığına bağlı olabilir.

Bununla birlikte çalışmamız, lipidlerdeki değişkenliğin nefropati ile olan ilişkisinin, bizzat glisemik durum (ortalama HbA1c) ve glisemik değişkenlik (HbA1c VIM) tarafından domine edildiğini ortaya koymaktadır. Bu noktada, lipidlerin nefropati ile olan ilişkisinin "bağımsızlığı", literatürde sadece değişkenlik bazında değil, mutlak değerler bazında da tartışmalı bir konudur. Nitekim Wang *ve ark.* (135) tarafından 15 bin diyabetik hastada yürütülen güncel bir çalışmada; başlangıçta nefropati ile ilişkili saptanan LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin; HbA1c, kan basıncı ve VKİ gibi majör metabolik değişkenlerin modele eklendiği tam düzeltilmiş analizlerde bağımsız ilişkilerini tamamen yitirdiği (sırasıyla p=0,1 ve p=0,5) gösterilmiştir. Bu veriler ışığında, lipidlerin hem mutlak düzeylerinin hem de değişkenlik indekslerinin nefropati ile sergilediği ilişkinin, aslında glisemik instabilite ve genel metabolik yükün bir yansıması olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da HbA1c ortalama ve değişkenliği ile normalize edildiğinde lipid değişkenliğinin ikincil planda kalması, lipid dalgalanmalarının nefropati sürecindeki rolünün glisemik destabilizasyonun bir "türevi" veya "eşlikçisi" olabileceğini, ancak tek başına baskın bir belirteç olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları çeşitli kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. İlk olarak, çalışmanın tek merkezli bir tasarımda yürütülmüş olması ve nispeten sınırlı bir hasta popülasyonunu içermesi, bulgularımızın genel popülasyona genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Bu durum, özellikle çok değişkenli analizlerde lipid değişkenliği gibi etkisi daha sınırlı olabilecek parametrelerin bağımsız ilişkisini saptamada istatistiksel güç yetersizliğine yol açmış olabilir. Çalışmamızın tasarımı, neden-sonuç ilişkisine dair kesin bir yargıya varılmasına izin vermemektedir. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak belirli sayıda ardışık ölçümün bulunması şartı, sadece düzenli sağlık kontrolüne gelen ve tedavi uyumu daha yüksek olan hastaların analize dahil edilmesine yol açmış olabilir. Son olarak, her ne kadar minimum yıllık ölçüm sayısı standardize edilmiş olsa da, ölçümler arasındaki sürenin her hasta için tam olarak standardize olmaması ve ölçümler arası müdahalelerin dikkate

alınmaması, kısa ve uzun dönemli dalgalanmaların sonuçlar üzerindeki etkisinin farklılaşmasına neden olmuş olabilir. Buna karşın, çalışmanın en temel güçlü yanı, literatürdeki pek çok çalışmanın aksine glisemik ve lipid değişkenliği parametrelerini aynı modellerde birbiriyle doğrudan kıyaslayan ve birinin diğeri üzerindeki etkisini "yarıştıran" özgün bir metodolojiye sahip olmasıdır. Çalışmanın tek merkezli yürütülmüş olması, tüm laboratuvar ölçümlerinin ve klinik değerlendirmelerin aynı standart protokollerle gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu durum, farklı merkezlerden gelen verilerde görülebilecek ölçüm varyasyonlarını minimize etmiş ve veri kaybının en alt düzeyde tutulduğu, yüksek doğruluk payına sahip bir veri setinin oluşmasını sağlamıştır. Ayrıca, değişkenlik hesaplamalarında ortalama değerden bağımsız bir indeks olan VIM'in kullanılması, istatistiksel sonuçların glisemik ve lipid yükünden (ortalama değerlerden) arındırılarak daha saf bir şekilde sunulmasına imkân tanımıştır. Sonuç olarak, bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız, glisemik değişkenliğin lipid dalgalanmaları karşısındaki baskın ilişkisini göstermesi bakımından literatüre önemli bir veri seti sunmaktadır.

6. SONUÇ

DM tanılı hastalarda glisemik ve lipid değişkenliğinin, DN varlığı ile olan ilişkisini çeşitli değişkenlik indeksleri ile değerlendirilen bu çalışmada, HbA1c VIM'in, DN ile ortalama HbA1c düzeyinden bağımsız olarak güçlü bir ilişki sergilediği saptanmıştır. LDL, HDL ve non-HDL değişkenliğine ait değişkenlik indeksleri, her ne kadar tek değişkenli ve iki değişkenli analizlerde DN ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş olsa da, glisemik ortalamaların ve değişkenliğin modele dahil edildiği nihai analizlerde, bu ilişkilerin anlamlılığını yitirdiği izlenmiştir. Bu durum öncelikle lipid dalgalanmalarının DN üzerindeki etkisinin bizzat glisemik instabilite tarafından domine edildiğini düşündürmektedir. Son olarak, çalışmamızda kullanılan VIM indeksinin, literatürdeki yaygın indeksler olan SD ve CV'ye kıyasla ortalama glisemik yükten daha hassas bir şekilde arındırılmış olması, glisemik değişkenliğin "saf" etkisini daha net ortaya koymamıza olanak sağlamıştır.

Tasarım nedeniyle DN ile glisemik ve lipid değişkenliğinin neden-sonuç ilişkisini, başlangıçta komplikasyonu olmayan hastaların uzun dönemli değişkenlik eğilimlerinin izlendiği prospektif çalışmalarla kanıtlanmasına ihtiyaç mevcuttur; değişkenliğin DM gelişimi üzerindeki prediktif değerini bu çalışmalar daha kesin kanıtlarla ortaya koyacaktır. Buna ek olarak çalışmamızda saptanan lipid değişkenliği ve DN arasındaki ilişkinin glisemik değişkenlik karşısında silinmesi durumunun daha geniş ve farklı etnik kökenleri kapsayan kohortlarda test edilmesi, klasik lipid parametrelerinin ötesinde, literatürde yeni önem kazanan remnant kolesterol değişkenliğinin de değerlendirildiği ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gereklidir.

7. KAYNAKLAR

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

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

3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868–874.

4. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. The clinical information value of HbA1c. *N Engl J Med*. 2008;359(23):246–254.

5. Lee SH, Kim MK, Han K, et al. Visit-to-visit variability of lipid levels and risk of cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2018;138(18):1936–1946.

6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl1):20-42. doi: 10.2337/dc24-S002.

7. Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas, G., Androutsos, G., & Poulakou-Rebelakou, E. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(1), 1–7.

8. Bliss, M. (1982). *The Discovery of Insulin*. University of Chicago Press

9. World Health Organization. Diabetes [İnternet]. [erişim tarihi: 18.03.2026]. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

10. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. EurJ Epidemiol 2013; 28:169-80

11. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551–56.

12. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi 2017. www.tuik.gov.tr/adnks/2018. Erişim tarihi: 10.03.2026

13. Gülümsek, E., Keşkek, Ş.Ö. Direct medical cost of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Int Urol Nephrol* 54, 1383–1389 (2022). https://doi.org/10.1007/s11255-021-03012-4

14. Wenzlau JM, Hutton JC. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2013;13(5):608–615.

15. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Endocrine Reviews*. 2008;29(6):697–725. doi:10.1210/er.2008-0015

16. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2024. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

17. American Diabetes Association . Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of care in diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1).

18. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):4635–4644. doi:10.1210/jc.2009-1120

19. Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients. *Diabetologia*. 2012;55(11):2927–2932. doi:10.1007/s00125-012-2671-3

20. Grundy SM. Diabetes and cardiovascular disease. *Circulation*. 1999;100(10):1134–1146. doi:10.1161/01.CIR.100.10.1134

21. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Nature*. 2001;414(6865):813–820. doi:10.1038/414813a

22. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787–790. doi:10.1038/35008121

23. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287(19):2570–2581. doi:10.1001/jama.287.19.2570

24. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115–126. doi:10.1056/NEJM199901143400207

25. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard? *Diabetes Care*. 2005;28(6):155–157. doi:10.2337/diacare.28.6.155

26. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. ACC/AHA cholesterol guideline. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1–S45. doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a

27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of ACE inhibitor ramipril. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. doi:10.1056/NEJM200001203420301

28. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720

29. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi:10.1056/NEJMoa1603827

30. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229–234. doi:10.1056/NEJM199807233390404

31. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Circulation*. 2003;108(3):e34–e35. doi:10.1161/01.CIR.0000083621.41364.0A

32. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *Circulation*. 2004;110(24):3481–3488. doi:10.1161/01.CIR.0000147730.20508.67

33. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1885–1892. doi:10.1016/j.ehj.2004.08.001

34. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9

35. Dunn EJ, Grant PJ. Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome. *Stroke*. 1989;20(9):1237–1242. doi:10.1161/01.STR.20.9.1237

36. Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(4):268–287. doi:10.1002/dmrr.456

37. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64–74. doi:10.1016/S1474-4422(05)70284-2

38. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(1):4–14. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02870.x

39. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–2375. doi:10.1056/NEJMra1615439

40. Fung, T.H.; Patel, B.; Wilmot, E.G.; Amoaku, W.M. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. Clin. Med. 2022, 22, 112–116

41. Tan, T.E.; Wong, T.Y. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. Front. Endocrinol. 2023, 13, 1077669.

42. Bryl, A.; Mrugacz, M.; Falkowski, M.; Zorena, K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy—A Review of the Literature. Nutrients 2022, 14, 1252

43. Kollias, A.N.; Ulbig, M.W. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. Dtsch. Arztebl. Int. 2010, 107, 75–83; quiz 84.

44. Lin, K.Y.; Hsih, W.H.; Lin, Y.B.; Wen, C.Y.; Chang, T.J. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. J Diabetes Investig. 2021, 12, 1322–1325.

45. Liu, Y.; Wu, N. Progress of Nanotechnology in Diabetic Retinopathy Treatment. Int. J. Nanomed. 2021, 16, 1391–1403.

46. Chen, S.N.; Chen, S.J.; Wu, T.T.; Wu, W.C.; Yang, C.H.; Yang, C.M. Refining vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2023, 261, 3659–3670.

47. Sloan, G.; Selvarajah, D.; Tesfaye, S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. Nat. Rev. Endocrinol. 2021, 17, 400–420.

48. Malik, R.A.; Andag-Silva, A.; Dejthevaporn, C.; Hakim, M.; Koh, J.S.; Pinzon, R.; Sukor, N.; Wong, K.S. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: A focus on diabetic neuropathy. J. Diabetes Investig. 2020, 11, 1097–1103.

49. Ziegler, D.; Papanas, N.; Vinik, A.I.; Shaw, J.E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. Handb. Clin. Neurol. 2014, 126, 3–22.

50. Mehra M,Merchant S,Gupta S,Potluri RC. Diabetic peripheral neuropathy: resource utilization and burden of illness. Journal of medical economics. 2014; 17(9):637–45. https://doi.org/10.3111/ 13696998.2014.928639 PMID: 24888404.

51. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The healthcare costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. Diabetes care. 2003; 26(6):1790–5. PMID: 12766111. PLOSONE https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212574 February 20, 2019

52. Liu X, Xu Y, An M, Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. PLoS One. 2019;14(2): e0212574. doi:10.1371/journal.pone.0212574.

53. Braffett, B.H.; Gubitosi-Klug, R.A.; Albers, J.W.; Feldman, E.L.; Martin, C.L.; White, N.H.; Orchard, T.J.; Lopes-Virella, M.; Lachin, J.M.; Pop-Busui, R.; et al. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes 2020, 69, 1000–1010.

54. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):41.doi:10.1038/s41572-019-0092-1.

55. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004;25(4):612–628. doi:10.1210/er.2003-0019.

56. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010.

57. Han, Q.; Zhu, H.; Chen, X.; Liu, Z. Non-genetic mechanisms of diabetic nephropathy. Front. Med. 2017, 11, 319–332. [CrossRef] [PubMed]

58. Thomas, M.C.; Brownlee, M.; Susztak, K.; Sharma, K.; Jandeleit-Dahm, K.A.; Zoungas, S.; Rossing, P.; Groop, P.H.; Cooper, M.E. Diabetic kidney disease. Nat. Rev. Dis. Primers 2015, 1, 15018.

59. Ahmad, A.A.; Draves, S.O.; Rosca, M. Mitochondria in Diabetic Kidney Disease. Cells 2021, 10, 2945.

60. Alicic, R.Z.; Rooney, M.T.; Tuttle, K.R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017, 12, 2032–2045. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]

61. Yamanouchi, M.; Furuichi, K.; Hoshino, J.; Ubara, Y.; Wada, T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. Clin. Exp. Nephrol. 2020, 24, 573–581. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]

62. Guo, W.;Song,Y.; Sun, Y.; Du, H.; Cai, Y.; You, Q.; Fu, H.; Shao, L. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. Front. Endocrinol. 2022, 13, 1071465.

63. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al**.** Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662–1673. doi:10.1016/S0140-6736(12)61350-6.

64. Limonte, C.P.; Kretzler, M.; Pennathur, S.; Pop-Busui, R.; de Boer, I.H. Present and future directions in diabetic kidney disease. J. Diabetes Complicat. 2022, 36, 108357.

65. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*. 2013;93(1):137–188. doi:10.1152/physrev.00045.2011

66. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*. 2010;107(9):1058–1070. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223545

67. Forbes JM, Thorburn DR. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(5):291–312. doi:10.1038/nrneph.2018.9

68. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(12):861–869. doi:10.1056/NEJMoa011161

69. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(20):1456–1462. doi:10.1056/NEJM199311113292004

70. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(3):433–442. doi:10.1681/ASN.2007091048

71. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(6):2333–2340. doi:10.1172/JCI72271

72. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. *Kidney International*. 2008;74(1):22–36. doi:10.1038/ki.2008.128

73. Sharma K. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2015;11(9):529–540. doi:10.1038/nrneph.2015.114

74. Agarwal R**.** Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2026 Apr 13]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571720/

75. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *New England Journal of Medicine*. 1984;310(6):356–360. doi:10.1056/NEJM198402093100604

76. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1–150.

77. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(2):302–308. doi:10.1681/ASN.2012070718

78. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(23):2285–2293. doi:10.1056/NEJMoa021835

79. United States Renal Data System. 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States.

80. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events. *JAMA*. 2001;286(4):421–426. doi:10.1001/jama.286.4.421

81. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of eGFR and albuminuria with mortality. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5

82. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32(5 Suppl 3):S112–S119. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470

83. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the UKPDS 64 study. *Kidney Int.* 2003;63(1):225–232.

84. Sindhu, D.; Sharma, G.S.; Kumbala, D. Management of diabetic kidney disease: Where do we stand? A narrative review. Medicine 2023, 102, e33366.

85. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, vd. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 03 Aralık 2020;383(23):2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845

86. McGrath, K.; Edi, R. Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. Am. Fam. Physician 2019, 99, 751–759.

87. Antonio Ceriello. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2067–2073.

88. JR Baker, O'Connor JP, Metcalf PA, Lawson MR, Johnson RN. Clinical usefulness of serum fructosamine. *Clinical Chemistry*. 1983;29(6):994–997.

89. Masafumi Koga, Shin Kasayama. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Journal of Diabetes Investigation*. 2010;1(1–2):18–23.

90. Gillery P. A history of HbA1c through clinical chemistry and laboratory medicine. Clin Chem Lab Med. 2013;51(1):65–74

91. Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Slingerland RJ. Haemoglobin A1c: historical overview and current concepts. Diabetes Res Clin Pract. 2013;99(2):75–84.

92. Wang M, Hng TM. HbA1c: more than just a number. Aust J Gen Pract. 2021;50(9):628–32

93. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications. *New England Journal of Medicine*. 1993;329:977–986.

94. Tadej Battelino, Thomas Danne, Richard M Bergenstal, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603.

95. Louis Monnier, Claude Colette. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 2):S150–S154.

96. Sartore G, Ragazzi E, Caprino R, Lapolla A. Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. Acta Diabetol. 2023 Jun;60(6):721-738. doi: 10.1007/s00592-023-02037-8. PMID: 36715802.

97. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the DCCT. Diabetes Care. 2008;31(11):2198–2020

98. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM. A1C variability predicts incident cardiovascular events and microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes. 2009;58(11):2649–55.

99. Gu J, Pan JA, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. Prognostic impact of HbA1c variability on long-term outcomes in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1).

100. Hsu CC, Chang HY, Huang MC. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. Diabetologia. 2012;55(12):3163–72.

101. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-72.

102. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013;127(1):e6-e245.

103. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. J Clin Lipidol. 2014;8(2):206-16.

104. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2015;239(2):483-95.

105. Taskinen MR, Borén J. Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease? Curr Atheroscler Rep. 2016;18(10):59

106. Gordts PL, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, et al. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. J Clin Invest. 2016;126(8):2855-66.

107. Borén J, Watts GF, Adiels M, Söderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, et al. Kinetic and Related Determinants of Plasma Triglyceride Concentration in Abdominal Obesity: Multicenter Tracer Kinetic Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(10):2218-24.

108. Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM, et al. Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(6):670-6.

109. Katherine R Tuttle, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864–2883.

110. Giuseppe Remuzzi, Ariela Benigni, Remuzzi G. Mechanisms of progression and regression of renal lesions in diabetes. *Lancet*. 2002;360(9349):1549–1557.

111. Daniel J Rader. High-density lipoproteins and atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113(9):1147–1155.

112. Gordts PLSM, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, et al. Apolipoprotein C-III: from metabolism to cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2016;57(4):548–559.

113. Hiddo J L Heerspink, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ. Effect of lowering LDL cholesterol on renal outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):103–112.

114. Marcello Tonelli, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the KDIGO guideline. *Lancet*. 2011;378(9784):123–131.

115. Bangalore S, Fayyad R, Messerli FH, Laskey R, DeMicco DA, Kastelein JJP, et al. Visit-to-visit variability in low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(15):1539–1548.

116. Kato M, Dote K, Naganuma T, Sasaki S, Ueda K. Visit-to-visit variability of lipid parameters and cardiovascular outcomes. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):310–316.

117. Kim MK, Han K, Kim HS, Park YM, Kwon HS, Yoon KH, et al. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: a nationwide population-based study. *Eur Heart J*. 2017;38(48):3560–3566.

118. Ronald M Krauss. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Clin Chem*. 2004;50(7):1231–1237.

119. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-253. PMID: 11234459.

120. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2012 Mar;13(3):275-86. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x. PMID: 22106927.

121. McEvoy JW, Borghi C, Brunström M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. PMID: 39196144.

122. Vizdiklar C, Aydin V, Tazegul G, Kaskal M, Akici A. Use of lipid-lowering drugs in restricted health access settings: Results from the Trends in Drug Utilization During COVID-19 Pandemic in Turkey (PANDUTI-TR) study. Vascul Pharmacol. 2024 Sep;156:107382. doi: 10.1016/j.vph.2024.107382. Epub 2024 May 28. PMID: 38815702.

123. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010 Mar 13;375(9718):895-905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X. PMID: 20226990.

124. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Loke YK, Myint PK, Keating A, et al. Long-term Glycemic Variability and Association with Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2015 Dec;38(12):2354-69. doi: 10.2337/dc15-1188. PMID: 26604281.

125. Li S, He J, Chen J, et al. Visit-to-Visit HbA1c Variability Is Associated With Cardiovascular Disease and Microvascular Complications in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2020 Feb;43(2):426-432. doi: 10.2337/dc19-0820. PMID: 31662402.

126. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S219-S230. doi: 10.2337/dc24-S011. PMID: 38078581.

127. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.

Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490806.

128. Cheng D, Fei Y, Liu Y, et al. HbA1C variability and the risk of renal status progression in diabetes mellitus: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Dec 18;9(12):e115509. doi: 10.1371/journal.pone.0115509. PMID: 25521481.

129. Qu F, Shi Q, Wang Y, et al. Visit-to-visit glycated hemoglobin A1c variability in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Chin Med J (Engl). 2022 Oct 5;135(19):2294-2303. doi: 10.1097/CM9.0000000000002294. PMID: 36625841.

130. Zhu Z, Tu S, Ma X, et al. Visit-to-visit HbA1c variability and the risk of diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Complications. 2022;36(1):108083. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108083.

131. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, et al. Greater variability in lipid measurements associated with kidney diseases in patients with type 2 diabetes mellitus in a 10-year diabetes cohort study. Sci Rep. 2021 Apr 13;11(1):8047. doi: 10.1038/s41598-021-87067-4. PMID: 33850198.

132. Matsuoka-Uchiyama N, Uchida HA, Okamoto S, et al. The Association of Postprandial Triglyceride Variability with Renal Dysfunction and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetic Mellitus: A Retrospective and Observational Study. J Diabetes Res. 2022 Jan 10;2022:3157841. doi: 10.1155/2022/3157841. PMID: 35047644.

133. Hukportie DN, Li FR, Zhou R, et al. Lipid variability and risk of microvascular complications in Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: A post hoc analysis. J Diabetes. 2022 Jun;14(6):383-394. doi: 10.1111/1753-0407.13273. PMID: 35535359.

134. Karimi MA, Vaezi A, Ansari A, et al. Lipid variability and risk of microvascular complications in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2024 Jan 4;24(1):4. doi: 10.1186/s12902-023-01526-9. PMID: 38177995.

135. Wang J, Pi H, Sun Q. The relationship between serum lipid levels and diabetic nephropathy in patients with primary diabetes. BMC Nephrol. 2025 Oct 30;26(1):608. doi: 10.1186/s12882-025-04546-w. PMID: 37904215.