MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT DAĞILIM HACMİNİN DİYABETİK NEFROPATİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE NUR KENAN

https://orcid.org/0000-0001-6937-237X

DANIŞMAN
PROF. DR ITIR YEĞENAĞA

İSTANBUL-2023

NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT DAĞILIM HACMİNİN DİYABETİK NEFROPATİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE NUR KENAN

DANIŞMAN
PROF. DR ITIR YEĞENAĞA

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezim boyunca bana gerek tecrübesiyle gerek bilgisiyle yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Itır YEĞENAĞA' ya, her zaman desteğini hissettiğim, bizler için elinden gelenin çok daha fazlasını yapmak için gayret ettiğini bildiğim ; hekim, yönetici ve eğitimci olarak bir rol model olan değerli hocam Prof. Dr. Selim NALBANT' a , asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan Prof. Dr. Orhan TÜRKEN , Prof. Dr. Gülbüz SEZGİN, Uzman Dr Eşref ÖZER'e , bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan ve bütün bilgisini aktarmak için her türlü çabayı gösteren; çok yönlü bakış açısıyla idol olarak benimsediğim çok değerli hocam Dr.Öğretim Üyesi Fatih Öner KAYA'ya, bazen abla bazen anne gibi hem severek hem kızarak ama her zaman yanımızda ve arkamızda dimdik duran kadın doğum kliniğinin kraliçesi canım hocam Prof.Dr.Aygen ÇELİK'e, hekim olmam da en büyük emeğe sahip olan; hayatını bize adamış biricik anneme ve canım babama, varlığıyla bana her zaman güç veren taptaze bir hekim olan kız kardeşime, her adımımda beni cesaretlendiren ve destekleyen sevgili eşime ve onun biricik ailesine, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, dostlukları ile yanımda olan başta Dr.Dilara ARUN KAÇMAZ'a ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma, iç hastalıkları kliniğimizin neşesi biricik sekreterimize ve hastanemizin diğer sağlık personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ayşe Nur KENAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR. III
TABLO LİSTESİ VI
ŞEMA LİSTESİ VII
KISALTMA LİSTESİ VIII
ÖZET IX
ABSTRACT XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diyabetes Mellitus 3
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı 3
2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma 3
2.1.3. Etiyopatogenez 5
2.1.3.1. Genetik Faktörler… 6
2.1.3.2. İmmunolojik Faktörler 8
2.1.4. Epidemiyoloji 9
2.1.5. Tarama Önerileri 11
2.1.6. Diyabetes Mellitus Güncel Tedavi 12
2.1.7. Komplikasyonlar… 15
2.1.7.1. Diyabetik Makrovasküler Komplikasyonlar 16
2.1.7.2. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlar… 16
2.1.7.2.1. Diyabetik Retinopati 16
2.1.7.2.2. Diyabetik Nöropati 17
2.1.7.2.3. Diyabetik Nefropati 18
2.1.7.2.3.1. Diyabetik Nefropati Epidemiyolojisi ve Tanımı 18
2.1.7.2.3.2. Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri 18
2.1.7.2.3.3. Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi ve Sınıflandırması 19
2.1.7.2.3.4. Diyabetik Nefropati Tanısı ve Seyri 21
2.1.7.2.3.5. Diyabetik Nefropati Tedavisi 22
2.1.8 Diyabetik Nefropati Potansiyel Biyobelirteçleri 23

3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇ 43
7. KAYNAKÇA 44

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Diyabetes Mellitus (DM) Tanı Kriterleri

Tablo 2: Monogenik Tip 2 DM Formları ve Ekstra-pankreatik Fenotipleri

Tablo 3: Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet Dağılımı

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaş Dağılımı

Tablo 5: Hasta Grubunda Komorbidite Dağılımı

Tablo 6: Kontrol Grubunda Komorbidite Dağılımı

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarında Komorbidite Karşılaştırılması

Tablo 8: Hasta Grubunda İlaç Kullanımı

Tablo 9: Kontrol Grubunda İlaç Kullanımı

Tablo 10: Hasta ve Kontrol Gruplarında İlaç Kullanımı Karşılaştırılması

Tablo 11: Hasta ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 12: Mikroalbümin/ Kreatinin Oranına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 13: Kardiyovasküler Hastalığı (KVH) Olan ve Olmayanların Hastaların NLR ortalamaları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Diyabetik Nefropatinin Cinsiyete Göre Dağılım Grafiği

Şekil 2: Diyabetik Nefropatinin Yaşa Göre Dağılım Grafiği

Şekil 3: Hasta Grubunda Komorbidite Dağılım Grafiği

Şekil 4: Kontrol Grubunda Komorbidite Dağılım Grafiği

Şekil 5: Hasta ve Kontrol Gruplarında NLR Ortalamaları Grafiği

Şekil 6: NLR ve İdrar Mikroalbümin/Kreatinin Korelasyon Grafiği

KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

HHNK: Hiperglisemik Hiperosmolar Nonketotik Koma

KAH: Koroner Arter Hastalığı

DN: Diyabetik Nefropati

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

NLR: Nötrofil- Lenfosit Oranı

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

MODY: Gençlerin Geç Başlangıçlı Diyabeti

TNF: Tümör Nekroz Faktör

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

TURDEP: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Araştırması

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

SGLT-2: Sodyum Glukoz Transporter-2

DR: Diyabetik Retinopati

DSPN: Diyabetik Sensorinöral Polinöropati

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü

NGAL: Nötrofil Jelatiniz ilişkili Lipokalin

KIM: Böbrek Hasar Molekülü

L-FABP: Karaciğer tipi- Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

ÖZET

Giriş ve Amaç: Diyabetik nefropati, diyabetes mellitus'un sık görülen morbidite ve mortalitesi yüksek mikrovasküler bir komplikasyonudur. Diyabetik nefropatinin erken tespiti , bu komplikasyonun gelişmesini önlemeye veya bu komplikasyonun erken tedavi edilmesine yardımcı olacaktır. Bu çalışmada diyabetes mellitus tanılı, nefropatisi olan (albüminüri >300 mg/24 saat veya >20 µg/dk) ve olmayan hastalar arasında trombosit dağılım genişliği ve nötrofil/lenfosit oranı karşılaştırılarak diyabetik nefropati erken tanısında tam kan sayımı parametrelerinin kullanımı amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017- Ocak 2023 tarihleri arasında T.C. Maltepe Üniversitesi Hastanesi İç hastalıkları ve Kardiyoloji Kliniğinde ayakta veya tedavi almış olan 168 hasta ve 174 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubu diyabetik nefropatisi tanısı alan hastalardan seçilmiş olup , kontrol grubu ise nefropatisi olmayan diyabetik hastalardan seçilmiştir. Çalışmadaki tüm hastalar hastane veri tabanına ait verilere bakılarak retrospektif olarak incelenmiş olup hastaların yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, komorbid hastalıkları, serum kreatinin,serum albümin, spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı, Hba1c, açlık serum glukoz, hemoglobin, MCV(Ortalama eritrosit hacmi) ,RDW-CV (Eritrosit dağılım genişliği) ,trombosit, MPV(Ortalama trombosit hacmi) ,PDW(Trombosit dağılım hacmi) ve NLR(Nötrofil/Lenfosit oranı) değerleri takip formlarına kayıt edilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Anlamlılık $p< 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 168'i diyabetik nefropati tanılı hasta, 174'ü diyabetik nefropati olmaksızın Tip 2 DM tanılı kontrol grubu olmak üzere toplam 342 hasta dahil edilmiştir. Genel olarak çalışmaya katılan kadın hastaların oranı %45,3, erkek hastaların oranı %54,7'dir. Kadın ve erkek oranı kontrol ve vaka grubunda benzerdir. Tüm katılımcıların yaş ortalaması ise 65,3 olarak hesaplanmıştır. Vaka grubunun NLR sonucu ortalaması 2,99±2,55 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun NLR sonuç ortalaması ise 2,07±1,21 olarak hesaplanmıştır p: <0,001 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İki grup arasında MPV ve PDW değerleri karşılaştırılmış olup p değeri sırasıyla 0,878 ve 0,249 olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tartışma ve Sonuç: NLR düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Literatür de göz önüne alındığında; NLR'nin diyabetik nefropatinin erken tespitine olanak sağlayacak bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. MPV ve PDW değerlerinin biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha çok literatüre ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelime: Diyabetes Mellitus, Diyabetik Nefropati, Diyabetik Böbrek Hastalığı, Trombosit Dağılım Hacmi, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Kardiyovasküler Olay, Biyobelirteç

SUMMARY

Introduction and Aim: Diabetic nephropathy is a common microvascular complication of diabetes mellitus with high mortality. Early detection of diabetic nephropathy will allow prevention or early treatment of diabetic nephropathy. This study aims to use complete blood count parameters in the early diagnosis of diabetic nephropathy by comparing platelet distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio between patients diagnosed with diabetes mellitus, with and without nephropathy (albuminuria >300 mg/24 hours or >20 µg/min).

Materials and Methods: Between January 2017 and January 2023, 168 patients and 174 control groups who were outpatients or treated at Maltepe University Hospital Internal Medicine and Cardiology Clinic were included in the study. The patient group was selected from patients diagnosed with diabetic nephropathy, and the control group was selected from diabetic patients without nephropathy. All patients in the study were examined retrospectively by looking at data from the hospital database. Patients' age, gender, medications used, comorbid diseases, serum creatinine, serum albumin, spot urine microalbumin/creatinine ratio, Hba1c, fasting serum glucose, hemoglobin, MCV (Mean Corpuscular Volume), RDW-CV (Red Cell Distribution Width-Coefficient of Variation), platelet, MPV(Mean Platelet Volume), PDW(Platelet Distribution Width) and NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio) values were recorded on follow-up forms.

Results: A total of 342 patients were included in the study, 168 patients diagnosed with diabetic nephropathy and 174 patients in the control group diagnosed with Type 2 DM without diabetic nephropathy. Overall, the rate of female patients participating in the study was 45.3% and the rate of male patients was 54.7%. The ratio of men and women is similar in the control and case groups. The average age of all participants was calculated as 65.3.The mean NLR result of the case group was calculated as 2.99±2.55. The NLR result average of the control group was calculated as 2.07±1.21, p: <0.001 and a statistically significant difference was found between the two groups. MPV and PDW values were compared between the two groups, and the p value was calculated as 0.878 and 0.249, respectively, and no statistically significant difference was found.

Discussion and Conclusion: NLR level was found to be significantly higher in the patient group compared to the control group. Considering the literature; We showed that NLR can be used as a marker that will allow early detection of diabetic nephropathy. More literature is needed to use MPV and PDW values as biomarkers.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy, Diabetic Kidney Disease, Platelet Distribution Volume, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Cardiovascular Event, Biomarker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) , insülin salınımı, insülinin vücuttaki etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. Farklı sınıflandırmaları olmasıyla birlikte klinik belirti ve bulgular hastaların çoğunda benzer seyretmektedir. Klinikte ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri , kilo kaybı gibi belirtilerle karşımıza çıkmaktadır.

DM'un komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Akut komplikasyonlar olarak hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz(DKA) ve hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma (HHNK) görülmektedir. Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak sınıflandırılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı (KAH) , serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı,diyabetik ayak şeklinde iken mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik retinopati,nefropati,nöropati şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

DM, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları nedeni ile morbidite ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Komplikasyonların bilinmesi hastalık seyrinde ilerlemenin önlenebilmesi veya geciktirilebilmesi açısından önem arz etmektedir. Komplikasyonların ortaya çıkması ile birlikte hastaların bakım maliyetinde de artış olduğu gözlenmiştir. Hem bireyin sağlığının korunması hem de bakım maliyetinde azalma sağlanması için DM komplikasyonlarının erken tanısı ve tedavisi önemlidir ve bu konuda uluslararası çalışmalar devam etmektedir.

Diyabetik nefropati (DN) , diyabetli hastalarda görülen önemli bir mortalite nedenidir. Ülkemizde yeni gelişen son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarının yaklaşık %40'ını diyabetik hastalar oluşturmaktadır.

Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda oluşan mikrovasküler tıkanma ve hasarın sebebi olarak trombosit aktivasyonu sonucu adezyon ve agregasyonun artışı ve inflamasyonda artış gösterilmiştir. Trombosit dağılım hacmi (MPV) ise trombosit hacminin dışında aktivasyonu ve fonksiyonu hakkında da bilgi verir, inflamasyon belirteci olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sistemik inflamasyonun göstergesi olarak nötrofil /lenfosit oranı (NLR) kullanılmaktadır.

Bu çalışmada DM tanılı, nefropatili olan ve olmayan hastalarda trombosit dağılım hacmi (MPV) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) düzeyleri karşılaştırılarak, basit ve maliyeti çok az olan bir yöntem olan tam kan sayımının diyabetik nefropatinin erken tanısında kullanıp kullanılamayacağı konusunu araştırmayı hedefledik. Bunun yanında DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalık eşlik eden ve etmeyenlerde NLR karşılaştırması yaparak , NLR'nin aynı zamanda diyabetli hastalarda kardiyovasküler morbidite belirteci olarak kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

Sonuç olarak erişkin hasta popülasyonunda DM'nin neden olduğu komplikasyonların erken tespitinin, hem ulusal hem uluslararası literatüre katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETES MELLİTUS

2.1.1 Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes Mellitus, ortak bulgusu hiperglisemi olan bir grup hastalığı tanımlar.Altta yatan mekanizma bozulmuş insülin sekresyonu ya da bozulmuş insülin etkisi ya da genellikle her ikisinin birlikteliğidir (1).

2.1.2 Tarihçe ve Sınıflandırma

Diyabetes Mellitus, antik çağın başlarında aşırı idrar çıkışı ile tanınmaya başlanmış ve Galen tarafından böbreklerin su tutma yeteneğinin zayıflamasına bağlanmıştır. O dönemde böbrek hastalığı olarak kabul edilmiş ve sınıflandırılmıştır.17.yüzyılda kanın tadından, glikoz kaynaklı olduğu anlaşılmıştır. 19.yüzyılda köpekler üzerinde yapılan deneylerde insülin eksikliğine bağlı bir endokrin bozukluk olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak diyabetin bir böbrek hastalığı değil de böbrek hastalığının bir nedeni olduğu 1936 da anlaşılabilmiştir (2).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında yıllar içinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri revizyonlarla kabul etmiştir. WHO tarafından 1999'da yayınlanan raporda, sınıflamaya diyabetin farklı etiyolojik tiplerinin yanı sıra hastalık evrelemesi (normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı, insülin tedavisi gerektirmeyen diyabetes mellitus, kan şekeri kontrolu için insülin tedavisi gerektiren diyabetes mellitus ve sağkalım için insülin tedavisi gerektiren diyabetes mellitus olmak üzere) dahil edilmiş ve diyabet sınıflamasında insülin bağımlı diyabetes mellitus ya da insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus terminolojileri tip 1 ya da tip 2 diyabetes mellitus olarak ifade edilmeye başlanmıştır. 2010 yılından itibaren WHO ve ADA tarafından HbA1c'nin diyabetes mellitus tanısında bir tanı kriteri olarak kullanılması kabul edilmiştir.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1.1'de görülmektedir.

Tablo 1: DM Tanı Kriterleri

	Aşikar DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
Açlık Plazma Glukozu(≥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 Plazma Glukozu	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

DM:Diyabetes Mellitus , OGTT:Oral Glukoz Tolerans Testi, HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c, , IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu , IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

Prediyabet ve Tip 2 DM , açlık kan glukozu veya HbA1c düzeylerinin ölçülmesi ile veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile ölçülür ;

Açlık kan glukoz düzeyi: 126 mg/dL (6,99 mmol/L) veya üzeri,

HbA1c düzeyi: %6,5 veya üzeri

Yüklemeden 2 saat sonrasında glukoz düzeyi: 200 mg/dL (11,1 mmol/L) veya üzeri değerler Tip 2 DM ile uyumludur.

Açlık kan glukoz düzeyi: 100-125 mg/dL (5,55-6,94 mmol/L) veya üzeri,

HbA1c düzeyi: %5,7-%6,4 veya üzeri,

2 saat yükleme sonrasında glukoz düzeyi: 140-199 mg/dL (7,77-11,04 mmol/L) veya üzeri değerler prediyabet ile uyumludur.

OGTT sabah aç karına uygulanır, 75 g oral glukoz yüklendikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyleri ölçülür. Ölçümler sonrasında herhangi bir girişim önerilmeden önce prediyabet veya Tip 2 DM tanısı tekrar testi ile doğrulanmalıdır (3).

2.1.3 Etiyopatogenez

Diyabet patofizyolojisi ile ilgili ilk araştırmalar 1965 yılında yapılmış olup iki ana neden üzerinde durulmuştur, bu iki neden insüline dirençli ve insülin eksikliği olan bireylerdir. Bu iki patofizyolojik mekanizmanın iki ana organla ilişkili olduğu varsayılmıştır: pankreasta insülin sekresyonu bozukluğu ve iskelet kasında insülin direnci (4).

Tip 1 diyabet, vücudun pankreasın beta hücrelerine saldırdığı otoimmün bir süreçten kaynaklanır. Sonuç olarak vücut çok az insülin üretir veya hiç üretmez. Bu sürecin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik duyarlılık ve viral enfeksiyon gibi çevresel bir tetikleyicinin kombinasyonunun otoimmün reaksiyonu başlattığı tahmin edilmektedir.

Tip 2 diyabette ise başlangıç hücrelerin insüline tam olarak yanıt verememesi ile olur ; bu duruma insülin direnci denir. İnsülin direncinin başlamasıyla birlikte hormon daha az etkili olur ve insülin üretiminde hızlı artışa neden olur. Bunun sonunda zaman içinde pankreas beta hücrelerinin talebi karşılayamaması sonucu yetersiz insülin üretimi gelişebilir.

Tip 2 diyabetin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır ancak aşırı kilo, obezite, artan yaş, etnik köken ve aile geçmişi risk faktörleri arasındadır. Tip 1 diyabette olduğu gibi, tip 2 diyabet riskine katkıda bulunanların çoklu genler ve çevresel faktörler olduğu düşünülmektedir (5).

Yakın zamanda , akciğer ve mikrobiyota gibi diğer organların ve faktörlerin Tip 2 DM başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebileceği gösterilmiştir.

Glikoz metabolizması, karbohidratların, lipitlerin ve diğer metabolik yolların bir bütün olarak düşünülmesi gereken ve etkilendiklerinde metabolizma bozuklukları ve/veya hemodinamik değişikliklerle sonuçlanan çoklu bir metabolik ağın parçasıdır.

Bu nedenle, etkilenen mekanizmalara bağlı olarak diyabet, farklı metabolik yollarla ortaya çıkabilir.

Çeşitli vücut kitle indeksi değerlerine rağmen beyaz yağ dokusunun genişleyememesinin ektopik yağ artışına neden olduğu lipodistrofik fenotipler vardır. Bu deneklerde dislipidemi meydana gelir ve karaciğerde yağlı karaciğer gelişimi ve steatohepatite ilerleyebilir.

Başka bir örnek, diyabet ve hipertansiyon ilişkisi ile ilgilidir. Her iki durumun da hiperinsülinemi, artmış sempatik sinir aktivitesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, endotel disfonksiyonu gibi birkaç ortak patofizyolojik mekanizması vardır.

Tip 1 DM'li kişilerde hipertansiyon başlangıcı, böbrek fonksiyon bozukluğunun başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir; ancak Tip 2 DM' li deneklerde daha önce ortaya çıkabilir ve birkaç yıl önce prehipertansif durum ortaya çıkabilir (4).

Birden fazla etiyolojik faktör, organ ve mekanizmayı içeren karmaşık klinik sorunların üstesinden gelmek için istatistiksel analizler açıkçası yetersizdir.

2.1.3.1 Genetik Faktörler

Tip 2 DM' nin klinik tablosunu oluşturmak için başlıca ana iki faktör birlikte çalışır: genetik ve çevre.

İkizler ile yapılan çalışmaların sonuçları, genetik yatkınlıkla ilgili önemli kanıtlar içermektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Danimarka'da gerçekleştirilen bu çalışmalar, monozigotik ikizler arasında Tip 2 DM için %55'e ulaşan yüksek bir uyum oranı gösterdi. Bu değerler dizigotik ikizlere göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla %10 ve %15).

Sadece çevresel faktörlere atfedilemeyen, Pima Kızılderilileri gibi, Tip 2 DM prevalansının son derece yüksek olduğu popülasyonlar olduğuna dikkat edilmelidir. Diğer etnik gruplar için de benzer gözlemler yayınlanmıştır. Bu yayınlar, genetik faktörlerin önemini göstermektedir.

Genetik faktörlerin rolüne bağlı olarak, Tip 2 DM iki büyük gruba ayrılabilir: monogenik ve poligenik.

MODY (Maturity-Onset-Diabetes of the Young), 6'dan fazla farklı gende tanımlanmış mutasyonlara sahip monogenik diyabet formlarını temsil eder ve bu gen sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Hastalık, erken başlangıçlı (<25 yaş), diyabetin otozomal dominant geçişli olması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir (6).

Monogenik formlar, tek bir gendeki nadir mutasyonların bir sonucudur. Bu mutasyonlar, bir proteinin veya nadiren bir tRNA'nın yapısını ve ardından işlevini büyük ölçüde değiştirir. Monogenik formlar, yüksek fenotipik penetrasyon, erken tanı yaşı ve her zaman olmamakla birlikte sıklıkla şiddetli bir klinik tablo ve nadiren pankreas dışı özelliklerin varlığı ile karakterize edilir (Tablo 2).

TABLO 2: Monogenik Tip 2 DM Formları ve Ekstra-pankreatik Fenotipleri

GENLER	EKSTRAPANKREATİK FENOTİP
MODY-1 (HNF-4α)	Düşük serum trigliserid, ApoAII ,ApoCIII ve lipoprotein(a) konsantrasyonları
MODY-2 (Glukokinaz)	Düşük doğum ağırlığı, hepatik glikojen sentezinde azalma, glukoneogenezisde artış
MODY-3 (HNF-1α)	Renal tübülopati, sülfonilüre grubu ilaçlara duyarlılıkta artış, düşük Apo M seviyesi,
MODY-4 (IPF1)	Pankreas agenezisi ve homozigot mutasyonlarda neonatal diyabet
MODY-5 (HNF-1β)	Renal kistler, renal ve genital gelişim anormallikleri
MODY-6 (BETA2/NEUROD1)	İşitme kaybı ve diğer nörolojik anomaliler

Poligenik veya multifaktöriyel olarak da adlandırılan kompleks Tip 2 DM'nin karmaşık formlarına duyarlılık, ekzonlarda amino asit varyantları yaratan veya düzenleyici kısımlardaki genlerin ekspresyonunu etkileyen sık görülen polimorfizmlerle ilişkilidir.

Bu polimorfizmlerin alelleri, farklı frekanslarda da olsa hem sağlıklı bireylerde hem de Tip 2 DM hastalarında mevcuttur. Bu sekans farklılıkları, hastalığa yakalanma riskinde yalnızca sınırlı bir artışla ilişkilidir. Poligenik Tip 2 DM tanısı genellikle yaşamın orta veya geç evresinde konur ve glisemi düzeyi yıllar içinde hızla yükselir.

Bu nedenle, duyarlılık varyantları olarak kabul edilebilirler, ancak hastalığı kesin olarak belirleyen nedensel faktörler olarak kabul edilemezler.

Bununla birlikte, Tip 2 DM insidansının yaşam tarzı ve diyet gibi çevresel faktörlerle de ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (7).

2.1.3.2 İmmunolojik Faktörler

Dünyada artan diyabet rakamları, büyük ölçüde, sağlıksız davranışların benimsenmesini ve dünya çapında obezite ve aşırı kilo gelişimini destekleyen çevresel değişikliklere atfedilmiştir.

Aşırı kilo, Tip 2 DM'nin güçlü bir öncülüdür ve her ikisi de olumsuz kardiyovasküler risk profili ile ilişkilidir. Aşırı kilo, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için altta yatan ortak mekanizma olarak inflamatuar yollar öne sürülmüştür.

Gerçekten de subklinik kronik enflamasyon, diyabetin doğal seyrinde yaygın bir özelliktir ve çoğu adipositlerden salgılanan enflamatuvar biyobelirteçlerin seviyeleri, diyabetin yanı sıra özellikle majör komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (8).

Yapılan bir çalışmada proinflamatuar sitokin olan tümör nekroz faktörü α'nın (TNF-α) adipoz hücre tarafından üretildiğini ve hayvan modelinde insülin direncini indükleyebileceğini gösterdiler (9).

Obez farelerde yapılan bir çalışmada yağ dokusundaki yüksek tümör nekroz faktörü (TNF) -a seviyelerinin, bu farelerde insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca obez farelerin plazmasında interlökin-6, C-reaktif protein, plazminojen aktivatör inhibitörü ve diğer inflamasyon aracıları yükselmiştir.

Ek olarak, serbest yağ asitleri, amiloidler ve inflamatuar sitokinlerin birikmesinin β hücre apoptozisini indükleyerek kalıcı hiperglisemi ve ve Tip 2 DM'ye yol açtığı gösterilmiştir (10).

Ayrıca, TNF-α blokajı, insülin direncini geliştirerek benzer mekanizmaların insanlarda çalışabileceğini düşündürdü. Son birkaç yılda, birçok çalışma tip 2 diyabet oluşumu ile enflamasyonun belirteçleri ve aracıları seviyeleri arasında pozitif bir ilişki kurmuştur. Birçok kanıt, insülin etkisinin hedef hücrelerinde proinflamatuar yolakların kronik aktivasyonunun obeziteye, insülin direncine ve tip 2 diyabet dahil metabolik bozukluklara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (11).

2.1.4 Epidemiyoloji

İlk Diyabet Atlası , 2000'li yılların başında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayınlandı (12). Dünya çapında 151 milyon yetişkinin Tip 2 DM hastası olduğunu tahmin ediliyordu. IDF son tahminlerine göre, 2021'de yaşa göre diyabet prevalansı %10,5 idi ; prevalans önceki tahminlerden bu yana 2 senede %12,9 arttığı görüldü. Dünyada tüm nedenlerden kaynaklanan ölümlerin %12,2'sinin diyabet ve diyabete bağlı komplikasyon kaynaklı olduğu öngörülmektedir.

Türkiye'de bu konuda yapılan epidemiyolojik az sayıda çalışma vardır. Bu bakımdan TURDEP (Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması) araştırmaları prediyabet ve diyabet sıklığı, risk faktörleri, obezite ve hipertansiyon gibi komorbiditeler açısından önemli veriler sağlamaktadır.

Bu konuda zamana bağlı değişimi yansıtması bakımından 2002 yılında yayımlanan TURDEP-I (13) ve 2013 yılında yayımlanan TURDEP- II çalışmaları (14) , aynı merkezlerde, aynı yaş aralıklarında ve aynı örneklem seçimi ile gerçekleştirildikleri için önemli bir örnek teşkil etmektedir ve 1997-1998 yılları arası örneklemin değerlendirildiği TURDEP-I'e göre, 12 yıl sonrasında DM sıklığında %90'lık ciddi bir artışa işaret etmektedir (15).

Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalığı (CREDIT) (16,17,18) ,Türk Erişkin Risk Faktörü (TEKHARF) (19) ve Metabolik Sendrom (MetSend) çalışmaları gibi bu çalışmaya yakın dönemde yapılan daha küçük çalışmalar da TURDEP sonuçlarını desteklemektedir (15).

2018 yılında yapılan bir çalışmada, 15 yıllık tüm epidemiyolojik çalışmaların meta-analizi yapılmış olup, ülkemizde DM sıklığında artış eğilimi bulunmadığını, son yıllardaki DM trendinin artık plato çizdiğini göstermektedir (20).

2020 yılı sonrası için ülkemizde planlanmış epidemiyolojik çalışmalar vardı ancak COVİD-19 pandemisi nedeni ile gerçekleştirilemedi. Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 2021 yılı prevalansı ve 2030 ile 2045 yıllarına yansıtılması sonucunda popülasyonun yaşlanmasına bağlı olarak diyabet prevalansında %16 oranında bir büyüme beklendiği öngörülmüştür (15).

DM , ABD'li erişkinlerde böbrek yetersizliğinin ve yeni oluşan görme kaybı vakalarının en önde gelen nedenidir. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık (KVH), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile de ilişkilidir (21).

Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada Tip 2 DM 'nin prevalansındaki en yüksek artış yüzdesi Orta Doğu,Kuzey Afrika ve Güney Asya ülkelerinde görülmüştür, sebebi ise son yıllarda görülen beslenme kalitesinde düşüş ve hareketsiz davranışların artması olarak değerlendirilmiştir (12).

2021 yılı verileriyle yapılan bir çalışmada küresel olarak, prediyabetli 374 milyon yetişkin olduğu saptanmış ve 2045 yılına kadar yaklaşık 540 milyon yetişkinin prediyabetli olacağı tahmin edilmektedir. Prediyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre kardiyovasküler komplikasyon gelişme ihtimalinin de arttığı gözlenmiştir.

Mortalite ile ilgili 2019 yılında yapılan bir çalışmada , diyabetin o yıl gerçekleşen ölümlere katkısının %11.3 oranında olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada Tip2 diyabetli hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansının %43,5 olduğu ve diyabetin , son dönem böbrek hastalığının en yaygın birincil nedeni olduğu gözlenmiştir (vakaların %46,7'si) (22).

2.1.5 DM Tarama Önerileri

Ülkemizde asemptomatik hastalarda diyabet ve prediyabet taraması

Aşağıda belirtilen kriterlerin 1 veya daha fazlası bulunan, fazla kilolu veya obez (VKİ≥25 kg/m2) erişkinlerde düşünülmelidir:

- Birinci derece akrabalarında diyabet bulunması
- Yüksek riskli ırk/etnisite
- KVH öyküsü
- Hipertansiyon (≥140/90 mmHg veya tedavi altındaki hipertansiyon)
- HDL kolesterol düzeyi <35 mg/dL (0,90 mmol/L) ve/veya trigliserid düzeyi >250 mg/dL (2,82 mmol/L)
- Polikistik over sendromu
- Fiziksel inaktivite
- İnsülin direnci ile ilgili diğer klinik durumlar (23)

Diğer Öneriler

- ❖ Prediyabet mevcudiyeti [A1c≥ %5,7 (39 mmol/mol), IGT veya IFG], yıllık test yapılmalı
- ❖ Gestasyonel diyabet tanısı bulunan kadınlarda yaşam boyu 3 yılda bir test yapılmalı
- ❖ Tüm diğer hastalarda testler 35 yaşından itibaren yapılmalı
- ❖ Eğer sonuçlar normalse testler minimum 3 yıllık aralıklarla yapılmalı, gerekli olması halinde sıklaştırılmalı (23).

HbA1c, uzun dönem kan glukoz düzeyinin ölçümüdür ve stres veya hastalıktan kaynaklanan akut glukoz düzeyi değişikliklerinden etkilenmez bu yüzden diyabet taramasında rutinde kullanılmaktadır, ölçümü için hastanın aç olması da gerekli değildir (24).

ABD'de en yaygın diyabet risk tarama aracı, Amerikan Diyabet Derneği'nin glisemik değerlendirmeye ihtiyaç duyan asemptomatik yetişkinleri belirlemeyi amaçlayan diyabet risk testidir. Bu testte yaş,cinsiyet, gestastonel DM öyküsü, 1.derece yakında DM varlığı, hipertansiyon varlığı, fiziksel aktiflik, etnik köken, kilo ve boy değerlerine göre risk skorlaması hesaplanmaktadır (25).

2.1.6 Diyabetes Mellitus Güncel Tedavi

Tip 2 DM'li hastaların tedavisinde günümüzde hala tam kür sağlanamamaktadır, ancak hiperglisemi medikal tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Diyabet yönetimindeki tek amaç normogliseminin sağlanması değildir, hedef vücut ağırlığına ulaşılması, semptomların giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesi diğer amaçlardır (26).

Tip 2 DM için başlıca farmakolojik ajanlar; insülin salgılatıcılar, biguanidler, insülin duyarlılaştırıcılar, alfa glukozidaz inhibitörleri, inkretin mimetikleri (Glukagon like peptid-1 agonistleri ve Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri) , amilin agonistleri ve sodyum glukoz ortak taşıyıcı-2 (SGLT2) inhibitörleri ,insülin ve insülin analogları olarak sınıflandırılabilir.

İnsülin salgılatıcılar: Bu kategorideki ilaçlar (özellikle sülfonilüreler ve metiglinidler), pankreas β hücreleri üzerindeki ATP'ye duyarlı potasyum kanalının sülfonilüre reseptörüne (SUR) bağlanırlar ve pankreasten insülin salınımını arttırırlar. Yeni nesil sülfonilüreler ; Glibenklamid, Glipizid, Glimepirid, Gliklazid olarak bilinmektedir. Sülfonilürenin sık görülen yan etkileri arasında hipoglisemi, baş dönmesi, terleme ve sinirlilik gibi belirtiler bulunur. Metiglinidler, etkilerini pankreas β hücrelerinin plazma membranında bulunan ATP'ye duyarlı potasyum kanalını kapatarak gösterirler. Bu kategoride bulunan ajanlar Repaglinid ve Nateglinid 'dir.

Biguanidler: Bağırsaktan glikoz emilimini azaltırlar, glukoneogenezi azaltarak ve glikolizi uyararak hepatik glikoz çıkışını azaltırlar. İnsülin salgılatıcılardan farklı olarak bu moleküller insülin salgılanmasını doğrudan etkilemez. Bu kategorideki moleküller Metformin, Fenformin ve Buformin'dir. Fenformin ve Buformin, laktik asidoz riskinin yüksek olması nedeniyle kullanımdan çekilmişken, Metformin'in laktik asidoz riski çok daha düşük olduğundan klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Hipoglisemi ve kilo kaybına neden olmazlar (27).

Yan etki olarak ishal, mide bulantısı, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkileri vardır, uzun süreli kullanımda B12 vitamin eksikliğine neden olabilir (28).

İnsülin duyarlaştırıcılar (Thiazolidindionlar) : Glitazonlar olarak da adlandırılırlar. Bilinen etki mekanizması, nükleer reseptör ailesine ait peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör (PPAR) üzerindeki agonistik etkisidir. Glitazonların, PPAR'ların alt tiplerinden biri olan PPARγ'ye özel afinitesi vardır. PPARγ'nin aktivasyonu aynı zamanda insülin sinyal yolunun uyarılması ile adipositlerin insüline duyarlılığını da artırır. Glitazon grubuna ait bilinen moleküller Pioglitazon ve Rosiglitazon'dur. Rosiglitazon ülkemizde klinik kullanımdan kalkmıştır. Glitazonların bilinen en yaygın yan etkileri; kısmen sıvı tutulumuna ve asıl olarak deri altı dokularda yağ birikmesine bağlı olan kilo alımıdır (29).

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri: Bu gruba ait bilinen moleküller Akarboz ve Miglitol'dur. Ülkemizde piyada bulanan tek molekül Akarboz'dur. Akarboz, ince bağırsakta karbonhidratların sindirimini ve emilimini engelleyen, böylece karbonhidrat alımından sonra serum glikoz konsantrasyonlarındaki artışı azaltan bir α-glikozidaz inhibitörüdür (30). Büyük bir örneklem ile yapılan STOP-NIDDM çalışmasında, Akarboz'un kardiyovasküler olay riskini azalttığı ve vazoprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (31,32). Hipoglisemi riski yoktur ve kilo açısından etkisi nötrdür. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem etkileridir(ishal, karın ağrısı, şişkinlik) ve bu etkilerin ortaya çıkması ve şiddeti ilaç dozuna bağlı olarak gerçekleşir (33).

GLP-1 Reseptör Agonistleri: Bir nöroendokrin hormon olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1),besin alımına yanıt olarak bağırsak enteroendokrin hücreleri tarafından salgılanır. GLP-1 reseptörünün (GLP1R) GLP-1 tarafından aktivasyonu, insülin salınımını uyarır ve glukagon sekresyonunu inhibe eder. Ayrıca GLP-1R agonizmi insanlarda mide boşalmasını geciktirir, tokluğu artırır, gıda alımını baskılar ve kiloyu azaltır. Bu etkilerinden dolayı hem obezite hem Tip 2 DM tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu gruba ait bilinen moleküller Eksanatid, Liraglutid, Liksisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid, Tirzepatid'tir. Bu ilaç grubunun en büyük dezavantajı subkutan enjeksiyon olarak uygulanmasıdır, bu da hasta uyumunu zorlaştırmaktadır. Bu moleküllerden sadece Semaglutid'in oral formu bulunmaktadır (34). GLP-1 Reseptör Angonistleri ile ilgili yapılan bir çalışmada(DURATION-6) hastalara haftalık exanatide ile liraglutide uygulanıp sonuçları karşılaştırılmıştır. HbA1c düzelme oranı liraglutid kullanan grupta daha fazla olmuştur. Bir diğer karşılaştırmalı çalışmada ise (HARMONY-7) hastalara günlük liraglutide ile haftalık albiglutide uygulanıp sonuçları karşılaştırılmıştır.HbA1 c düzeyinde liraglutid uygulanan grupta daha fazla düşüş sağlamıştır. Liraglutid'in glukoz ve kilo kaybı daha iyi olduğu görülmüştür (35). GLP-1 Reseptör Agonistleri vücut ağırlığını ve sistolik kan basıncını düşürür. Hipoglisemiye neden olma riskleri düşüktür. Yan etki olarak şişkinlik ve mide bulantısı gözlenir. Yan etkiler doza bağımlıdır, bu yüzden tedaviye en düşük dozla başlanmalıdır. Akut/kronik pankreatit öyküsü veya multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) öyküsü veya medüller tiroid karsinomu olan hastalarda bu grup moleküller kontrendikedir. Tedavi esnasında akut pankreatitin klinik belirti ve semptomları görülürse tedavi derhal durdurulmalıdır. Tedavide sıklıkla plazma amilaz ve/veya lipaz aktivitesinde semptomsuz bir yükselme gözlenir. Bu durumlarda tedaviye devam edilebilir (36).

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri(DPP-4İ) : DPP-4 inhibitörleri; DPP-4 enzimini inhibe ederek dolaşımda inkretin hormonların metabolize olmasına engel olurlar ve endojen GIP(Gastrik İnhibitör Polipeptit) ve GLP-1'in etki süresini uzatırlar. DPP-4'ün inhibe edilmesi prandial insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu baskılar. Bu etkileriyle hepatik glukoneogenezi baskılayıp periferal glukoz tüketimini artırarak; Tip 2 DM'li hastalarda postprandial glukoz düzeylerini azaltırlar. Bu grupta bilinen moleküller sitagliptin,vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin'dir. Alogliptin dışındaki moleküllerin ülkemizde klinik kullanımı mevcuttur. Sitagliptin, saxagliptin ve vildagliptin metabolize edilirken büyük bir kısmı böbrekten atılır. Bundan dolayı orta-ağır böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanması yapılmalıdır. Linagliptin büyük oranda böbrek dışı yolla atıldığından böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde doz ayarı yapılmadan kullanılabilmektedir. Eksenatid özellikle böbrekle atıldığından ağır böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. En sık bildirilen yan etkileri ise nazofarenjit ve baş ağrısıdır. Hipoglisemi riski oldukça düşüktür (35,37).

Amilin Analogları: Bir β hücre hormonu olan amilinin sentetik analoğu olan pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla ABD'de kullanılmaktadır, ülkemizde onaylı değildir. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde 3 kez subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (38).

SGLT-2 inhibitörleri: Başlıca mekanizması proksimal tübülde renal glukoz geri emilimini inhibe ederek idrarla glukoz atılımını arttırır ve glukoz yükünü azaltırlar. Bu grup ilaçların antidiyabetik olmasına ek olarak en büyük avantajı kardiyovasküler koruma sağlamasıdır. Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan üç büyük klinik çalışmada, empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozinin kalp yetmezliği insidansını azalttığı ve tahmini glomerüler filtrasyon hızında büyük düşüş sağladığı ve böbrek üzerinde koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir (39,40,41).

İnsülin : Dünyada diyabetleri hastaların yaklaşık %15'i insülin tedavisi almaktadır. Bazal insülinlerin ortaya çıkışında asıl amaç hipoglisemiyi azaltmak ve doz zamanlaması konusunda daha fazla esneklik sağlamak için daha uzun etki göstermeleridir. Hızlı etkili insülinlerin ise asıl amacı glikoz düşürücü etkilerinin hızlı başlaması ve hızlı sonlanmasıdır. Uzun etkili bazal etkili insülin olarak insülin glargin(U-100 ve U-300),insülin detemir ve insülin degludec kullanılmaktadır Orta etkili bazal insülin olarak NPH insülin kullanılmaktadır Hızlı etkili olan moleküller ise insülin aspart,lispro,glulisin ve inhale regüler insülindir (42). Ülkemizde bazal insülin ve hızlı etkili insülin kombine preparatları da kullanılmaktadır.

2.1.7 DM Komplikasyonları

DM'li hastalarda zaman içinde doku ve organlarda biyokimyasal ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Bu komplikasyonlar akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma akut komplikasyonlardandır. Kronik vasküler komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak iki grupta incelenir. Mikrovasküler olanlar retinopati, nefropati ve nöropati iken, makrovasküler olanlar iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, periferik vasküler hastalıktır (43).

2.1.7.1 Diyabetik Makrovasküler Komplikasyonlar

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (AKVSH) olarak da tanımlanan makrovasküler komplikasyonlar tuttukları bölgeye göre isimlendirilmektedir. Koroner/İskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır.

Diyabetli hastalar makrovasküler hastalık açısından yüksek risk altındadır ve diyabet, kalp hastalığından daha erken ölüme neden olur. 10 yaş altında diyabet tanısı alan kişilerde yaşam kaybı süresi daha fazla olup, koroner arter hastalığı ve akut miyokard enfarktüsü riski, 26-30 yaş arası diyabet tanısı alan kişilere göre 30 kat daha fazladır. Aterosklerozun diyabetik hastalarda normal popülasyona göre daha hızlı olmasının sebebinin endotel disfonksiyonuna neden olan hiperglisemi ve oksidatif strese bağlı olduğu düşünülmektedir.

Diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonların temelinde inflamasyonda artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Diyabetli genç popülasyonda sağlıklı yaşıtlarına göre inflamatuar biyobelirteç düzeylerinin daha yüksek olduğu, tip 2 diyabetlilerin ise tip 1 diyabetlilere göre daha yüksek inflamatuar biyobelirteç düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir.

Yaşam tarzı faktörleri (sigara içmek, zayıf egzersiz ,diyet gibi), obezite ve dislipidemi, periferik nöropati ve makrovasküler hastalık için risk faktörleridir. Hipertansiyon, diyabetik nefropati, insülin direnci veya ciddi diyabetik retinopatinin varlığı da kardiyovasküler hastalık için risk faktörleridir (44).

2.1.7.2 Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.7.2.1 Diyabetik Retinopati

Diyabetik Retinopati(DR), DM'nin yaygın bir komplikasyonudur. DM'li hastalarında 1/3 ünde DR saptanmaktadır ve yaşlı popülasyonda görme kaybının ana nedenidir. DR, diyabetin süresi, hiperglisemi düzeyi ve hipertansiyon ile korele olarak ortaya çıkar (45). DR, iskemiğe bağlı retinal damarların anormal büyümesi ile karakterizedir. Bu büyüme hipoksik retinaya oksijeni sağlamak için gerçekleşmektedir.

DR geliştikten sonra herhangi bir zamanda maküler bölgede retinal kalınlaşma gerçekleşebilmektedir. Bu durum diyabetik maküler ödem (DMÖ) olarak tanımlanmaktadır. DMÖ, aşırı geçirgen damarların sızdırması nedeniyle kan-retina bariyerinin bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır.

Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için erken teşhis ve glisemik kontrol önemlidir. İleri evreler de ise lazer fotokoagülasyon başarılı bir yöntemdir (46).

2.1.7.2.2 Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Bu hastalık grubu sinir sisteminin farklı kısımlarını etkilediği için çeşitli klinik belirtilerle kendini gösterebilir. Diyabetik periferik nöropatilerin yaklaşık %50 kadarı asemptomatik seyretmektedir. Asemptomatik hastalarda farkedilmeyen his kayıpları nedeniyle , istenmeden özellikle ayaklarda yaralanmalar meydana gelebilir. Diyabetik nöropatilerin önlenmesi, glikoz kontrolü ve yaşam tarzı değişikliklerine odaklanır (47).

Diyabetik sensorimotor polinöropati (DSPN), diyabetli kişilerin yaklaşık üçte birinde görülür. Bu da, esas olarak nöropatik ağrı ve ayak ülserasyonları nedeniyle yaşam kalitelerini belirgin şekilde etkileyebilir. DSPN'nin bir sonucu olarak semptomlar tipik olarak distal alt ekstremitelerde ağrı, parestezi ve uyuşma şeklinde görülür.

Ağrısı olan hastaların tedavisinde basit analjezikler yetersizdir. Genel olarak, analjezikleri aşamalı bir şekilde kullanmak daha güvenli bir yöntemdir. Tedavide genel prensip trisiklik antidepresanlar, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, pregabalin ve gabapentini birinci basamak ajanlar olarak kullanmaktır. Alfa lipoik asit ise güçlü kanıtları olmamasına rağmen pratikte kullanılan bir diğer ajandır (48).

2.1.7.2.3 Diyabetik Nefropati

2.1.7.2.3.1 Diyabetik Nefropati Epidemiyoloji ve Tanımı

Diyabetik nefropati (DN), diyabetes mellitusun en sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından biridir ve diyabetik hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. DN, diyabetli hastaların yaklaşık üçte birinde gelişmektedir (49).

Diyabetik nefropati bir diğer adıyla diyabetik böbrek hastalığı, diyabetli hastalarda albüminüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) veya her ikisinin varlığı ile seyreden bir tablodur (50).

Diyabetli hastalarda DN insidansı ve seyri ülkeler arasında değişiklik gösterir. Örneğin, diyabetli Afrikalı, Amerikalı, Orta Doğulu ve Asyalı hastalarda, Avrupa popülasyonlarına göre üriner albümin/kreatinin oranı daha yüksektir. DN insidansının etnik farklılıklar göstermesinin nedenleri olarak ; sosyoekonomik farklılıklar, daha düşük tarama oranları, komplikasyonlara erken müdahalede gecikme, diyet,yaşam tarzı,sigara ve genetik faktörler sayılabilir (51).

2.1.7.2.3.2 Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri

DN risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk ve aile öyküsü, hiperglisemi , hipertansiyon, dislipidemi, diyet ve obezite olarak sınıflandırılabilir. Bilinen en belirgin risk faktörleri hiperglisemi ve hipertansiyondur. HbA1c gibi glikoz seviyeleri belirteçleri mikroalbuminüri insidansı ile ilişkili olsa da, glisemik kontrolü zayıf olan birçok hastada renal komplikasyon gelişmeyebilir, bu da altta yatan tek faktörün hiperglisemi olmadığını gösterir. Hipertansiyon, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette DN gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Tip 1 diyabetli bireylerde, tanı sırasında kan basıncı seviyeleri genellikle normaldir, ancak mikroalbüminürinin başlamasıyla birlikte yükselir. Tip 2 diyabette, DN'den yıllar önce veya sonra gelen hipertansiyonun varlığına başka faktörler katkıda bulunur. Dislipidemi, diyabette DN gelişimi için bir başka risk faktörüdür. Özellikle yüksek trigliserid , apolipoprotein B veya düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette DN gelişimi ile ilişkilidir (51).

2.1.7.2.3.3 Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi ve Sınıflandırması

Diyabetik nefropatinin ortaya çıkmasına neden olan asıl sebep glomerüler hiperfiltrasyondur.

Hiperglisemi, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), glukagon, nitrik oksit (NO), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve prostaglandin gibi vazoaktif medyatörlerin salınması afferent arteriyolerde dilatasyona neden olur.

Proksimal tübüllerde sodyum glikoz kotransporter 2'nin (SGLT2) up regülasyonu nedeniyle hem glikozun hem de sodyum klorürün geri emilimi artar. Böylece, sodyum klorürün distal tübül makula densasına taşınması azalır ve afferent arteriyolde dilatasyona neden olur.

Bunlarla birlikte anjiyotensin II düzeyinin yüksek olması nedeniyle efferent arteriyolde vazokonstriksiyon meydana gelir, otoregülasyon değişikliklerine ve glomerüler hipertansiyona neden olur (52).

Öte yandan, hiperglisemi, insülin direnci ve kompansatuar hiperinsülinemi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artması, protein kinaz C'nin aktivasyonun indüklediği proinflamatuar sinyalleme gibi bazı hücre içi mekanizmaları etkileyerek endotel disfonksiyonuna neden olur. .Endotel hücreleri tarafından üretilen medyatörlerin etkileşimleri bozulur. Endotelin-1 (ET-1), vasküler homeostazın düzenlenmesinde endotel hücreleri tarafından üretilen en güçlü vazoaktif peptiddir.

Endoteldeki kompansatuar hiperinsülinemi ET-1 sekresyonunu arttırır, böylece vazokonstriksiyon ve vasküler fonksiyon bozukluğuna neden olur.

DN'deki glomerüler ve vasküler lezyonlar oksijenlenmeyi azaltır, renal medulla hipoksisine ve renal tübüler disfonksiyona neden olur. Kompanzasyon için nefronlar daha fazla oksijen istemeye başlar ve yeterli oksijen kaynağı olmazsa daha fazla serbest radikal üretilerek böbrek doku hasarına neden olur. Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF), hipoksik durumlarda kompansasyon için artar. Ancak hiperglisemi HIF stabilitesini bozabilir ve doku fibrozunu kolaylaştırabilir. Sonuç olarak serum glukoz düzeyi ne kadar artarsa doku hasarı da o kadar artmaktadır (53).

Diyabet durumunda aktive olan RAAS (Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi), efferent daralmayı ve intraglomerüler hipertansiyonu indükleyerek ve çeşitli pro-inflamatuar ve pro fibrotik yolakları aktive ederek DN'nin gelişiminde önemli bir rol oynar. RAAS inhibisyonu, efferent arteriyoler direnci azaltır ve sonuç olarak intraglomerüler basıncı azaltır ve diğer hemodinamik olmayan hasar yollarını baskılar. Bu sebeple diyabetli hastalarda renal koruma için kullanılmaktadırlar. Ancak hiperkalemi ve akut böbrek hasarı gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (54).

Albüminüri klasik diyabetik nefropatinin erken belirtisi olarak kabul edilir, patolojik olarak ise glomerüler bazal membran kalınlaşması, endotel hasarı, mezangiyal genişleme ve podosit kaybı ile karakterizedir (49). Ek olarak arteriyel hyalinozis dahil olmak üzere vasküler lezyonlar da görülmektedir. Hiperglisemi diyabetik nefropatinin başlamasında önemli bir rol oynar; glikoz metabolitleri, yağ asitleri ve amino asitlerin oranlarının değişmesi, mitokondriyal solunum zinciri fonksiyonunda değişiklikler yoluyla hücresel değişiklikleri tetikler (55).

Klinik belirtiler proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici azalmadır.

Renal Patoloji Komitesi tarafından diyabetik böbreğin patolojisini sınıflandırmak için sistematik bir sınıflandırma geliştirilmiştir.

Sınıf I – İzole glomerüler bazal membran kalınlaşması.

Sınıf II – Hafif (Sınıf IIa) veya şiddetli (Sınıf IIb) mezangiyal genişleme.

Sınıf III – Biyopside en az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) gözlenir ve <% 50 global glomerüloskleroz vardır.

Sınıf IV – İleri diyabetik glomerüloskleroz. %50 küresel glomerüloskleroz vardır.

Diyabetik nefropati ayrıca "makroalbuminüri" ile "aşikar nefropati" ve "mikroalbuminüri" ile "erken nefropati" olarak alt bölümlere ayrılmıştır (49).

2.1.7.2.3.4 Diyabetik Nefropati Tanısı ve Seyri

Genel olarak diyabetik hastalarda renal hasarın tespiti için , 24 saatlik veya gecelik idrar toplama örnekleme yöntemleri kullanılmıştır.

Üriner albümin ekskresyon(ÜAE) oranı 20–200 lg/dak veya 30–300 mg/24 saate ulaştığında mikroalbuminüriye dönüşürken, ÜAE oranı 300 mg/24 saati aştığında makroalbuminüri meydana gelir. Mikroalbüminüri ile başlayıp daha sonra makroalbüminüriye dönebilirken, mikroalbüminüri ile başlayıp normoalbüminüriye de dönebilir (49).

Yüksek albüminüri seviyeleri ve daha düşük eGFR seviyeleri bağımsız olarak kardiyovasküler olay ve ölüm riskini artırır. Kardiyovasküler olay insidansı, idrar albümin atılımındaki her 10 kat artış için yaklaşık 2,5 kat ve eGFR'nin her yarılanması için yaklaşık iki kat daha fazladır (50).

DN doğal seyri ilk kez 1983 yılında Mogensen ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (56). Bu tanımlamaya göre DN seyrinde 5 aşama vardır:

Evre 1: Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi ile karakterizedir. Üriner albümin atılımı <30 mg/24saat düzeyindedir. Genellikle tanı anındaki evredir.

Evre 2: Sessiz evre olarak da bilinir. Hastalık bu evrede klinik belirti göstermez ancak biyopsi örneklerinde morfolojik lezyonlar olduğu görülmüştür. GFR normal veya yüksek olabilir. Albümüri görülse bile geçici olabilir. Bu evre genellikle ilk 5 yıllık dönemi kapsamaktadır.

Evre 3: Diyabetik nefropatinin asıl başlangıcının olduğu evredir. Mikroalbuminüri olarak tanımladığımız, idrar albümin atılımı 30-300 mg/24 saat düzeyindedir. Bu evrede GFR genellikle normaldır. Kan basıncında yükselmeler görülebilir, bu evredeki hastalarda kan basıncı yükseldikçe idrar albümin atılımında da artış görülmektedir. Bu evre genellikle tanı sonrası 5-15 yıllık dönemi kapsamaktadır.

Evre 4: Aşikar diyabetik nefropati evresi olarak bilinir. Kalıcı proteinüri (>0,5 g/24 saat) ve kalıcı yüksek kan basıncı ile karakterizedir. Tedavi edilmezse eGFR ortalama 1 ml/dak/1,73 m2/ay oranında düşmektedir. Genelde bu evrede diyabetik retinopatinin de eşlik etmeye başladığı görülmektedir. Renal Ultrason da böbrek boyutları normal görülmektedir. Bu evre genellikle tanı sonrası 15-25 yıllık dönemi kapsamaktadır.

Evre 5: Üreminin eşlik ettiği son dönem böbrek yetmezliği evresidir. GFR <10 ml/dak/1.73 m2 olarak ölçülür. Bu evrede tedavi diyalizdir. Genellikle tanı sonrası 25 -30 yıllık dönemi kapsamaktadır (57).

2.1.7.2.3.5 Diyabetik Nefropati Tedavisi

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, glikoz kontrolü, lipidler ve kan basıncını kontrolü de dahil olmak üzere diyabetin yönetimi, DN gelişimini önlemede oldukça etkilidir. Kan basıncını düşürmek, diyabette DN için en etkili tedavi olarak kabul edilir ve birçok çalışma, sistolik kan basıncını düşürmeye yönelik tedavileri takiben albüminürinin ilerlemesinde önemli azalmalar olduğunu gösterir (51).

Diyabetik nefropatinin tedavisinde en çok kullanılan tedavi Renin-anjiyotensin sistem (RAS) blokaj tedavisidir. RAS blokaj tedavisi genellikle sadece kalıcı albüminüriden sonra başlatıldığından, albüminürinin olmaması tedaviyi başlatmak için doğru zamanın belirlenmesini zorlaştırmaktadır (55).

2000'li yılların başında nefropati tedavisinde ilk denenen ajanlar ACE (Anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ve ARB (Anjiyotensin reseptör blokörü)' ler olmuştur. Tip 2 diyabetli mikroalbüminürisi olan hipertansif hastalarda yapılan iki çalışmada (IRMA2 ve IDNT); irbesartan tedavisinin, albüminüriye ilerleme hızını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (58,59). Tolere edilebilirlik ve uyum ARB (Anjiyotensin reseptör blokörü) 'ler ile daha yüksek olsa de, kan basıncındaki azalma açısından ACE inhibitörlerinin ARB'lere karşı klinik etkinliğinde belirgin bir fark görülmemiştir (51).

SGLT-2 grubu preparatların, glukoz düşürücü etkilerinin yanında böbrek ve kalp koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Dapagliflozin ile yapılan bir çalışmada günlük 10 mg Dapagliflozin kullanımının son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek kaynaklı ölüm insidansında azalma sağladığı gösterilmilştir (60). Empagliflozin (EMPA-KIDNEY) ve Kanagliflozin (CREDENCE) tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ise, Empagliflozin ve Kanagliflozin kullananlarda plaseboya göre böbrek hastalığının ilerlemesi ve ölüm riski daha düşük bulunmuştur (61,62).

2.1.8 Diyabetik Nefropatide Potansiyel Biyobelirteçler

Erken bir biyobelirteç daha erken tanıya olanak sağlayabileceğinden dolayı, erken tedavi diyabetik komplikasyonların azalmasını sağlayabilir veya ilerlemesini önleyip geciktirebilir (63).

Diyabetik hastalarda mikro ve makrovasküler hastalık gelişme riskinin yüksek olmasında trombositlerin rol oynadığı bilinmektedir. Değişen trombosit morfolojisi ve işlevi bu riski arttırmaktadır. Trombositler ile ilişkiyi araştırmak için yapılan bir çalışmada, MPV(Ortalama trombosit hacmi) değerinin diyabetik hastalarda diyabetik olmayan kişilere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (64). Tip 2 DM'li hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ,mikrovasküler hastalığı (retinopati veya mikroalbuminüri) olanlarda olmayanlara göre MPV değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (65).

2018 yılında 170 hasta ile yapılan bir çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda ortalama Sistatin C düzeyinin , nefropatisi olmayan diyabetlilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve serum Sistatin C düzeyinin diyabetik nefropati erken tanısında serum kreatinin değerine göre daha anlamlı olduğu görülmüştür (66).

106 hastayla yapılan bir diğer çalışmada, serum homosistein düzeyi Tip 2 DM ile karşılaştırıldığında diyabetik nefropatide anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve böbrek hasarının ciddiyeti ile ilişkili olduğu görülmüştür (67).

Güncel bir diğer çalışmada 75 hasta üzerinde nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL), β-trace protein (βTP) ve mikroRNA-130b (miR130b) düzeylerine bakılmıştır. NGAL ve βTP'nin serum seviyeleri, mikroabluminürili Tip 2 DM hastalarında, normoalbuminürili Tip 2 DM hastaları ve sağlıklı kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğı görülmüştür. Serum miR-130b düzeyi Tip 2 DM'li hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaldığı görülmüş olup, normoalbüminürili Tip 2 DM'li hastalara göre mikroalbüminürili Tip 2 DM hastalarında daha fazla düştüğü saptanmıştır (68).

Türkiye'de 78 Tip 2 DM'li hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalar idrar albümin atılım değerlerine göre gruplara ayrılmış olup , serum ve idrar TGF-1 düzeyleri mikroalbüminürik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (69).

Tübüler hasarı en iyi yansıttığı bilinen potansiyel belirteçler KIM-1(Böbrek hasar molekülü-1 , NGAL, L-FABP (Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein) ve sistatin C'dir. KIM-1 böbreğin proksimal tübül hücrelerinden eksprese edilen bir proteindir.
Akut böbrek hasarına cevap olarak üriner KIM-1 konsantrasyonları artar (70). Diyabetik nefropatili 894 hasta ile yapılan bir vaka-kohort çalışmasında, daha yüksek plazma KIM-1 seviyeleri, diyabetik nefropatinin ilerleme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (71). Tip 1 DM'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek L-FABP düzeyleri DN ilerlemesi ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir (72). Yine Tip 2 DM'li hastalar üzerinde yapılmış bir çok çalışmada yüksek idrar L-FABP düzeylerinin DN'nin ilerlemesinin yüksek bir belirteci olduğu gözlenmiştir (73).

TNF-a (Tümör nekroz faktör-alfa) ve IL-1β (İnterlökin-1beta) gibi inflamasyon belirteçlerinin de DN'nin ilerlemesini öngören potansiyel belirteçler olduğu bilinmektedir. Hayvan ve insan çalışmaları, DN'de idrar TNF-α atılımının ve serum TNF-α düzeylerinin her ikisinin de yükseldiğini ileri sürmüştür (74). Ek olarak bazı çalışmalar, DN hastalarında serum interlökin-18 (IL-18) seviyesinin yükseldiğini, HbA1c ve Üriner Albümin/Kreatinin oranı ile ilişkili olduğunu, dolayısıyla diyabetik nefropatide potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir (75).

NLR ve DN arasındaki ilişki ilk defa 2015 yılında, 115'i erken evre DN'li 253 Tip 2 DM hastası ile yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Sonuçlar, DN'li diyabetik hastalarda NLR değerlerinin, DN'siz diyabetik hastalara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar NLR'nin erken evre DN ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (76). İskoçya'da hemodiyaliz hastalarını kapsayan retrospektif bir çalışmada, NLR yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çalışma sonucunda NLR'nin böbrek hasarını öngörebilecek, ucuz, kolayca bulunabilen bir potansiyel biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (77).

NLR ile DN varlığı arasındaki ilişkiyi incelemek için 2404 hastayı içeren bir meta-analiz yapılmıştır ve DN hastalarında NLR anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. MPV(Ortalama trombosit hacmi) ile DN arasındaki ilişki için 1700 hastalık bir metaanaliz yapılmış olup MPV değeri DN hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmanın sonucunda DR ve DN hastalarında NLR, MPV ve PDW'nin daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Ayrıca MPV'nin DR şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu, NLR'nin ise DN derecesi ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (78). Yapılan bir retrospektif çalışmada 306 morbid obez hastada NLR'nin Tip 2 DM gelişimi açısından tanısal olup olmayacağı araştırılmıştır. Morbid obez hastalarda sağlıklı kontrollere göre NLR anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup yüksek NLR, morbid obezitede Tip 2 DM'nin güçlü bir belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir (79). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada 110 hasta 75 gram OGTT sonucuna göre gruplara ayrılmıştır; normal glukoz toleransı olanlar, bozulmuş glukoz toleransı olanlar, yeni tanı alan diyabet hastaları ve daha önce tanı almış komplikasyonsuz diyabet hastaları şeklinde gruplandırılmıştır. Bütün hasta gruplarında NLR değeri ölçülmüş olup bozulmuş glukoz toleransı olan,yeni diyabet tanısı alan ve bilinen diyabetli hastalarda normal glukoz toleransı olan bireylere göre NLR anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. NLR'nin bir inflamasyon belirteci olduğu bilinmektedir ve bu çalışmanın sonucunda NLR'nin prediyabet ve diyabette kronik inflamasyonun bir belirteci olduğu bir kez daha gösterilmiştir (80). Ağır sepsis hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada hastalar 2 gruba ayrılıp incelenmiştir; ilk grup ağır sepsis sırasında akut böbrek hasarı gelişenler, ikinci grup ise ağır sepsis sırasında akut böbrek hasarı gelişmeyenler. Sepsis ile yoğun bakıma alınan hastalardan ilk 24 saat içinde kan alınmış olup NLR değeri hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucu ilk 24 saatte hesaplanan NLR'nin, şiddetli sepsiste sepsisle ilişkili akut böbrek hasaranın güçlü belirleyicisi olabileceğini göstermiştir (81). İnsülin direnci olan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HOMA-IR > 2 (Homeostatik İnsülin Direnci Değerlendirilmesi) olan hasta grubunda NLR anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda NLR'nin insülin direnci için güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir (82).

MPV, PDW ve trombosit sayımına ilişkin verileri meta-analiz yöntemiyle Tip 2 DM hastalarında inceleyen ilk çalışmada, Tip 2 DM olmayanlara kıyasla Tip 2 DM'de MPV ve PDW'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ancak trombosit sayısındaki değişikliklerle ilişkili bulunmamıştır (83). Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz Tip 2 DM ve sağlıklı kontrollerle yapılan, PDW ve MPV değerlerini içeren bir çalışmada her iki değer de retinopatisi,nöropatisi ve nefropatisi olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PDW >16,9fL ise diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar açısından %74,5 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (84). Yanık hastalarında yapılan bir çalışmada böbrek hasarı ile PDW (Trombosit dağılım hacmi) arasında ilişki araştırılmış olup erken PDW düzeyinin ciddi yanık sonrası akut böbrek hasarı için değerli bir belirleyici olabileceği gösterilmiştir. PDW'deki %1'lik artış başına akut böbrek hasarı oluşumunda %30,9'luk bir artış gösterdiği görülmüştür (85).

Söz konusu potansiyel biyobelirteçlerin DN erken tanısında güvenilir olarak kullanılması için bir çok akademik çalışma devam etmektedir.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmada diyabetik nefropati tanısı alan hastalarda, NLR ve PDW ölçümünün nefropati tanısı için erken dönem belirteci olarak ve kardiyovasküler olay riskini ön görmede faydalı olup olamayacağının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2017 ile Ocak 2023 tarihleri arasında T.C. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji kliniklerinde ayaktan veya yatarak tedavi almış olan Tip 2 DM tanılı 160 diyabetik nefropatili hasta grubu (spot idrarda mikroalbümin/kreatinin >30 mg/gr) ve 182 diyabetik nefropati tanısı olmayan diyabetik kontrol hasta grubu grubu (spot idrarda mikroalbümin/kreatinin <30 mg/gr) ile çalışma tamamlanmıştır. Başka merkezde takip edilen hastalar çalışmaya alınmamıştır.

T.C. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 06/07/2022 tarihli 2022/900/40 sayılı onayı (Ek-1) alınmıştır. Hastalara ait bilgiler, hastane veri tabanından retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların veri tabanından alınan bilgileri takip formlarına işlenmiştir. Bu formda hastanın yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, komorbid hastalıkları, serum kreatinin, serum albümin, spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı, Hba1c, açlık serum glukoz, hemoglobin, MCV(Ortalama eritrosit hacmi) ,RDW-CV (Eritrosit dağılım genişliği) ,trombosit, MPV,PDW ve NLR değerleri formda not edilmiştir. Trombosit, MPV ve PDW değerleri analiz edilirken antikoagülan kullanan hastalar trombosit değerlerini etkileyebileceğinden, bu hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmaya Tip 1 DM hastları dahil edilmemiştir. Kontrol grubu diyabet tanısı almış ancak nefropatisi olmayan hastalardan oluşturulmuştur. Aynı takip formları kontrol grubu hastalar için de oluşturulmuştur. Çalışmadan dışlama kriterleri hasta ve kontrol grubu için aynıdır.

Veriler IBM SPSS Statistics 26 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2019 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalama, standart sapma; uymayanlar ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur.

Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher Exact veya Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarını sağlayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında student T testi, parametrik test varsayımlarını sağlamayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin ilişkisi Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 168'i diyabetik nefropati tanılı hasta grubu,174'ü kontrol grubu olarak belirlenen nefropati olmaksızın Tip 2 DM tanılı toplam 342 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %45,3'ü kadın, %54,7'si erkektir. Yaş ortalaması ise 65,33 olarak belirlenmiştir.

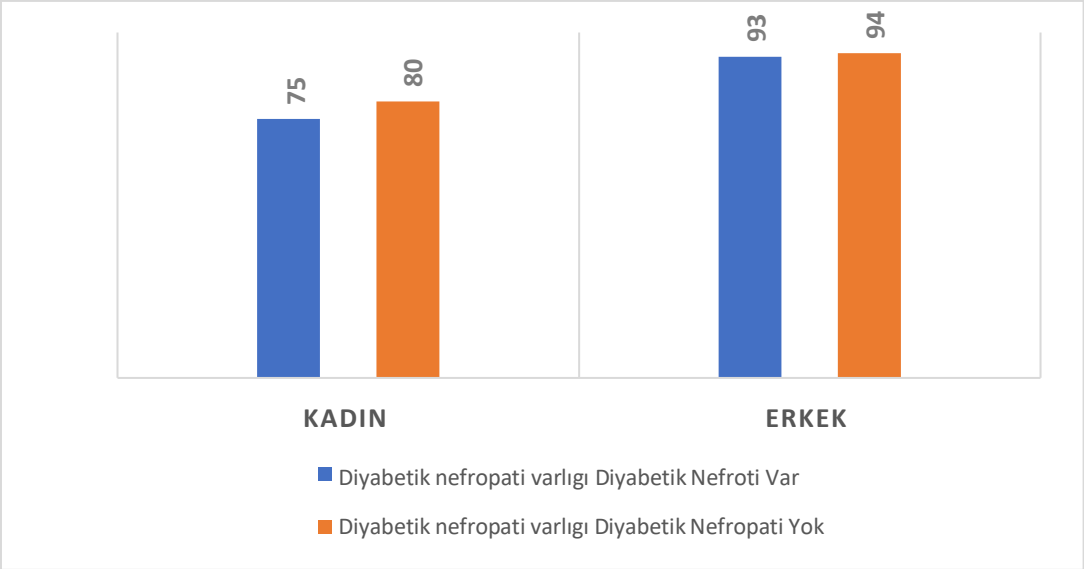
Tablo 3: Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet Dağılımı

	Hasta		**Kontrol**		**P**
	N	**%**	**N**	**%**	
Kadın	75	44,60%	80	46,00%	0,804
Erkek	93	55,40%	94	54,00%	

Pearson Ki-Kare testi uygulanmış sonuçlar sayı (n) ve yüzde (sütun) olarak gösterilmiştir.

Diyabetik nefropatisi olan hastaların %44,60'ı kadın, %55,40'ı erkek, diyabetik nefropatisi olmayan hastaların %46'sı kadın, %54'ü erkektir. Cinsiyete göre diyabetik nefropati varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,804).

Şekil 1: Diyabetik Nefropatinin Cinsiyete Göre Dağılım Grafiği



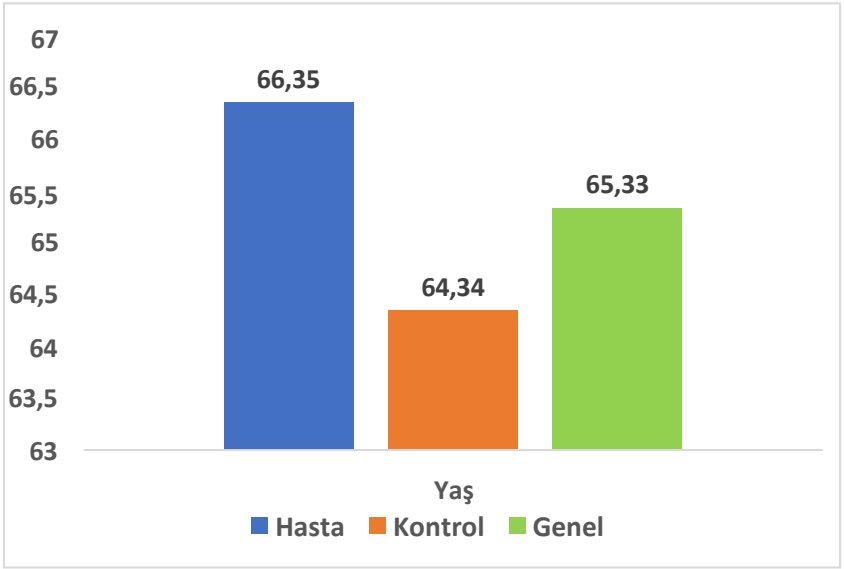
Vaka grubunun yaş ortalaması 66,35, kontrol grubunun yaş ortalaması 64,34 olarak gerçekleşmiş, örneklemin genel yaş grubu ise 65,33 olarak belirlenmiştir. Vaka grubunun yaş değerleri 30-94 arasında, kontrol grubunun se 31-87 yaş arasındadır. Vaka ve kontrol grupları yaş açısından istatistiksel olarak benzer saptanmıştır (p=0,134).

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaş Dağılımları

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min-Max	P
Hasta	168	66,35	13,034	67	30-94	
Kontrol	174	64,34	11,571	66	31-87	0,134
Genel	342	65,33	12,334	66	30-94	

Bağımsız örneklem T-testi uygulanmış, sonular ortalama, std. Sapma, ortanca ve minimum maksimum değerleri ile gösterilmiştir.

Şekil 2: Diyabetik Nefropatinin Yaşa Göre Dağılımı

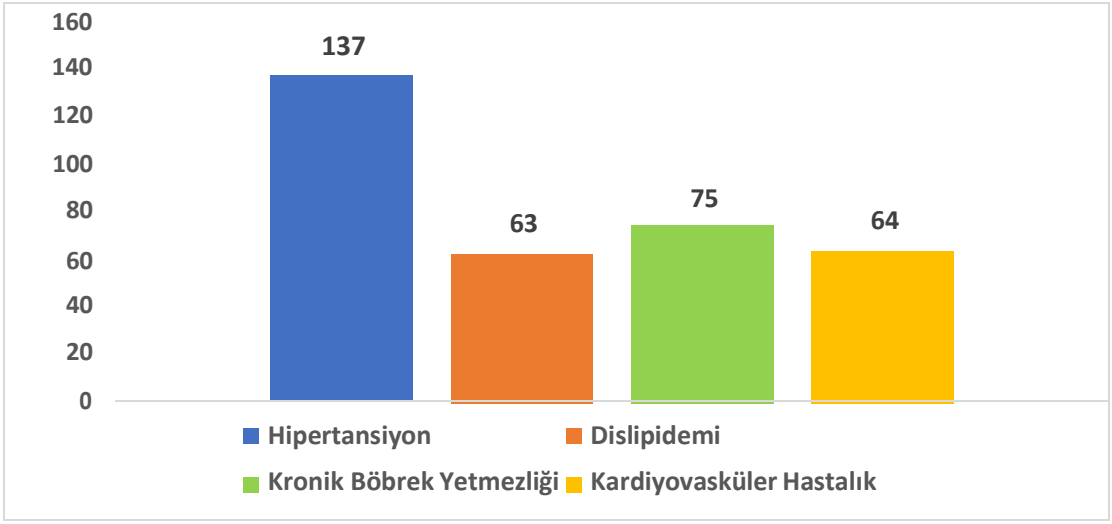


Komorbidite dağılımlarına bakıldığında hasta grubundaki katılımcıların %89,3'ünde en az 1 komorbid hastalık olduğu görülmüştür. Hastaların %81,5'inde hipertansiyon, %37,5'imde dislipidemi, %44,6'sında kronik böbrek yetmezliği ve %38,1'imde kardiyovasküler hastalık olduğu görülmüştür.

Tablo 5: Hasta Grubunda Komorbidite Dağılımları

	n	%
Hipertansiyon	137	81,5
Dislipidemi	63	37,5
Kronik Böbrek Yetmezliği	75	44,6
Kardiyovasküler Hastalık	64	38,1

Şekil 3: Hasta Grubunda Komorbidite Dağılım Grafiği

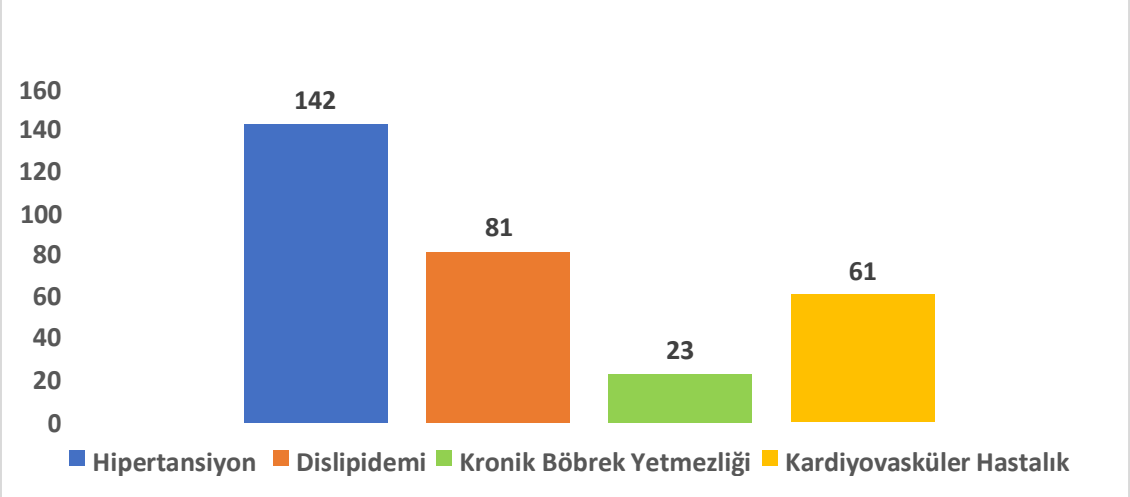


Komorbidite dağılımlarına bakıldığında kontrol grubundaki katılımcıların %95,4'ünde en az 1 komorbid hastalık olduğu görülmüştür. Hastaların %81,6'sında hipertansiyon, %46,6'sında dislipidemi, %13,2'sinde kronik böbrek yetmezliği ve %35,1'inde kardiyovasküler hastalık olduğu görülmüştür.

Tablo 6: Kontrol Grubunda Komorbidite Dağılımları

	n	%
Hipertansiyon	142	81,6
Dislipidemi	81	46,6
Kronik Böbrek Yetmezliği	23	13,2
Kardiyovasküler Hastalık	61	35,1

Şekil 4: Kontrol Grubunda Komorbidite Dağılım Grafiği



Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarında Komorbiditelerin Karşılaştırılması

	Grup		
	Hasta(n=168), n%	**Kontrol (n=174), n%**	**p**
Hipertansiyon Varlığı			
Var	137(49,10)	142(50,90)	0,988
Yok	31(49,20)	32(50,80)	
Dislipidemi Varlığı			
Var	63(43,80)	81(56,30)	0,09
Yok	105(53,00)	93(47,00)	
Kronik Böbrek Yetmezliği			
Var	75(76,50)	23(23,50)	**<0,001***
Yok	93(38,10)	151(61,90)	
Kardiyovasküler Hastalık			
Var	64(51,20)	61(48,80)	0,56
Yok	104(47,90)	113(52,10)	

Diyabetik nefropatisi olan hastalarla olmayan hastalar arasında kronik böbrek yetmezliği varlığı istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Buna göre diyabetik nefropatisi olan hastalarda kronik böbrek yetmezliği oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo 8: Hasta Grubunda İlaç Kullanımı

	n	**%**
Antihipertansif	130	77,4
Antikoagülan	85	50,6
Antihiperlipidemik	46	27,4
Antidiyabetik	120	71,4

Hasta grubundaki katılımcıların %77,4'ü antihipertansif, %50,6'sı antikoagülan, %27,4'ü antihiperlipidemik, %71,4'ü ise antidiyabetik kullanmaktadır.

Tablo 9: Kontrol Grubunda İlaç Kullanımı

	n	**%**
Antihipertansif	127	73,0
Antikoagülan	90	51,7
Antihiperlipidemik	54	31,0
Antidiyabetik	133	76,4

Kontrol grubundaki katılımcıların %73'ü antihipertansif, %51,7'si antikoagülan, %31'i antihiperlipidemik, %76,4'ü ise antidiyabetik kullanmaktadır.

Tablo 10: Hasta ve Kontrol Gruplarında İlaç Kullanımlarının Karşılaştırılması

	Diyabetik Nefropati Varlığı		
	Var (n=168), n%	**Yok (n=174), n%**	**P**
Antihipertansif			
Var	130(50,60)	127(49,40)	0,347
Yok	38(44,70)	47(55,30)	
Antikoagülan			
Var	85(48,60)	90(51,40)	0,835
Yok	83(49,70)	84(50,30)	
Antihiperlipidemik			
Var	46(46,00)	54(54,00)	0,458
Yok	122(50,40)	120(49,60)	
Antidiyabetik			
Var	120(47,40)	133(52,60)	0,291
Yok	48(53,90)	41(46,10)	

İlaç kullanımlarının diyabetik nefropati varlığına göre gösterdikleri farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

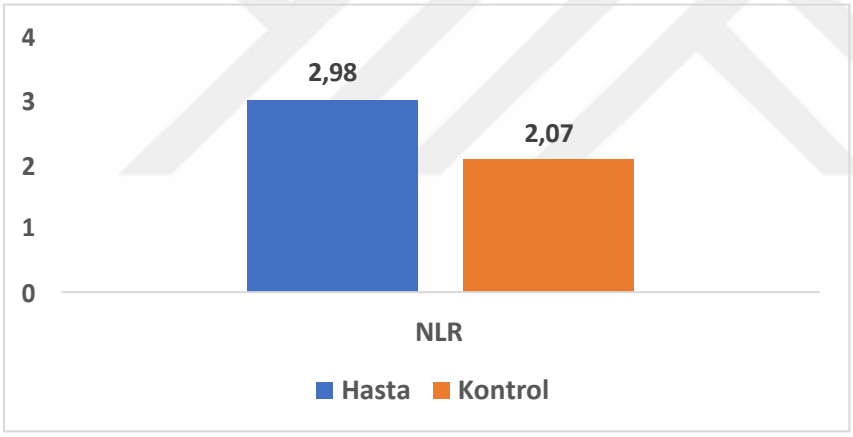
Tablo 11: Hasta ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup		
	Hasta (n=168)	**Kontrol (n=174)**	
	Ortalama±Std. Sapma	**Ortalama±Std. Sapma**	**P**
Kreatinin (mg/dl)	1,41±0,93 1,14(0,52-7,51)	0,96±0,38 0,87(0,56-4,51)	**<0,001***
Albümin	3,83±0,54 3,86(2,2-4,9)	3,94±0,57 4,03(2-4,9)	0,246
Hba1c	7,28±1,57 6,8(5,3-13,4)	6,90±1,37 6,46(4,9-12,3)	**0,016***
Açlık Glukoz	155,64±58,31 140(81-408)	140,84±50,35 124,5(83-479)	**0,013***
Mikroalbümin/Kreatinin Oranı (Spot İdrarda)	342,53±709,62 100,485(3,97-5752,84)	11,70±7,05 9,98(1,09-29,87)	**<0,001***
Hemoglobin	12,65±1,98 12,6(6,3-17,1)	13,78±1,64 13,8(8,9-17,2)	**<0,001***
MCV	86,39±8,23 87,8(31,3-102)	87,11±5,90 87,3(61,6-105)	0,353
RDW-CV	14,21±1,66 14,1(11,4-22,8)	13,74±1,20 13,6(11,2-18,2)	**0,003***
Trombosit	255,20±91,98 239(114-681)	260,63±78,58 255(66-437)	0,682
MPV	9,41±1,62 9,8(5,9-12,4)	9,37±1,74 9,85(5,5-13,7)	0,878
PDW	15,55±4,07 14,40(8,6-22,13)	14,85±3,89 13,25(8,90-22,60)	0,249
NLR	2,99±2,55 2,24(0,27-21,4)	2,07±1,21 1,8(0,46-9,51)	**<0,001***

Diyabetik nefropatisi olan hastaların kreatinin (p<0,001), Hba1c (p=0,016), açlık glukoz (p=0,013), mikroalbümin/kreatinin oranı (p<0,001), RDW-CV (p=0,003) ve NLR (p<0,001) değerleri olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Hemoglobin değerleri ise diyabetik nefropatisi olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Albümin, MCV, trombosit, MPV ve PDW parametrelerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Şekil 5: Hasta ve Kontrol Gruplarında NLR Ortalamaları Grafiği

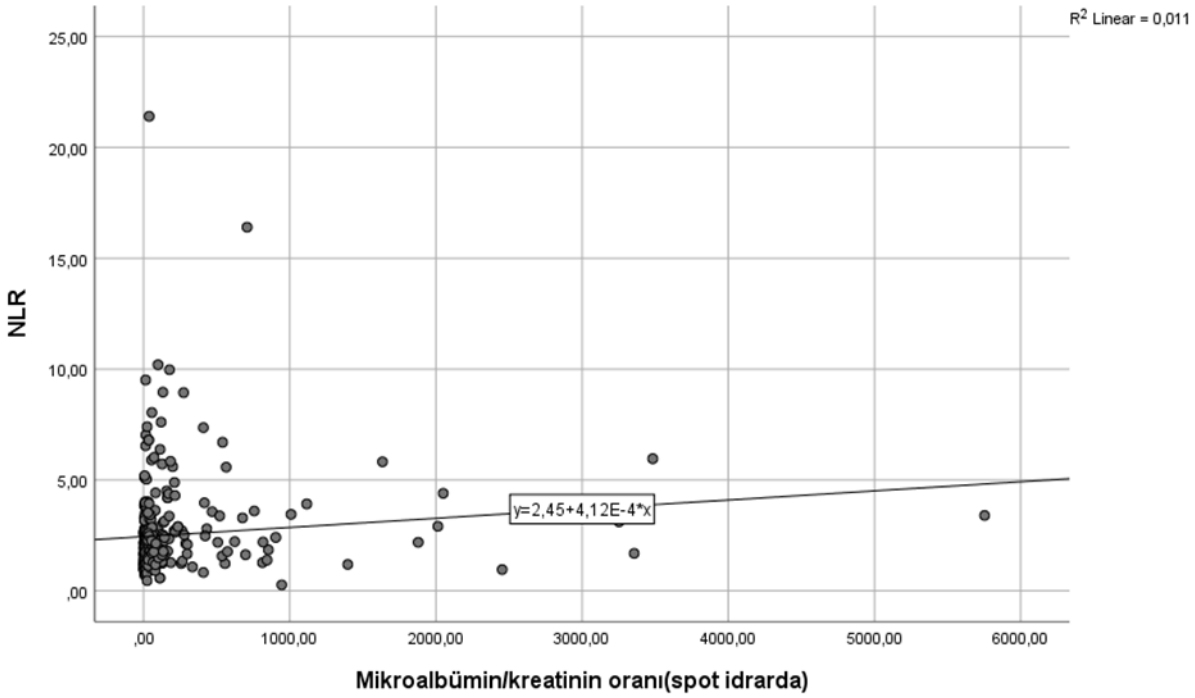


Tablo 12: Mikroalbümin/Kreatinin Oranına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Mikroalbümin/Kreatinin Oranı (Spot İdrarda)		
	30-300(n=131)	**>300(n=37)**	
	Ortalama±Std. Sapma	**Ortalama±Std. Sapma**	**P**
Kreatinin (Mg/Dl)	1,24±0,71	2,01±1,33	**0,002***
Albümin	3,89±0,52	3,68±0,61	0,092
Hba1c	7,24±1,52	7,42±1,81	0,539
Açlık Glukoz	155,43±56,18	152,27±65,17	0,772
Hemoglobin	99,87±69,43	1208,97±1152,74	0,069
MCV	12,77±1,83	12,01±2,31	0,274
RDW-CV	85,98±7,43	87,68±10,82	0,249
Trombosit	14,31±1,73	13,95±1,42	0,692
MPV	252,09±98,92	259,29±91,64	**0,009***
PDW	9,76±1,61	8,94±1,85	0,091
NLR	15,12±3,75	16,32±3,93	0,500

Mikroalbümin/kreatinin oranı 30-300 ve >300 olarak gruplandırılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Mikroalbümin/kreatinin oranı 300'ün üzerinde olan grupta kreatinin ($p<0,001$) ve MPV ($p=0,009$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Şekil 6: NLR ve İdrar Mikroalbümin/kreatinin Korelasyon Grafiği



NLR ile mikroalbümin/kreatinin oranı arasındaki ilişki pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (r=0,106, p=0,04).

Tablo 13: Kardiyovasküler Hastalığı (KVH) Olan ve Olmayan Hastaların NLR ortalamaları

NLR	N	Ortalama	Std. Sapma	p
KVH+	125	2,65	1,86	0,350
KVH-	217	2,44	2,12	

Kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan hastaların NLR ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,350) İki grubun da NLR değerleri benzerdir.

5. TARTIŞMA

Çalışmada diyabetik nefropatili hastaların %44,60'ı kadın, %55,40'ı erkek, diyabetik nefropatisi olmayan hastaların %46'sı kadın, %54'ü erkek olarak analiz edilmiştir. Vaka grubunun yaş ortalaması 66,35, kontrol grubunun yaş ortalaması 64,34 olarak gerçekleşmiş, örneklemin genel yaş grubu ise 65,33 olarak belirlenmiştir. Vaka ve kontrol grupları yaş açısından istatistiksel olarak benzer saptanmıştır. Sırasıyla, vaka grubu ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları p değerleri 0,804 ve 0,134 olup iki grup istatistiksel olarak benzer özellikte olduğu istatistiksel olarak da belirtilmiştir. Tip 2 DM hastalarında nefropati ile ilgili yapılan birkaç çalışmada da olduğu gibi bizim çalışmamızda da cinsiyete göre diyabetik nefropati varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Yaş dağılımları ise bu çalışmalar ile benzerlik gösterip anlamlı fark bulunamamıştır (86,87).

Komorbidite dağılımlarına bakıldığında vaka grubundaki katılımcıların %89,3'ünde en az 1 komorbid hastalık olduğu görülmüştür. Hastaların %81,5'inde hipertansiyon, %37,5'imde dislipidemi, %44,6'sında kronik böbrek yetmezliği ve %38,1'imde kardiyovasküler hastalık olduğu görülmüştür. Komorbidite dağılımlarına bakıldığında kontrol grubundaki katılımcıların %95,4'ünde en az 1 komorbid hastalık olduğu görülmüştür. Hastaların %81,6'sında hipertansiyon, %46,6'sında dislipidemi, %13,2'sinde kronik böbrek yetmezliği ve %35,1'inde kardiyovasküler hastalık olduğu görülmüştür. Komorbidite açısından vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hipertansiyon için ortalama p değeri;0.98 , dislipidemi için ortalama p değeri;0.09, kardiyovasküler hastalık için ortalama p değeri;0.56 ve kronik böbrek yetmezliği için ortalama p değeri; <0,001 olarak bulunmuştur.

Hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar, konjestif kalp yetmezliği gibi komorbiditelerin DN'ye anlamlı olarak daha fazla eşlik ettiğini gösteren çalışmaların aksine bizim çalışmamızda bu kormobiditeler ile DN arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (88). Ancak kronik böbrek yetmezliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark diyabetik nefropatili hastalarda kronik böbrek yetmezliği riskinin arttığını belirten bir çok çalışmayı desteklemektedir ancak diyabetik hastalarda diyabetik böbrek hastalığı görüldüğü gibi nondiyabetik böbrek hastalığı da görülmektedir ve bunların kesin olarak ayırıcı tanısı ancak histopatolojik olarak konmaktadır (49,52,86,89).

Hasta grubundaki katılımcıların %77,4'ü antihipertansif, %50,6'sı antikoagülan, %27,4'ü antihiperlipidemik, %71,4'ü ise antidiyabetik kullanmaktadır. Kontrol grubundaki katılımcıların %73'ü antihipertansif, %51,7'si antikoagülan, %31'i antihiperlipidemik, %76,4'ü ise antidiyabetik kullanmaktadır. İki grup karşılaştırıldığında antihipertansif, antikoagülan, antihiperlipidemik ve antidiyabetik kullanımı için sırasıyla ortalama p değerleri; 0.347 , 0.835 , 0.458 ve 0.291 olarak bulunmuş olup ilaç kullanımı ve diyabetik nefropati kullanımı arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Bu sonuç antidiyabetik ilaç kullanımı ile DN arasında anlamlı farkın gösterilemediği çalışmaları desteklemesine rağmen (84,85) oral antidiyabetik ajan kullanımının özelliklede SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek koruyucu etkisinden dolayı diyabetik nefropati gelişmesini ve ilerlemesini geciktirdiğine dair bir çok aksi çalışma bulunmaktadır (39,40,41,92).

Hasta ve kontrol grubu hemoglobin değerleri açısından istatistiksel analiz edilmiş olup ortalama p değeri; <0,001 olarak saptanmıştır, iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu sonuç Tip 2 DM hastalarında yapılan, albüminürisi olan hastalarda anemi riskinde artış tespit edilen çalışmaları desteklemektedir (93,94,95). Çalışmamızda ayrıca hasta grubunu mikroalbüminürik ve makroalbüminürik hastalar olarak gruplandırıp hemoglobin için tekrar analiz ettiğimizde iki grup arasında anlamlı fark bulamadık. (p: 0,069)

İki grup arasında Hba1c ve açlık glukozu için analiz yapıldığında, Hba1c artışı ile albüminüride artış görülen diğer bir çalışmayı destekleyecek şekilde sonuç elde edilmiştir (95). Bu sonuç glisemik kontrolde kötüleşme ile diyabetik nefropati riskinde artış gördüğümüzü bir kez daha göstermektedir.

RDW'nin, diyabet süresi ve glisemik kontrolden bağımsız, diyabetik nefropati ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösteren çalışmayı (96) destekleyecek şekilde DN'li hasta grubunda kontrol grubuna göre RDW değeri istatistikel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.(p: 0,003) Diyabette ve özellikle diyabetik nefropatide artan eritrosit deformasyonuna bağlı RDW yüksekliği görüldüğü tahmin edilmektedir (97).

Trombosit fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülerek MPV, PDW ve trombosit analizleri, antikoagülan kullanan hastalar dışlanarak yapılmıştır. Çalışmamızda albümin, MCV, trombosit, MPV ve PDW parametrelerinde iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ancak mikroalbüminürik ve makroalbüminürik olarak hastalar gruplandırıldığında MPV değeri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. (p:0.009) Bu sonuç trombosit sayısından bağımsız olarak MPV yüksekliğinin diyabetik komplikasyonlarla ve özellikle nefropati ile ilişkili olduğunu belirten çalışmaları desteklemektedir (64,65,78).

Çok uluslu yapılan bir meta-analizin(84) ve bu konuda yapılan birkaç çalışmanın (78,84,85) aksine çalışmamızda PDW ve DN arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonucu hasta popülasyonumuzun kısıtlı olması ile ilişkilendirebiliriz.

Vaka grubunun NLR değer ortalaması 2,99±2,55 olup sınır değeri olan 3.8'in üzerinde olan otuz hasta bulunmaktadır. Kontrol grubu NLR ortalaması 2,07±1,21 olup sınır değerin üzerinde olan altı hasta bulunmaktadır. Kontrol ve vaka grubu NLR değer ortalaması p değeri; <0,001 olup iki gurubun NLR değer ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Bu anlamlı fark NLR'nin çalışmamızda değerlendirdiğimiz diyabet nefropati başta olmak üzere inflamasyonun arttığı durumlarda erken tanıda kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğunu belirten çalışmaları desteklemektedir (76,77,78,79,80). Ek olarak HbA1c düzeyi artıp kötüleştikçe NLR de artış ve komplikasyon riskinde artma olduğunu gösteren çalışmayı desteklemektedir (98). Bu da bize Tip 2 DM prognozunda ilerleme veya komplikasyonların inflamatuar mekanizmaları tetikleyip NLR gibi bir biyobelirtecin bu aşamalarda kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmadaki bir diğer amacımız NLR'nin diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık belirteci olarak kullanılabileceğini göstermekti. Kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan hastaların NLR ortalamalarına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük (p=0,350). Akut koroner sendrom, aritmi, valvüler kalp hastalığı olan hastalarda yapılan ayrı çalışmalarda bizim çalışmamızın aksine NLR ile KVH arasında anlamlı ilişki görülmüştür, ek olarak NLR'nin karotis plak varlığı ve sayısını belirlemek için kullanılabileceği de gösterilmiştir (99,100,101). Çalışmamız ile çelişen bu sonucun hasta sayımızın az olması ve kardiyovasküler hastalık alt gruplarının belirlenmeden analiz edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların mortalite verilerine ulaşılamamış olup kardiyovasküler mortalite ilişkisi değerlendirilememiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezde ve sınırlı sayıda hasta ile yapılmış olması, retrospektif bir çalışma olduğu için verilerin sınırlı olmasıdır.

6. SONUÇ

Diyabetik nefropati, DM tanılı hastaların üçte birinde görülen mikrovasaküler bir komplikasyondur. Artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Önlenmesi ve kontrol altına alınması için iyi bir glisemik kontrol şarttır ve hiperglisemi dışındaki diğer risk faktörlerinin de minimuma indirilmesi önerilmektedir. Diyabet ve komplikasyonları hem hasta açısından zor bir süreç olup bakım ve tedavi açısından yüksek maliyetlidir. Bu nedenle erken teşhisi önem arz etmektedir. Albüminürinin değerlendirilmesinde altın standart 24 saatlik idrarda albümin/kreatinin oranının hesaplanmasıdır ancak saklama koşullarının belirsizliği ve 24 saat boyunca idrar toplandığı için hasta ve hekim açısından zorlukları olan bir yöntemdir. Diyabetik nefropatide erken dönemde başlayan inflamasyonu değerlendirmek ve erken teşhis için, tam kan sayımından ölçülen NLR seviyesi basit, hızlı, güvenilir, noninvaziv bir parametredir.

NLR düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatinin erken tespitine olanak sağlayacak bir belirteç olarak kullanabileceği gösterilmiş olup tüm diyabetik hastaların rutin vizitlerinde takip edilmesi önerilmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Astrid Petersmann et al. , Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus, Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019; 127 (Suppl 1): S1–S7 ,DOI: https://doi.org/10.1055/a-1018-9078

2. Eknoyan G, A history of diabetes mellitus – a disease of the kidneys that became a kidney disease, Journal of Nephrology, 01 May 2006, 19 Suppl 10:S71-4, PMID: 16874717

3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonları Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2022

4. Ana F. Pina et al. , Big data and machine learning to tackle diabetes management, Eur J Clin Invest. 2023;53:e13890 , https://doi.org/10.1111/eci.13890

5. IDF Diabetes Atlas 2021 , Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf

6. Leif Groop, Genetics of diabetes – Are we missing the 56ort he56 the disease?, Molecular and Cellular Endocrinology 382 (2014) 726–739, https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.04.002

7. Malecki, M. T. (2005). Genetics of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 68, S10–S21. Doi:10.1016/j.diabres.2005.03.003

8. Lontchi-Yimagou, E., Sobngwi, E., Matsha, T. E., & Kengne, A. P. (2013). Diabetes Mellitus and Inflammation. Current Diabetes Reports, 13(3), 435–444. Doi:10.1007/s11892-013-0375-y

9. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259:87–91.

10. Afiat Berbudi et al. , Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System, Current Diabetes Reviews, 2020, 16, 442-449, doi:10.2174/1573399815666191024085838

11. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. [Cited: June 29, 2021]. National Diabetes Statistics Report, 2020. Available from: https://www.cdc. Gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes¬statistics-report.pdf

12. Maria G Tinajero et al. , An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective, Endocrinol Metab Clin North Am. 2021 Sep;50(3):337-355. Doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.

13. Ilhan Satman et al., Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP), Diabetes Care. 2002 Sep;25(9):1551-6. doi: 10.2337/diacare.25.9.1551

14. Ilhan Satman et al., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults, Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5

15. Ilhan Satman, Safak Bayirlioglu,Funda Okumus, Nazli Erturk,Merve Yemenici Sedanur Cinemre, Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Turkiye, European Journal of Epidemiology (2023) 38:313–323, https://doi.org/10.1007/s10654-022-00960-8

16. Bülent Altun et al., Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study, Kidney Blood Press Res. 2012;36(1):36-46. doi: 10.1159/000339025.

17. Süleymanlar G et al., A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study, Nephrol Dial Transplan. 2011 Jun;26(6):1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656

18. Oguz Soylemezoglu et al., Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study, Nephrol Dial Transplant. 2012 Oct:27 Suppl 3:iii146-51. doi: 10.1093/ndt/gfs366

19. Hüsniye Yüksel , Contribution of TARF study to medical science in recent years, Turk Kardiyol Dern Ars . 2018 Oct;46(7):519-524. doi: 10.5543/tkda.2018.49840.

20 .Mehmet Birhan Yılmaz et al. , Türkiye'de diabetes mellitus epidemiyolojisinin zamana bağlı değişimi: Bir sistematik derleme ve meta-analiz, Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46(7):546-555 doi: 10.5543/tkda.2018.88225

21 .Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World J Diabetes. 2015;6(13):1246-58. PMID: 26468341; PMCID: PMC4600176

22. Daisy Duan et al. , Screening for Diabetes and Prediabetes, Endocrinol Metab Clin North Am. 2021 Sep;50(3):369-385. Doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.002. Epub 2021 Jul 1

23. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023, Diabetes Care 2023;46(Supplement_1):S19–S40

24. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S14-S31. PMID: 31862745

25. American Diabetes Association, Avaible from https://diabetes.org/diabetes/risk-test,

26. Haluk Sargin et al. , Yeni Tanı Konmuş Tip 2 Diyabetlilerde Mikro ve Makrovasküler Komplikasyon Sıklığının Araştırılması, Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, Cilt XII:1-2-3 , 2001

27. Santwana Padhi et al., Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics, Biomedicine & Pharmacotherapy 131 (2020) 110708, https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708

28. E. Sanchez-Rangel, S. Inzucchi, Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Diabetologia 60 (2017) 1586–1593, https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x

29. Neelaveni Thangavel et al., Targeting Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Using Thiazolidinediones: Strategy for Design of Novel Antidiabetic Drugs, International Journal of Medicinal Chemistry Volume 2017, ArticleID:1069718,https://doi.org/10.1155/2017/1069718

30. Shuyan Gu et al. , Comparison of glucose lowering effect of metformin and acarbose in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis, PloS One. 2015 May 11;10(5):e0126704. Doi: 10.1371/journal.pone.0126704. eCollection 2015

31. Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet. 2002; 359: 2072–2077, DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08905-5

32. Markolf Hanefeld, Jean Louis Chiasson, Carsta Koehler, Elena Henkel, Frank Schaper and Theodora Temelkova-Kurktschiev, Acarbose Slows Progression of Intima-Media Thickness of the Carotid Arteries in Subjects With Impaired Glucose Tolerance, Stroke May 2004 Vol 35, Issue 5, https://doi.org/10.1161/01.STR.0000125864.01546.f2

33. Maka S Hedrington et al., Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2018, 2229–2235. Doi:10.1080/14656566.2019.1672660

34. David A Griffith, David J Edmonds, Jean-Philippe Fortin, Amit S Kalgutkar, J Brent Kuzmiski et al., A Small-Molecule Oral Agonist of the Human Glucagon-like Peptide-1 Receptor, J Med Chem . 2022 Jun 23;65(12):8208-8226.
Doi:10.1021/acs.jmedchem.1c01856. Epub 2022 Jun 1.

35 .Uğur Alp Göksu, Aysun Ünal, Diabetes Mellitus Tip 2'de İnkretin Temelli Tedaviler, Kafkas J Med Sci 2017; 7(2):174–180 doi: 10.5505/kjms.2017.94830

36. Baptist Gallwitz , Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide 61ort he treatment of type-2 diabetes and obesity, Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct 13;13:1004044. Doi: 10.3389/fendo.2022.1004044. eCollection 2022.

37. Carolyn F Deacon et al., Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus, Nat Rev Endocrinol. 2020 Nov;16(11):642-653. Doi: 10.1038/s41574-020-0399-8

38. Gülce Çubuk et al. , Oral Antidiyabetik İlaçlar, Kocatepe Vet J (2015) 8(1): 95-102 DOI: 10.5578/kvj.9120

39. Stephen D Wiviott et al. 2019. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57. , DOI: 10.1056/NEJMoa1812389

40. Bernard Zinman et al. 2015. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes, N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

41. Bruce Neal et al., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2017;377:644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

42. Leah M Wilson , Jessica R Castle, Recent Advances in Insulin Therapy, Diabetes Technol Ther. 2020 Dec;22(12):929-936. Doi: 10.1089/dia.2020.0065.

43. Tien Y Wong, Diabetic retinopathy, Nat Rev Dis Primers 2016 Mar 17;2:16012. Doi: 10.1038/nrdp.2016.12.

44. Thomas A. Cıulla , Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: Pathophysiology, screening, and novel therapies, Diabetes Care 26:2653–2664, 2003, PubMed:12941734

45. Rodica Pop-Busui , Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association, Diabetes Care 2017 Jan;40(1):136-154. Doi: 10.2337/dc16-2042.

46. Dan Ziegler, Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy, J Diabetes Investig 2021; 12: 464–475 doi: 10.1111/jdi.13401,

47. Nektaria Papadopoulou-Marketou, Christina Kanaka-Gantenbein, Nikolaos Marketos, George P. Chrousos & Ioannis Papassotiriou (2017) Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 54:5, 326-342, DOI: 10.1080/10408363.2017.1377682

48. Amy K Mottl et al., Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis, https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-manifestations-evaluation-and-diagnosis, Jul 2023

49. Merlin C. Thomas et al., Diabetic kidney disease, Nat Rev Dis Primers. ; 1: 15018. Doi:10.1038/nrdp.2015.18.

50. Alicic, Radica Z et al. “Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities.” *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 12,12 (2017): 2032-2045. Doi:10.2215/CJN.11491116

51. Nur Samsu, Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment, BioMed Research International Volume 2021, Article ID 1497449, 17 pages https://doi.org/10.1155/2021/1497449

52. Katherine R. Tuttle, Back to the Future: Glomerular Hyperfiltration and the Diabetic Kidney, Diabetes 2017;66(1):14–16, https://doi.org/10.2337/dbi16-0056)

53. Yi-Chih Lin et al., Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease, Journal of the Formosan Medical Association Volume 117, Issue 8, August 2018, Pages 662-675, https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007

54. Yuliya Lytvyn et al., The New Biology of Diabetic Kidney Disease Mechanisms and Therapeutic Implications, Endocr Rev. 2020 Apr; 41(2): 202–231, doi: 10.1210/endrev/bnz010

55. Eulalia Valentina Greco et al., GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection, Medicina (Kaunas). 2019 May 31;55(6):233. Doi: 10.3390/medicina55060233)

56.C E Mogensen et al., The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy, Diabetes 1983 May:32 Suppl 2:64-78. Doi: 10.2337/diab.32.2.s64.

57. Kyriakos Ioannou, Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis, Hormones 2017, 16(4):351-361, DOI: 10.14310/horm.2002.1755

58. Parving HH et al., The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2001; 345:870-878,
DOI: 10.1056/NEJMoa011489

59.R A Rodby et al., The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group , Nephrol Dial Transplant. 2000 Apr;15(4):487-97. doi: 10.1093/ndt/15.4.487.)

60. Hiddo J.L. Heerspink et al., Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease, N Engl J Med 2020; 383:1436-1446, DOI: 10.1056/NEJMoa2024816

61. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease, N Engl J Med 2023; 388:117-127 , DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

62. Vlado Perkovic et al., Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy, N Engl J Med 2019; 380:2295-2306, DOI: 10.1056/NEJMoa1811744

63. Sopida Thipsawat, Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literatüre, Diab Vasc Dis Res. 2021 Nov Dec;18(6):14791641211058856. Doi: 10.1177/14791641211058856

64. Thomas Alex Kodiatte, Udaya Kumar Manikyam, Suraksha Bellur Rao, Thej Mothakapalli Jagadish, Madhavi Reddy, Harendra Kumar Malligere Lingaiah, Venkataswamy Lakshmaiah, Mean Platelet Volume in Type 2 Diabetes Mellitus, Journal of Laboratory Physicians / Jan-Jun 2012 / Vol-4 / Issue-1, DOI: 10.4103/0974-2727.98662

65. N Papanas , G Symeonidis, E Maltezos, G Mavridis, E Karavageli, Th Vosnakidis, G Lakasas, Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus, Platelets. 2004 Dec;15(8):475-8. Doi: 10.1080/0953710042000267707

66. Amer AH and Haridas N. Early Diagnostic Markers in Diabetic Nephropathy Patients. J Clin Diagn Res 2018; 12. DOI: https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/36574.12203

67. Ye B, Zhu X, Zeng Z, et al. Clinical significance of serum homocysteine as a biomarker for early diagnosis of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients. Pteridines 2021; 32: 11–16, https://doi.org/10.1515/pteridines-2020-0025

68. Motawi TK, Shehata NI, ElNokeety MM and El-Emady YF. , Potential serum biomarkers for early detection of diabetic Nephropathy, Diabetes Res Clin Pract 2018; 136: 150–158 ,doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.007

69. Takir M, Unal AD, Kostek O, et al., Cystatin-C and TGF-β levels in patients with diabetic nephropathy. Nefrologia 2016; 36: 653–659, DOI: 10.1016/j.nefro.2016.06.011

70. Chan-Young Jung, Tae-Hyun Yoo , Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease, Diabetes Metab J 2022;46:181-197, DOI: 10.4093/dmj.2021.0329

71. Schrauben SJ, Shou H, Zhang X, Anderson AH, Bonventre JV, Chen J, et al., Association of multiple plasma biomarker concentrations with progression of prevalent diabetic kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. J Am Soc Nephrol 2021;32:115-26

72. Nielsen SE, Sugaya T, Hovind P, Baba T, Parving HH, Rossing P. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2010;33:1320-4

73. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kawata T, Ota A, Tatsunami S, et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2011;34:691-6

74. Kalantarinia K, Awad AS, Siragy HM. Urinary and renal interstitial concentrations of TNF-alpha increase prior to the rise in albuminuria in diabetic rats. Kidney Int 2003;64:1208-13, DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00237.x

75. Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, Aoki E, Tsutsumi Z, Takahashi S, et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. Metabolism. 2003; 52(5):605-8, DOI: 10.1053/meta.2003.50096

76. Wanjing Huang, Jinhua Huang, Qingxing Liu, Fuchuan Lin, Zhihao He, Zhenhua Zeng and Lei He, Neutrophil–lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy, Clinical Endocrinology (2015) 82, 229–233, DOI: 10.1111/cen.12576

77. Kaitlin J. Mayne, Jennifer S. Lees , Elaine Rutherford ,Peter C. Thomson , Jamie P. Traynor , Vishal Dey, Ninian N. Lang , Patrick B. Mark, Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: associations with mortality in a haemodialysis cohort, Clinical Kidney Journal, Volume 16, Issue 3, March 2023, Pages 512–520, https://doi.org/10.1093/ckj/sfac248

78. Juxiang Liu et al., The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis, Bioscience Reports (2018) 38 BSR20180172, https://doi.org/10.1042/BSR20180172

79. H Yilmaz et al. , Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity, Diabetes Metab Syndr. 2015 Oct-Dec;9(4):299-304. Doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.009

80. Cuma Mertoglu, Murat Gunay, Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus, Diabetes Metab Syndr . 2017 Nov:11 Suppl 1:S127-S131. Doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.021

81. Hakki Yilmaz, Muzaffer Cakmak, Osman Inan, Tahir Darcin, Ali Akcay, Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis?, Ren Fail. 2015 Mar;37(2):225-9. Doi: 10.3109/0886022X.2014.982477

82. Meiqin Lou, Peng Luo, Ru Tang, Yixian Peng, Siyuan Yu, Wanjing Huang and Lei He, Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients, Lou et al. BMC Endocrine Disorders (2015) 15:9 DOI :10.1186/s12902-015-0002-9

83. Francesco Zaccardi et al., Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis, Diabetes Metab Res Rev. 2015 May;31(4):402-10. Doi: 10.1002/dmrr.2625.

84. Abd El-Ghany Mi et al., Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Correlate with Microvascular Complications in Egyptian People with Type 2 Diabetes Mellitus, Curr Diabetes Rev 2021;17(8):e080621193947. Doi: 10.2174/1573399817666210608121024.

85. Ming Jiang, Qingrong Zhang ,Chuwei Zhang ,Zihan Li , Qiqi Li , Xun Qu ,Yi Zhang , and Kesu Hu, Evaluation of Platelet Distribution Width as an Early Predictor of Acute Kidney Injury in Extensive Burn Patients, Emergency Medicine International Volume 2023, Article ID 6694313, 9 pages , https://doi.org/10.1155/2023/6694313

86. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. Kidney Int. 2004;66(4):1596-1605, DOI: .1111/j.1523-1755.2004.00925.x

87. Satyajeet Roy et al., Risk Factors and Comorbidities Associated with Diabetic Kidney Disease, J Prim Care Community Health . 2021 Jan-Dec:12:21501327211048556. Doi: 10.1177/21501327211048556.

88. Ricardo AC, Yang W, Sha D, et al. Sex-related disparities inCKD progression. J Am Soc Nephrol. 2019;30(1):137-146, DOI: 10.1681/ASN.2018030296

89. Hans-Joachim Anders et al., CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease, Nat Rev Nephrol. 2018 Jun;14(6):361-377. Doi: 10.1038/s41581-018-0001-y.

90. Robert D Toto, SGLT-2 Inhibition: A Potential New Treatment for Diabetic Kidney Disease?, Nephron. 2017;137(1):64-67. Doi: 10.1159/000450895.

91. Daiji Kawanami , Yuichi Takashi , Makito Tanabe , Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease, Int J Mol Sci . 2020 Jun 14;21(12):4239. Doi:10.3390/ijms21124239.

92. Clotilde Muller et al. , Oral antidiabetics use among diabetic type 2 patients with chronic kidney disease. Do nephrologists take account of recommendations?, J Diabetes Complications. 2016 May-Jun;30(4):675-80. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.016

93. Junichi Ishigami, Josef Coresh , Hemoglobin, Albuminuria, and Kidney Function in Cardiovascular Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study, J Am Heart Assoc. 2018 Jan 12;7(2):e007209. Doi: 10.1161/JAHA.117.007209.

94. Thomas MC et al. ,Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. Diabetes Care. 2003;26:1164–1169.

95. Adetunji OR, Mani H, Olujohungbe A, Abraham KA, Gill GV. 'Microalbuminuric anaemia'—the relationship between haemoglobin levels and albuminuria in diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2009;85:179–182.

96. Caroline J. Magri , Stephen Fava, Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications, Diabetes Metab Syndr. 2014 Jan-Mar;8(1):13-7. Doi: 10.1016/j.dsx.2013.10.012.

97. Luis Afonso et al., Relationship between Red Cell Distribution Width and Microalbuminuria: A Population-Based Study of Multiethnic Representative US Adults , Nephron Clin Pract 2011;119:c277–c282, juxDOI: 10.1159/000328918

98. Duman TT, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Erkus E, H S. Neutrophilto lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. Afri Health Sci. 2019;19(1). 1602-1606. https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v19i1.35

99. Corriere, T.; Di Marca, S.; Cataudella, E.; Pulvirenti, A.; Alaimo, S.; Stancanelli, B.; Malatino, L. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a strong predictor of atherosclerotic carotid plaques in older adults. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2018, 28, 23 - 27, DOI: 10.1016/j.numecd.2017.10.022

100. Kaya, H.; Ertas, F.; İslamoGlu, Y.; Kaya, Z.; Atılgan, Z.A. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. Clin. Appl. Thromb./Hemost. 2014, 20, 50–54. DOI: 10.1177/1076029612452116

101. Zazula, A.D.; Précoma-Neto, D.; Gomes, A.M.; Kruklis, H.; Barbieri, G.F. An assessment of neutrophils/lymphocytes ratio in patients suspected of acute coronary syndrome. Arq. Bras. Cardiol. 2008, 90, 31. DOI: 10.1590/s0066-782x2008000100006

EK-1

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı:2022/900/40 06 Temmuz 2022

Sayın Prof Dr. Itır YEGENAĞA,
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi,

Yürütücülüğünü yapmakta olduğunuz, 'Trombosit Dağılım ve Genişliği ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Diyabetik Nefropari ile İlişkisi' başlıklı klinik araştırma projesinin yapılmasında etik açıdan bir sakınca olmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Ali Çağlar ÖĞÜTMAN
Maltepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı