T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA, TANI ANINDAKİ ALBUMİNÜRİ İLE TRİGLİSERİD/HDL VE LDL/HDL ORANLARININ KORELASYONUNUN İNCELENMESİ

Dr. Çiğdem ARTAN BAYDAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA, TANI ANINDAKİ ALBUMİNÜRİ İLE TRİGLİSERİD/HDL VE LDL/HDL ORANLARININ KORELASYONUNUN İNCELENMESİ

Dr. Çiğdem ARTAN BAYDAŞ

Tez Danışmanları
Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan çekinmeyen desteğini her zaman hissettiğim ve tez çalışmamda özveriyle bana destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ başta olmak üzere, değerli eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ hocamıza, klinik, akademik anlamda hep destek aldığımız Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e, klinik yaklaşımı ile bize örnek olan Doç. Dr. Sevil ÖZKAN'a, hekimlik uygulamalarında örnek aldığımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Adnan GÖKÇEL'e, hayatım boyunca sevgisiyle beni ayakta tutan, sessizce her yükümü omuzlayan ve dualarıyla yolumu açan canım annem Tülay ARTAN'a, canım babam Şentürk ARTAN'a, biricik kardeşim Yusuf ARTAN'a, bu uzun ve yoğun süreçte anlayışı, fedakârlığı ve sonsuz desteğiyle her an yanımda olan sevgili eşim Yasin BAKİ BAYDAŞ'a, hayatıma anlam katan, varlığıyla bana güç ve ilham veren canım oğlum Emir Çınar BAYDAŞ'a, eğitim hayatım boyunca benden desteğini hiç eksik etmeyen dayım Ufuk YILDIRIM'a, hastaneye ilk geldiği günden beri her gördüğümde motive olduğum canım arkadaşım Ayşe Eylem AĞDAR KULAN'a, her zorlukta bana desteğini esirgemeyen sevgili eşkıdemim Serhat KALKAN'a, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım sevgili asistan doktor arkadaşlarıma, yolculuğumun her aşamasında bana güç veren ve başarıya ulaşmamda önemli rol oynayan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çiğdem ARTAN BAYDAŞ

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. DİYABETES MELLİTUS 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. DM Patogenezi ve Patofizyolojisi 5
2.1.4. DM Sınıflaması ve Etiyolojisi 6
2.1.5. Diyabetes Mellitus Tanısı 7
2.1.6. Prediyabet 8
2.1.7. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları 9
2.1.7.1. Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları 9
2.1.7.1.1. Hipoglisemi 9
2.1.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz 9
2.1.7.1.3. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum 10
2.1.7.1.4. Laktik Asidoz 11
2.1.7.2. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları 11
2.1.7.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar 11
2.1.7.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar 11
2.1.7.2.1.2. Periferik Arter Hastalıkları 12
2.1.7.2.1.3. Serebrovasküler Hastalıklar 12
2.1.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar 13
2.1.7.2.2.1. Diyabetik Retinopati 13
2.1.7.2.2.2. Diyabetik Nöropati 13
2.1.7.2.2.3. Diyabetik Nefropati 14

2.1.7.2.2.3.1. Diyabetik Nefropati Tanım ve Epidemiyolojisi.....14
2.1.7.2.2.3.2. Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi.....14
2.1.7.2.2.3.3. Diyabetik Nefropati Tanı Kriterleri.....16
2.1.7.2.2.3.4. Diyabetik Nefropati Klinik Evreleri.....17
2.1.7.2.2.3.5. Diyabetik Nefropati Tedavisi.....18
2.2. LİPİD METABOLİZMASI VE DİSLİPİDEMİ.....21
2.2.1. Lipid Metabolizmasının Genel Özellikleri.....21
2.2.2. Dislipidemi.....22
2.2.3. Diyabetik Nefropati Patogenezinde Dislipideminin Yeri.....23
2.2.3.1. Trigliserid/HDL Oranının Diyabetik Nefropatideki Önemi.....24
2.2.3.2. LDL/HDL Oranının Diyabetik Nefropatideki Önemi.....25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....26
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....26
3.2. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA TASARIMI.....26
3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.....28
4. BULGULAR.....29
5. TARTIŞMA.....37
6. SONUÇLAR.....44
KAYNAKLAR.....45
ÖZGEÇMİŞ.....Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

ACE	**:**	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	**:**	Amerikan Diyabet Derneği
AGE	**:**	İleri Glikasyon Son Ürünleri
APG	**:**	Açlık Plazma Glukozu
ATII	**:**	Anjiyotensin II
BAG	**:**	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	**:**	Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA	**:**	Diyabetik Ketoasidoz
DM	**:**	Diyabetes Mellitus
DN	**:**	Diyabetik Nefropati
DRP	**:**	Diyabetik Retinopati
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
eGFR/GFR	**:**	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1 RA	**:**	Glucagon-Like Peptide-1 Reseptör Agonistleri
HHD	**:**	Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
IDF	**:**	Uluslararası Diyabet Federasyonu
LADA	**:**	Latent Otoimmün Diyabet (Erişkin Tipi)
LDL/HDL	**:**	LDL/HDL Kolesterol Oranı
MODY	**:**	Maturity-Onset Diabetes of the Young
OGTT	**:**	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	**:**	Periferik Arter Hastalığı
RAAS	**:**	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SDBY	**:**	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT-2	**:**	Sodyum-Glukoz Bağlantılı Taşıyıcı-2
TG/HDL	**:**	Trigliserid/HDL Kolesterol Oranı
TGF-β	**:**	Transforme Büyüme Faktörü-Beta
TURDEP	**:**	Türk Diyabet Epidemiyoloji Prevalans Çalışması
VKİ/BMI	**:**	Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması 7
Tablo 2. Albüminürinin Değerlendirilmesi 17
Tablo 3. Hastaların Bazı Sosyodemografik Özellikleri 29
Tablo 4. Hastaların Eşlik Eden Kronik Hastalıklarına İlişkin Özelliklerinin Dağılımı 29
Tablo 5. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Özelliklerinin Dağılımı 30
Tablo 6. Hastaların İdrada Albümin Atılım Oranı ile Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu 31
Tablo 7. Hastaların Albümin Atılım Oranının Bazı Parametreler ile Karşılaştırılması 32
Tablo 8. Çalışmadaki hastaların Serum Trigliserid/HDL Düzeyinin Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu 33
Tablo 9. Hastaların Trigliserid/HDL Oranının 3,4 Cut-off Değeri Alınarak Bazı Biyokimyasal Parametreler ile Karşılaştırılması 34
Tablo 10. Hastaların LDL/HDL Oranının Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu 35
Tablo 11. Hastaların LDL/HDL Oranının 2,4 Cut-off Değeri Alınarak Bazı Biyokimyasal Parametre

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Dünyada Tip 2 Diyabetes Mellitus Prevalansının Bölgelere Göre Dağılımı ve 2045 Yılına Yönelik Projeksiyonu 4

Şekil 2. eGFR ve Albüminüriye Göre KBH Prognozu 18

ÖZET

Amaç: İnsülin direnci ve/veya insülin sekresyonundaki yetersizlik sonucunda gelişen Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile seyreden yaygın bir metabolik hastalıktır. Bu hastalık, mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlaması nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde değerlendirilen diyabetik nefropati ise son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Diyabetik nefropati gelişiminde yalnızca kalıcı hiperglisemi değil, aynı zamanda lipid metabolizmasındaki bozulmanın tetiklediği aterojenik süreçlerin de etkili olabileceği öne sürülmektedir. Lipid metabolizmasındaki bozulmayı yansıtan Trigliserid/HDL kolesterol (TG/HDL) ve LDL/HDL kolesterol (LDL/HDL) oranlarının, böbrek hasarının erken döneminde kullanılabilecek biyobelirteçler olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışma, yeni tanı konulan Tip 2 DM hastalarında albüminüri düzeyleri ile TG/HDL ve LDL/HDL oranları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini ve bu oranların diyabetik nefropatinin erken tanı ve risk sınıflandırmasındaki potansiyel kullanımının araştırılmasını amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2022–31.12.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji Klinikleri'ne başvuran ya da yatarak izlenen hastalar taranmış ve dahil edilme/dışlama kriterlerini karşılayan 136 yeni tanı Tip 2 DM olgusu çalışmaya alınmıştır. Hastalara ait demografik özellikler ile laboratuvar bulguları, hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) yazılımı ile gerçekleştirilmiş ve $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların %60,3'ünü (n=82) kadınlar, %39,7'sini (n=54) erkekler oluşturmakta olup, ortalama yaş 50,34±10,87 yıl olarak belirlenmiştir. Ortalama TG/HDL oranı 5,44±7,20, LDL/HDL oranı 2,88±1,05 ve idrarda albümin atılım oranı 38,22±92,96 mg/g olarak bulunmuştur. TG/HDL oranı ile idrarda albümin atılım oranı arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon

saptanmıştır (r=0,178; p=0,039). Albümin atılım oranı ≥30 mg/g olan hastalarda TG/HDL oranı, <30 mg/g olanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,002). Buna karşılık, LDL/HDL oranı ile idrarda albümin atılım oranı arasındaki ilişki; gerek korelasyon analizinde gerekse <30 mg/g ve ≥30 mg/g gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,930).

Sonuç: Çalışmamızda yeni tanı Tip 2 DM hastaları, albümin atılım oranlarına göre <30 mg/g ve ≥30 mg/g olacak şekilde iki grupta sınıflandırılarak analiz edilmiştir. Albümin atılım oranı ≥30 mg/g olan grupta TG/HDL oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiş; ayrıca albümin atılım oranı arttıkça TG/HDL oranının da arttığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık albümin atılım oranı ile LDL/HDL oranı arasında gerek korelasyon analizinde gerekse grup karşılaştırmalarında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Elde edilen bu bulgular, diyabetik nefropatinin erken döneminde özellikle TG/HDL oranı ile yansıyan aterojenik lipid profilinin albüminüri ile birlikte ön plana çıktığını göstermektedir. Bu ilişkinin daha güçlü biçimde desteklenmesi için, daha fazla hasta sayısını içeren ileriye dönük çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Albüminüri, Diyabetik Nefropati, LDL/HDL oranı, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Trigliserid/HDL oranı

ABSTRACT

Objective: Type 2 Diabetes Mellitus (DM), which develops as a result of insulin resistance and/or impaired insulin secretion, is a common metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia. This condition is clinically important because it predisposes to the development of microvascular complications. Among these microvascular complications, diabetic nephropathy is regarded as one of the most common causes of end-stage renal disease. In the development of diabetic nephropathy, not only persistent hyperglycemia but also atherogenic processes triggered by disturbances in lipid metabolism are suggested to play a role. It has been reported that the triglyceride-to-HDL cholesterol (TG/HDL) and LDL-to-HDL cholesterol (LDL/HDL) ratios, which reflect impaired lipid metabolism, may serve as biomarkers that could be used in the early stages of kidney injury. This study aimed to evaluate the relationship between albuminuria levels and TG/HDL and LDL/HDL ratios in patients with newly diagnosed type 2 DM, and to investigate the potential utility of these ratios in the early diagnosis and risk stratification of diabetic nephropathy.

Materials and Methods: Patients who were newly diagnosed with type 2 DM and who met the inclusion and exclusion criteria were screened among those who presented to or were hospitalized in the Internal Medicine and Nephrology Clinics of University of Health Sciences Haydarpaşa Training and Research Hospital between 01/01/2022 and 12/31/2023, and a total of 136 cases were included in the study. Demographic characteristics and laboratory findings were obtained retrospectively from the hospital information management system records. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), and $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Of the included cases, 60.3% (n=82) were female and 39.7% (n=54) were male, with a mean age of 50.34±10.87 years. The mean TG/HDL ratio was 5.44±7.20, the mean LDL/HDL ratio was 2.88±1.05, and the mean urinary albumin excretion ratio was 38.22±92.96 mg/g. A significant positive correlation was found

between the TG/HDL ratio and the urinary albumin excretion ratio (r=0.178; p=0.039). The TG/HDL ratio was significantly higher in patients with an albumin excretion ratio ≥30 mg/g compared with those with <30 mg/g (p=0.002). In contrast, the relationship between the LDL/HDL ratio and the urinary albumin excretion ratio was not statistically significant, both in the correlation analysis and in comparisons according to the <30 mg/g and ≥30 mg/g groups (p=0.930).

Conclusion: In our study, patients with newly diagnosed type 2 DM were analyzed by classifying them into two groups according to the urinary albumin excretion ratio (<30 mg/g and ≥30 mg/g). The TG/HDL ratio was significantly higher in the group with an albumin excretion ratio ≥30 mg/g; moreover, as the albumin excretion ratio increased, the TG/HDL ratio also increased, and this association was statistically significant. Conversely, no significant relationship was observed between the urinary albumin excretion ratio and the LDL/HDL ratio in either the correlation analysis or the group comparisons. These findings indicate that, in the early stage of diabetic nephropathy, an atherogenic lipid profile reflected particularly by the TG/HDL ratio becomes more prominent together with albuminuria. Prospective studies with a larger sample size are required to further support this relationship.

Keywords: Albuminuria, Diabetic Nephropathy, LDL/HDL Ratio, Type 2 Diabetes Mellitus, Triglyceride/HDL Ratio

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonunun yetersiz kalması, insülin etkisinin azalması ya da bu iki mekanizmanın birlikte bulunması ile ortaya çıkan; kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1). Tip 2 DM, günümüzde Diyabetes Mellitus olgularının büyük kısmını oluşturmakta olup, küresel ölçekte giderek artan bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir (2). 2021 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından bildirilen verilere göre DM tanılı birey sayısı 537 milyona ulaşmış olup, bu sayının 2045 yılına gelindiğinde 700 milyonu aşacağı öngörülmektedir (3). Türkiye'de gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında ise Tip 2 DM prevalansı %13,7 olarak bildirilmiş ve önceki yıllara göre belirgin bir artış saptanmıştır (4).

Tip 2 DM kronik seyir gösteren bir hastalık olup metabolik bozuklukların yanı sıra nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler; koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar gibi makrovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir (5). Bu komplikasyonlar arasında yer alan diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) gelişiminde en önemli nedenler arasında yer almasının yanı sıra, DM'li hastalarda morbidite ve mortalitenin temel belirleyicileri arasında kabul edilmektedir (6). Diyabetik nefropatinin patogenezinde kalıcı hiperglisemiye ek olarak oksidatif stres, inflamasyon, endotelyal disfonksiyon ve lipid metabolizması bozuklukları rol oynamaktadır (7).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, dislipideminin diyabetik nefropati gelişiminde sadece eşlik eden bir durum değil, aynı zamanda nefropati ile doğrudan ilişkili bir faktör olabileceğini göstermektedir (8). Özellikle Trigliserid/HDL (TG/HDL) ve LDL/HDL oranları, aterojenik dislipideminin göstergeleri olarak kabul edilmekte ve bu oranlardaki artışın mikroalbüminüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve böbrek mikrovasküler hasar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (9,10).

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda yeni tanı Tip 2 DM olgularında albüminüri düzeylerinin TG/HDL ve LDL/HDL oranları ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu ilişkinin ortaya konulmasının, lipid

parametrelerinin diyabetik nefropatinin erken tanısı ve risk sınıflandırmasında biyobelirteç olarak kullanılabilirliğine katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

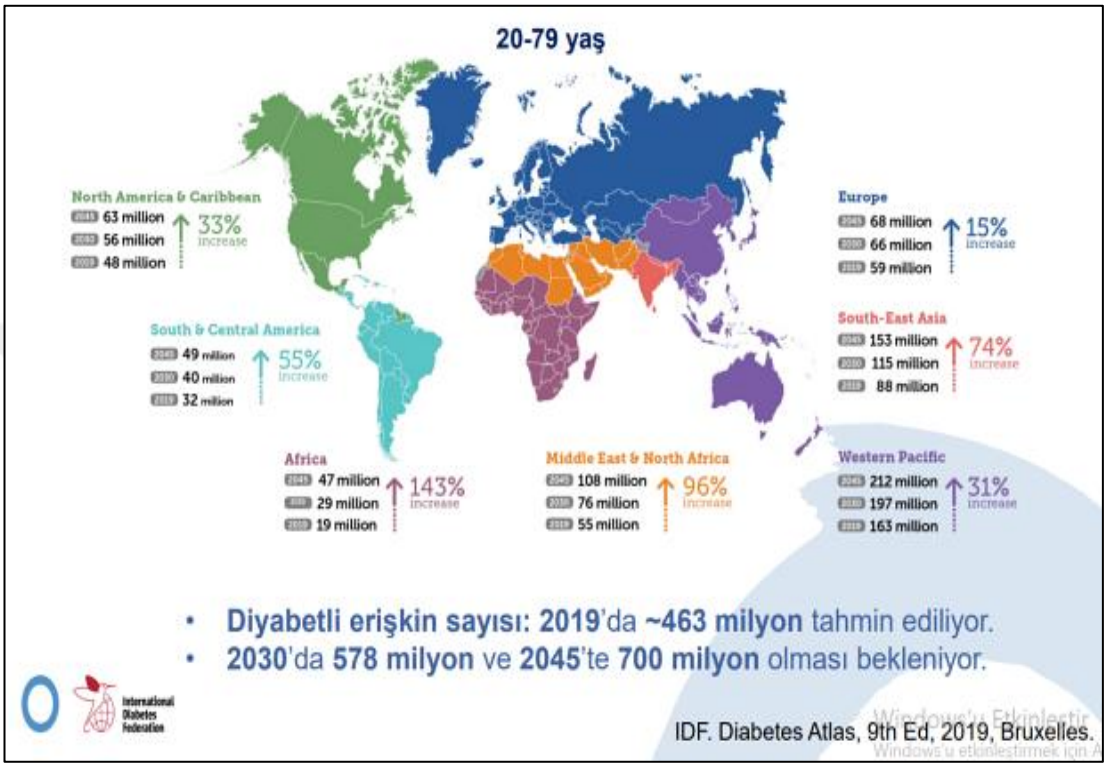
Diyabetes Mellitus (DM), insülin salınımının azalması, insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersiz kalması ya da bu iki mekanizmanın birlikte bulunması sonucunda ortaya çıkan; kronik hiperglisemi ile seyreden bir metabolik hastalıktır (1). Bu bozukluk, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında çeşitli düzensizliklere yol açarak uzun dönemde kardiyovasküler, renal, nörolojik ve oftalmolojik komplikasyonların gelişmesine neden olur (11). DM, yalnızca bireysel sağlık sorunlarıyla sınırlı kalmayıp, artan prevalansı nedeniyle toplum sağlığı açısından da önemli bir ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır (12). Günümüzde DM, genetik yatkınlık, yaşam tarzı faktörleri, obezite ve fiziksel inaktivite gibi etkenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabetes Mellitus (DM), son otuz yılda küresel düzeyde hızla artış göstererek toplum sağlığı açısından öncelikli sorunlar arasında yer almıştır (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) tarafından 2021 yılında yayımlanan verilere göre, dünya genelinde DM tanısı bulunan erişkin birey sayısının yaklaşık 537 milyon olduğu bildirilmektedir. Yapılan projeksiyonlar, bu rakamın 2045 yılına kadar 700 milyonun üzerine çıkacağını göstermektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Diyabetes Mellitus'u öncelikli bir küresel sağlık sorunu olarak tanımlamakta ve Diyabetes Mellitus'a bağlı ölümlerin büyük bölümünün kardiyovasküler nedenlerle gerçekleştiğini bildirmektedir (12). Toplam DM olgularının yaklaşık %90–95'ini Tip 2 DM oluşturmakta olup, epidemiyolojik yükün büyük bölümünden sorumlu olduğu kabul edilmektedir (13).

DM prevalansındaki artışın temel nedenleri arasında kentleşme, fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, obezite ve yaşam süresindeki uzama yer almaktadır (14). Ekonomik gelişmişlik düzeyi fark etmeksizin, gelişmiş ülkeler ile

gelişmekte olan ülkelerde diyabet insidansında artış gözlenmektedir. Bununla birlikte, düşük ve orta gelirli ülkeler, sağlık hizmetlerine erişimdeki sınırlılıklar nedeniyle diyabetin komplikasyonlarına bağlı mortalite açısından daha yüksek risk altındadır (15).



Şekil 1. Dünyada Tip 2 Diyabetes Mellitus Prevalansının Bölgelere Göre Dağılımı ve 2045 Yılına Yönelik Projeksiyonu (IDF Diabetes Atlas, 9. Baskı, 2019) (16).

Türkiye'de ise en kapsamlı epidemiyolojik veriler TURDEP çalışmaları ile elde edilmiştir (17). TURDEP-I (1997–1998) sonuçlarında erişkin popülasyonda DM prevalansı %7,2 olarak bulunurken, 2010 yılında tamamlanan TURDEP-II çalışmasının sonuçlarına göre bu oranın %13,7'ye ulaştığı bildirilmiş**,** böylece 12 yıl içinde yaklaşık %90 oranında bir artış saptanmıştır (4). Yaş standardizasyonu ile prevalans %13,7, toplum geneline uyarlandığında ise %16,5 olarak hesaplanmıştır (4).

DM, sadece bireysel düzeyde sağlık sorunlarına neden olmakla sınırlı kalmayıp**,** kardiyovasküler hastalıklar, inme, alt ekstremite ampütasyonları ve renal yetmezlik gibi komplikasyonlar nedeniyle dünya genelinde mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (18). Ayrıca, diyabetle ilişkili doğrudan ve

dolaylı sağlık harcamaları, birçok ülkenin sağlık bütçesinde ciddi ekonomik yük oluşturmaktadır (19).

Bu bulgular, DM'nin küresel ölçekte ve ülkemizde giderek daha sık görülen önemli bir toplum sağlığı problemi olduğunu ve özellikle Tip 2 DM'nin baskın olduğunu göstermektedir (3,4). Erken tanı, etkin tedavi ve önleyici stratejiler bu nedenle kritik öneme sahiptir (12,18).

2.1.3. DM Patogenezi ve Patofizyolojisi

Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında düzensizliklerin görüldüğü Diyabetes Mellitus (DM), kronik seyir gösteren bir metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Patogenezinde temel olarak insülin sekresyonundaki yetersizlik, insülin direnci veya her iki mekanizmanın birlikte bulunması rol oynamaktadır (20). Bu iki mekanizmanın etkileşimi, hiperglisemiye yol açan karmaşık bir patofizyolojik süreç ortaya çıkarır (21).

Tip 1 DM'de, otoimmün mekanizmalar sonucu pankreasın β-hücreleri tahrip olur ve insülin üretimi belirgin biçimde azalır (22). Genetik yatkınlık, özellikle HLA-DR3 ve HLA-DR4 allelleri, viral enfeksiyonlar (örneğin enterovirüsler) ve çevresel faktörler bu otoimmün süreci tetikleyebilir (23). Sonuç olarak gelişen insülin eksikliği, hücresel glukoz alımının azalmasına, lipoliz ve ketogenez artışına ve hiperglisemiye yol açar (24).

Tip 2 DM'de ise tablo daha heterojendir. Temel mekanizma insülin direnci ve buna eşlik eden β-hücre disfonksiyonudur (25). Karaciğer, kas ve yağ dokusunda insüline karşı gelişen direnç, glukozun hücrelere alımını azaltmakta ve buna eşlik eden şekilde hepatik glukoz üretiminin artmasına yol açmaktadır (26). Uzun süreli insülin direnci, β-hücrelerde kompansatuvar hiperplaziye yol açar; ancak süreç ilerledikçe bu hücrelerde işlev kaybı gelişir ve insülin salınımı azalır (27). Ayrıca, obeziteye bağlı kronik düşük dereceli inflamasyon, adipokin dengesizliği ve oksidatif stres de insülin sinyal yollarını olumsuz etkileyerek patogenezde önemli rol oynar (28).

DM'nin patofizyolojisinde glukoz toksisitesi ve lipotoksisite de önemli bileşenlerdir (29). Uzamış hiperglisemi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı ve mitokondriyal disfonksiyon yoluyla β-hücre hasarını hızlandırır (30). Benzer şekilde, serbest yağ asitlerinin birikimi lipotoksik etki yaratarak hem pankreatik β-hücre fonksiyonunu hem de insülin sinyalizasyonunu bozar (31).

Sonuç olarak, DM'nin patogenezi genetik, immünolojik, çevresel ve metabolik faktörlerin karmaşık etkileşimiyle şekillenir (32). Hastalığın patofizyolojik süreci yalnızca glukoz metabolizması üzerinde değil, protein ve lipid metabolizması üzerinde de etkileyerek çok sistemli bir bozukluk haline gelir (7).

2.1.4. DM Sınıflaması ve Etiyolojisi

Diyabetes Mellitus (DM), klinik özellikleri ve nedenlerine göre dört ana grupta sınıflandırılmaktadır (1).

Tip 1 DM, otoimmün süreçlere bağlı olarak pankreas β-hücrelerinin harabiyete uğraması sonucunda gelişen ve mutlak insülin yetersizliği ile seyreden bir hastalıktır (22). En sık olarak çocukluk ve adölesan döneminde tanı konulsa da, erişkin yaşta da latent otoimmün diyabet (LADA) formunda görülebilir (33). Ayrıca, daha seyrek olarak idiyopatik Tip 1 DM vakaları da rapor edilmiştir (34).

Tip 2 DM, Diyabetes Mellitus olgularının en yaygın görülen tipini oluşturur (13). Hastalığın temelinde genetik yatkınlık ile gelişen insülin direnci ve zamanla ortaya çıkan β-hücre fonksiyon kaybı yer almaktadır (25). Özellikle obezite ve fiziksel aktivitede azalma, bu formun ortaya çıkmasında en önemli çevresel risk faktörleri arasında kabul edilmektedir (14).

Gestasyonel DM, gebelik döneminde özellikle 2–3. trimesterde ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğu ile karakterize bir durumdur (35). Çoğu olguda doğumun ardından glisemik düzensizlik geriler; fakat bu hastalarda ilerleyen yıllarda Tip 2 DM gelişme riskinin belirgin düzeyde arttığı bildirilmektedir (36).

Diğer spesifik DM tiplerinde ise monogenik diyabet sendromları (MODY, neonatal diyabet), pankreasın ekzokrin hastalıklarına bağlı DM (Pankreatit, kistik fibrozis), endokrinopatiler (Akromegali, Feokromositoma, Cushing sendromu,),

enfeksiyonlar, bazı ilaç ve kimyasal ajanların neden olduğu DM ile çeşitli genetik sendromlara eşlik eden DM yer almaktadır (1).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (1)

Ana Kategori	**Alt Gruplar / Örnekler**
Tip 1 DM	• Otoimmün (β-hücre yıkımı), LADA, idiyopatik
Tip 2 DM	• İnsülin direnci, ilerleyici β-hücre fonksiyon kaybı
Gestasyonel DM	• Gebeliğin 2–3. trimesterinde ortaya çıkan glukoz intoleransı
Diğer Spesifik Tipler	• Monogenik diyabetler (MODY, neonatal diyabet), • Ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis, pankreatit), • Endokrinopatiler (Cushing, akromegali, feokromositoma) • Enfeksiyonlar (CMV, konjenital kızamık), • İlaç/kimyasal nedenler (glukokortikoidler, pentamidin, immünsupresanlar), • Genetik sendromlar (Down, Turner, Klinefelter, Wolfram vb.)

2.1.5. Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabetes Mellitus tanısı, klinik belirtiler ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulur.

DM Tanı Kriterleri:

- Polidipsi, poliüri ya da açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının eşlik ettiği olgularda, rastgele zamanlı plazma glukozunun ≥200 mg/dL olarak ölçülmesi,
- HbA1c değerinin ≥%6,5 (≥48 mmol/mol**)** olarak saptanması,
- En az sekiz saatlik açlık sonrasında açlık plazma glukozunun ≥126 mg/dL olarak ölçülmesi,
- 75 g glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyinin ≥200 mg/dL olarak ölçülmesi şeklindedir (1,12).

Bu testlerden herhangi birinin pozitif bulunması halinde, semptomların bulunmadığı durumlarda, tanının doğrulanabilmesi için aynı testin farklı bir günde tekrarlanması önerilmektedir (1,12). HbA1c testi, son 2–3 aylık ortalama glisemik kontrol hakkında bilgi vermesi nedeniyle özellikle tarama ve takipte önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (37). Bununla birlikte, HbA1c düzeyini

etkileyebilecek hemoglobinopatiler, anemi, böbrek yetmezliği ve etnik farklılıklar gibi faktörler testin yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır (38).

2.1.6. Prediyabet

Prediyabet, glisemik düzeylerin normal aralık ile Diyabetes Mellitus (DM) tanı eşikleri arasında bulunduğu, glukoz metabolizmasında bozulmanın görüldüğü ancak diyabet tanı kriterlerinin henüz karşılanmadığı bir geçiş dönemidir (1). Bu durum, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya HbA1c düzeyinin %5,7–6,4 arasında bulunması ile tanımlanır (1). Prediyabet, özellikle Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (39).

Epidemiyolojik çalışmalar, prediyabetin dünya genelinde hızla arttığını göstermektedir. Günümüzde yetişkin nüfusun yaklaşık %10–11'inin prediyabetik olduğu ve bu bireylerin her yıl %5–10'unun Tip 2 DM'ye dönüştüğü bildirilmektedir (40). Risk faktörleri arasında obezite, abdominal yağlanma, fiziksel inaktivite, genetik yatkınlık ve yaşın ilerlemesi yer almaktadır (41).

Prediyabet tanısında kullanılan başlıca kriterler şunlardır (1):

- Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG / IFG): Açlık plazma glukoz düzeyinin 100–125 mg/dL aralığında bulunması (Dünya Sağlık Örgütü için ≥110 mg/dL),
- Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT / IGT): 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin 140–199 mg/dL aralığında saptanması,
- HbA1c: %5,7–6,4 (39–47 mmol/mol) aralığında bulunmasıdır.

Prediyabet yönetiminde temel yaklaşım yaşam tarzı değişiklikleri ve erken müdahaledir. Kilo kaybı, düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve sigara bırakma, glisemik kontrolü iyileştirerek Tip 2 DM'ye geçişi önlemede etkilidir (42). BAG ve BGT'nin birlikte bulunması, diyabet gelişme riskini daha da artırır. Bu nedenle prediyabetin erken dönemde tanınması ve uygun müdahale stratejilerinin uygulanması, diyabetin önlenmesinde kritik öneme sahiptir (42,43).

Bazı yüksek riskli olgularda metformin gibi farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır (44). Sonuç olarak, prediyabet Tip 2 DM'nin öncül evresi olup, erken tanı ve müdahale ile hastalığın ilerleyişi önemli ölçüde yavaşlatılabilir. Bu bağlamda toplum temelli tarama programlarının yaygınlaştırılması ve risk faktörlerinin kontrol altına alınması, diyabet epidemisinin önlenmesinde kilit rol oynamaktadır (39,44).

2.1.7. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

2.1.7.1. Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

Diyabetes Mellitus'ta yaşamı tehdit eden ve acil müdahale gerektiren dört temel akut komplikasyon tanımlanmaktadır: diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, laktik asidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum (37).

2.1.7.1.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi, DM'nin en sık görülen ve yaşamı tehdit edebilen akut komplikasyonlarından biridir. Genellikle plazma glukozunun 70 mg/dL'nin altına düşmesi ile tanımlanır; 50 mg/dL'nin altındaki değerler ciddi hipoglisemi kabul edilmektedir (24). Erken dönemde adrenerjik belirtiler (terleme, titreme, çarpıntı) gözlenirken, ilerleyen evrelerde nöroglikopenik bulgular (konuşma bozukluğu, bilinç kaybı, koma) ortaya çıkabilir (24).

Başlıca nedenler; insülin veya sülfonilüre tedavisi, beslenme düzensizliği ve yoğun egzersizdir (37,45). Hipoglisemi yalnızca akut dönemde değil, uzun vadede kardiyovasküler risk ve mortalite artışı ile de ilişkilidir (46). Bu nedenle özellikle insülin ve oral antidiyabetik tedavi kullanan hastaların dikkatle izlenmesi ve bilgilendirilmesi önemlidir (37,45).

2.1.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), mutlak veya göreceli insülin yetersizliğiyle birlikte karşı-regülatuvar hormonların artışı sonucunda gelişen**,** hiperglisemi, ketonemi/ketonüri ve artmış anyon açıklığıyla seyreden metabolik asidoz tablosudur (37). Bu akut komplikasyon en sık Tip 1 DM hastalarında görülmekle birlikte, bazı

tetikleyici faktörlerin varlığında Tip 2 DM olgularında da ortaya çıkabilmektedir (47,48).

DKA gelişiminde rol oynayan başlıca faktörler arasında enfeksiyonlar, insülin tedavisinin kesilmesi veya yetersiz uygulanması, sepsis, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar, cerrahi girişimler ve bazı ilaçların kullanımı yer alır (48). Klinik olarak idrar miktarında artış, aşırı susama, sıvı kaybı bulguları, karın ağrısı, bulantı ve kusma, keton kokulu nefes, derin ve hızlı solunum (Kussmaul solunumu) ile bilinç değişiklikleri gözlenebilir (49).

Tanı laboratuvar bulgularıyla doğrulanır. Plazma glukozunun ≥250 mg/dL, serum bikarbonat düzeyinin ≤15 mEq/L olarak saptanması, arteriyel pH değerinin ≤7,3 saptanması ve ketonemi (≥3 mmol/L) ya da ketonürinin (≥2+) saptanması DKA tanı kriterleridir (37). Hiperozmolar hiperglisemik sendromdan temel farkı, belirgin ketoasidozun eşlik etmesidir (37).

Tedavi yaklaşımında öncelik sıvı replasmanının yapılması, insülin tedavisinin uygulanması ve elektrolit dengesinin korunmasıdır (37). Özellikle potasyum düzeylerinin yakın takibi ve vital bulguların izlenmesi hayati öneme sahiptir (47,49). Mortalite oranının azaltılmasında, erken tanı konulması ve uygun tedavi yaklaşımlarının zamanında uygulanması önem taşımaktadır (37).

2.1.7.1.3. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), genellikle ileri yaşta ve Tip 2 DM'li bireylerde görülen, ciddi derecede hiperglisemi ve hiperozmolariteyle seyreden akut metabolik bir tablodur. Bu komplikasyonda, insülin düzeyi glukoz kullanımını tam olarak sağlayamayacak kadar düşük, ancak lipolizi baskılayacak kadar yüksektir; bu nedenle keton üretimi genellikle minimaldir (37,47). Bu özellik, HHD'yi diyabetik ketoasidozdan (DKA) ayıran temel patofizyolojik farktır (37).

Tanıda plazma glukozunun 600 mg/dL'nin üzerinde, serum osmolaritesinin 320 mOsm/kg veya daha fazla olması ve belirgin ketoneminin bulunmaması karakteristiktir (37). Klinik tablo genellikle yavaş başlar ve belirgin dehidratasyon,

poliüri, polidipsi, halsizlik, bilinç bulanıklığı veya nörolojik bulgular ön planda olabilir (47).

HHD'nin mortalitesi, diyabetik ketoasidozdan belirgin biçimde daha yüksektir (48). Bu nedenle, erken tanı konulması ve hızlı müdahalede bulunulması yaşamsal önem taşır. Tedavide temel hedefler; yoğun sıvı replasmanı, uygun insülin tedavisi ve elektrolit dengesinin korunmasıdır (37,47).

2.1.7.1.4. Laktik Asidoz

Laktik asidoz**,** plazma laktat düzeyinin 5 mmol/L'nin üzerine çıkması ve pH'ın 7.30'un altına düşmesiyle karakterize**,** yüksek anyon açıklığı gösteren metabolik asidoz tablosudur (37). Bu durum genellikle doku hipoperfüzyonu, oksijen kullanımındaki bozulma ya da metformin gibi ilaçların etkisi sonucu ortaya çıkar (50). Diyabetik hastalarda nadir görülmesine karşın mortalitesi yüksek bir komplikasyondur (51). Tedavide temel yaklaşım, altta yatan nedenin hızla düzeltilmesi ve yeterli doku oksijenizasyonunun sağlanmasıdır (37).

2.1.7.2. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları, retinopati, nefropati ve nöropatiyi içeren mikrovasküler komplikasyonlar ile koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve periferik arter hastalığını kapsayan makrovasküler komplikasyonlar şeklinde iki grupta değerlendirilmektedir (37).

2.1.7.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.7.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetli bireylerde morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden birini oluşturur (37). Özellikle Tip 2 DM'li hastalar DM olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği sıklığının yaklaşık 2–4 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (52). Kadın diyabetli hastalarda ise bu riskin erkeklere göre daha belirgin olduğu bildirilmektedir (53).

Patogenezde aterosklerotik süreçler, endotel disfonksiyonu, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite temel rol oynamaktadır (54). Hipergliseminin

meydana getirdiği ileri glikasyon son ürünleri (AGE), vasküler düz kas hücrelerinin aktivasyonu ve kalsiyum metabolizmasındaki bozukluklar da süreci hızlandıran diğer faktörlerdir (30).

Diyabetik bireylerde kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi, yalnızca glisemik kontrolle değil, aynı zamanda kan basıncı regülasyonu, dislipidemi tedavisi, obezitenin yönetimi ve albüminüri takibi ile mümkündür (55).

2.1.7.2.1.2. Periferik Arter Hastalıkları

Periferik arter hastalığı (PAH), DM'nin önemli makrovasküler komplikasyonlarından biridir. Hiperglisemiye bağlı endotel disfonksiyonu, nitrik oksit aracılı vazodilatasyon bozukluğu ve inflamatuvar süreçler patogenezde rol oynamaktadır (37,54). PAH, en sık alt ekstremite arterlerinde aterosklerotik daralma ve oklüzyonla seyreder ve diyabetik ayak gelişimine katkıda bulunarak amputasyon riskini artırır (56).

DM'li bireylerde PAH, DM olmayan bireylerle karşılaştırıldığında 2–4 kat daha sık izlenmekte olup, hastalığın daha hızlı ilerlediği bildirilmektedir (37). Başlıca risk faktörleri; yaş, sigara, dislipidemi ve DM'dir (57).

Klinik bulgular arasında eforla olan bacak ağrısı (kladikasyon), nabız kaybı, soğukluk ve ülserasyon yer alır (57).

Tanıda Ankle-Brachial İndeks, Doppler ultrasonografi, BT anjiyografi ve MR anjiyografi kullanılmaktadır (58).

Tedavi yaklaşımı: glisemik kontrol, hipertansiyon ve dislipideminin düzenlenmesi, sigaranın bırakılması, antitrombotik tedavi ve gerektiğinde revaskülarizasyon girişimlerini içermektedir (37,58).

2.1.7.2.1.3. Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar, DM'li bireylerde morbidite ve mortalite açısından önemli bir belirleyici olarak değerlendirilmektedir (37). DM'li bireylerde inme gelişme riski, diyabeti olmayan bireylerle karşılaştırıldığında yaklaşık 2–3 kat daha yüksek bulunmuştur. Genellikle iskemik tipte inmeler sık görülür (59). Ayrıca

DM'li hastalarda inmeler daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve prognoz daha kötü seyretmektedir (60).

Patogenezde hiperglisemiye bağlı endotel disfonksiyonu, inflamasyon, trombosit agregasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi, aterosklerozu hızlandırarak iskemik olaylara zemin hazırlamaktadır (30). DM'li bireylerde kan basıncının ve lipid düzeylerinin kontrol altına alınması ile glisemik kontrolün sağlanması ve antiplatelet tedavi, inme riskini azaltmada temel tedavi yaklaşımlarıdır (61).

2.1.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.7.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DRP), kronik hipergliseminin yol açtığı progresif bir mikrovasküler komplikasyon olup, retinada yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olur (62). Patogenezde endotel ve perisit hasarı, kapiller tıkanıklık, mikroanevrizma ve kronik inflamasyon rol oynamaktadır (63).

DRP riski, DM süresi, glisemik kontrolün yetersiz olması, hipertansiyon varlığı ve dislipidemi ile artmaktadır (62). Tip 2 DM'li bireylerde tanı anında yaklaşık %20-30 oranında retinopati bulunmakta, bu oran hastalık süresiyle %40-45'e kadar yükselmektedir (64).

Önleme ve yönetim stratejileri arasında glisemik, kan basıncı ve lipid kontrolü yer almaktadır (62). İleri evrelerde lazer fotokoagülasyon, anti-VEGF tedavisi ve pars plana vitrektomi uygulanabilir. Düzenli oftalmolojik tarama, görme kaybını önlemede kritik öneme sahiptir (65).

2.1.7.2.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonları arasında yer almakta olup, Tip 2 DM'li bireylerin yaklaşık %30–50'sini etkileyebilmektedir (37,66). En sık görülen formu distal simetrik polinöropati olup, ellerde ve ayaklarda "eldiven-çorap" tarzında uyuşma, yanma, karıncalanma ve ağrı ile seyreder. Hastalığın ilerleyen evrelerinde motor ve otonom sinir tutulumunun da gelişmesi yaşam kalitesinde belirgin düşüşe yol açmaktadır (66,67).

Diyabetik nöropati gelişiminde kronik hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı ve obezite gibi modifiye edilebilir risk etmenlerinin yanı sıra genetik yatkınlığın da sürece katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tanısal yaklaşım olarak Tip 1 DM'li bireylerde nöropati taramasının tanı konulduktan 5 yıl sonra başlatılması, Tip 2 DM'li bireylerde ise tanı anından itibaren yapılması ve sonrasında yıllık aralıklarla sürdürülmesi önerilmektedir (37). Sıkı glisemik kontrol, diyabetik nöropati gelişimini geciktirmede en etkili yaklaşımlardan biridir (66,68).

2.1.7.2.2.3. Diyabetik Nefropati

2.1.7.2.2.3.1. Diyabetik Nefropati Tanım ve Epidemiyolojisi

Diyabetik nefropati (DN), diğer adıyla diyabetik böbrek hastalığı, DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Klinik olarak persistan albüminüri, azalmış GFR ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile tanımlanır (69).

Tip 1 ve Tip 2 DM'nin her ikisinde de görülebilmektedir; Tip 1 DM'de genellikle tanıdan 5-10 yıl geçtikten sonra, Tip 2 DM hastalarında ise tanı esnasında saptanabilir. DM tanılı bireylerin yaklaşık %25–40'ında geliştiği, ayrıca son dönem böbrek yetmezliği gelişiminin en önemli nedenleri arasında yer aldığı gösterilmiştir (6).

Türkiye'de TURDEP-II çalışmasıyla DM prevalansında belirgin bir artış saptanmış, bu artışın DN sıklığını da yükselttiği belirtilmiştir (4). DN, hem renal replasman tedavisinin en önemli nedeni hem de yüksek kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (69).

2.1.7.2.2.3.2. Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi

Diyabetik nefropati (DN) gelişiminde hem hemodinamik hem de metabolik bozukluklar rol oynar (37). Persistan hiperglisemi glomerüler, tubulointerstisyel ve vasküler yapılarda ilerleyici hasara yol açarak böbrek fonksiyonlarını geri dönüşsüz şekilde bozar (6).

Hiperglisemiye bağlı glomerüler hiperfiltrasyon DN'nin en erken patolojik değişikliklerinden biridir (70). Bu süreçte afferent arteriyollerde vazodilatasyon, efferent arteriyollerde ise renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aracılığıyla

gelişen vazokonstriksiyon ile intraglomerüler basınç artar (71). Ortaya çıkan yüksek intraglomerüler basınç, filtrasyon bariyerinde hasara, proteinüriye ve ilerleyici glomerüloskleroz gelişimine yol açar (72). RAAS'ın aşırı aktivasyonu, özellikle anjiyotensin II aracılığıyla mezangial proliferasyonu ve fibrozisi tetikler (73). Ek olarak, endotelin-1 ve tromboksan A2 gibi güçlü vazokonstriktörler bu süreci daha da şiddetlendirir (71).

Hiperglisemi, glukotoksisite ve lipotoksisite üzerinden birçok patolojik mekanizmayı aktive eder (29). İleri glikasyon son ürünleri (AGE), polyol yolunun aşırı uyarılması, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve oksidatif stres DN'nin temel metabolik mekanizmaları arasında yer alır (30). AGE birikimi bazal membranda kalınlaşmaya, mezangial matriks artışına ve kapiller geçirgenliğin bozulmasına neden olurken; PKC aktivasyonu endotelyal disfonksiyona, proinflamatuvar sitokin üretimine ve vasküler hasarın hızlanmasına yol açar (30).

Diyabetik nefropatide kronik inflamasyon ve fibrozis, hastalığın ilerleyişinde merkezi rol oynar (7). Proinflamatuvar sitokinler (ör. IL-1β, TNF-α) ve büyüme faktörleri (özellikle TGF-β1) fibrotik yanıtı güçlendirir (74). TGF-β1, mezangial genişleme ve glomerüloskleroz gelişiminde anahtar efektör molekül olarak kabul edilmektedir (74). Bunun yanında VEGF, CTGF ve NF-κB gibi faktörler de vasküler geçirgenliği artırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (7).

DN'nin karakteristik histopatolojik bulguları arasında diffüz glomerüloskleroz, glomerüler bazal membran kalınlaşması ve nodüler glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson lezyonu) yer alır (75). Nodüler glomerüloskleroz, hastalığın ileri evrelerinde görülen, tanısal değeri yüksek lezyonlardan biridir (75). Ayrıca hyalen arteriyoloskleroz, hem afferent hem de efferent arteriolleri etkileyerek böbreklerde progresif yapısal hasara katkıda bulunur (76). Bu değişiklikler ilerleyen süreçte nefrotik sendromun ve son dönem böbrek yetmezliğinin gelişmesine zemin hazırlar (75).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmış üretimi, hücre düzeyinde hasarı artırarak endotelyal disfonksiyonun derinleşmesine neden olur (7). Son yıllarda epigenetik mekanizmaların da DN patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (77).

DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar gen ekspresyonunu değiştirerek böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunur (77).

2.1.7.2.2.3.3. Diyabetik Nefropati Tanı Kriterleri

Diyabetik nefropati (DN) tanısında en sık kullanılan yöntem, idrarda albümin atılımının değerlendirilmesidir (37). Taramanın ilk adımı, sabah alınan ilk idrar örneğinden bakılan albümin/kreatinin oranının (AKO) ölçülmesidir (37). Albümin/kreatinin oranı <30 mg/g olan olgular normal olarak sınıflandırılırken, 30–300 mg/g değerleri mikroalbüminüri ve ≥300 mg/g değerleri makroalbüminüri kapsamında değerlendirilmektedir (37). Günlük idrarda albümin atılımı, fiziksel egzersiz, ateş, kontrolsüz hipertansiyon ve belirgin hiperglisemi gibi durumlarda geçici olarak yükselebileceğinden, tek bir ölçüm tanı için yeterli değildir. Tanının kesinleştirilmesi amacıyla, üç ila altı ay içerisinde alınan üç ayrı örnekten en az ikisinde yüksek albümin düzeyi saptanması gerekmektedir (69).

Albüminüri taraması, Tip 2 DM'li hastalarda tanı anında, Tip 1 DM'li erişkinlerde ise tanıdan itibaren beşinci yıldan sonra yapılmalı ve normoalbüminüri saptanmışsa yıllık olarak tekrarlanmalıdır (37). Albüminüri taraması için spot idrar örneği pratik bir yöntem olmakla birlikte, 24 saatlik idrar toplama da tanısal amaçla kullanılmaktadır (69).

Serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi ve MDRD, CKD-EPI veya Cockcroft-Gault formülleriyle glomerüler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanması da tanıda önemlidir (6).

Kronik böbrek hastalığı, GFR'nin üç ay ya da daha uzun süreyle <60 mL/dk/1.73 m² düzeyinde seyretmesi ve/veya albümin/kreatinin oranının ≥30 mg/g olarak saptanması ile tanımlanmaktadır (69).

DN tanısının kesinleştirilmesinde renal biyopsi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte invaziv girişim olması nedeniyle rutin uygulamada tercih edilmemektedir (6). Biyopsi yalnızca atipik klinik durumlarda endikedir (6).

Son olarak, KDIGO ve ADA kılavuzları, diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde GFR ve albüminüri düzeyine göre takip sıklığını belirlemektedir. Buna

göre, düşük riskli hastalarda yılda bir kez, yüksek riskli hastalarda da yıllık olarak üç-dört kez kontrol önerilmektedir (78).

Tablo 2. Albüminürinin Değerlendirilmesi (37)

Evre	Sabah İlk İdrarda AKO (mg/g)	24 Saatlik İdrarda UAE (mg/gün)	UAE Hızı (µg/dk)
Normoalbüminüri	< 30	< 30	< 20
Mikroalbüminüri	30 – 300	30 – 300	20 – 200
Makroalbüminüri (Klinik Albüminüri)	> 300	> 300	> 200

Kısaltmalar: AKO: Albümin/Kreatinin Oranı UAE: Üriner Albümin Ekskresyonu (üriner albümin atılımı)

2.1.7.2.2.3.4. Diyabetik Nefropati Klinik Evreleri

Diyabetik nefropati (DN), klinik seyri ve prognozu belirlemede büyük önem taşıyan, karakteristik evrelerle ilerleyen bir süreçtir. Mogensen tarafından tanımlanan beş klinik evre, hastalığın başlangıcından son dönem böbrek yetmezliğinin gelişimine kadar geçen süreci ifade eder (79). Ayrıca KDIGO'nun glomerüler filtrasyon hızı (GFR) temelli sınıflaması da DN'nin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır (69).

Evre I – Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Dönemi: Diyabet tanısı konulduğunda mevcut olabilir. Bu evrede GFR %20–40 oranında artar ve böbreklerde hipertrofi gelişir. Glomerüler kapiller basınç yükselmiştir ve egzersiz sırasında albümin atılımı artabilir. Glisemik kontrol sağlanırsa bu evre geri dönüşlüdür (79).

Evre II – Sessiz Dönem (Normoalbüminürik Evre): Genellikle ilk 5–15 yıl içerisinde görülür. GFR normal veya yüksek düzeydedir, albümin atılımı normaldir. Histolojik incelemede, glomerüler bazal membranın kalınlaştığı ve mezangial matriksin arttığı görülmektedir. Klinik belirti yoktur (79).

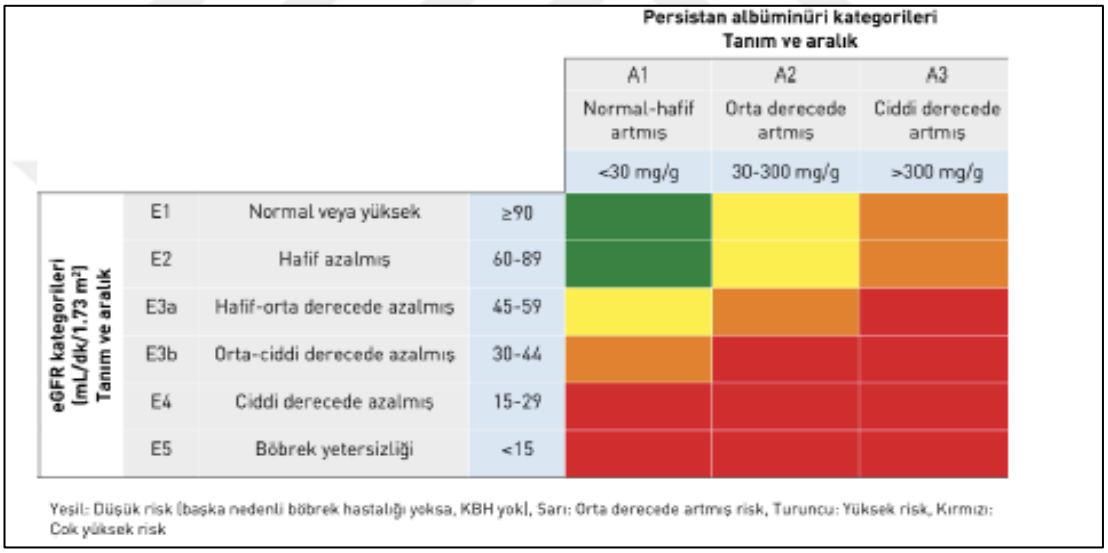
Evre III – Mikroalbüminüri Evresi: Tip 1 DM'de genellikle tanıdan 5–15 yıl sonra ortaya çıkarken, Tip 2 DM'de ise tanı konulduğu anda saptanabilmektedir. İdrarda albümin atılımı 30–300 mg/g arasındadır. Bu evrede hipertansiyon sıklıkla gelişir ve GFR'de yıllık ortalama 1 mL/dk düzeyinde azalma izlenebilmektedir.

Mikroalbüminüri DN'nin ilk klinik bulgusudur ve uygun tedavi ile ilerleme yavaşlatılabilir (79).

Evre IV – Klinik Nefropati (Makroalbüminüri Evresi): Diyabet süresinin 15–25. yıllarında gelişir. Albümin atılımı ≥300 mg/g olarak saptanır. Bu evrede GFR azalmış olup, glomerüloskleroz ve arteriyoloskleroz belirginleşir. Hastaların çoğunda hipertansiyon mevcuttur. Süreç geri dönüşsüzdür ancak tedavi ile ilerleme hızı yavaşlatılabilir (79).

Evre V – Son Dönem Böbrek Yetmezliği: GFR'nin <15 mL/dk/1.73 m² düzeyine düştüğü ve böbrek fonksiyonunun %5–10'a düştüğü dönemdir. Böbrek yetmezliği semptomları belirgindir ve diyaliz veya transplantasyon gereklidir (69).

Sonuç olarak, DN'nin evrelemesi, hem klinik hem de histopatolojik seyri yansıtarak tedavi planlamasında ve prognozun belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır (79).



Şekil 2. eGFR ve albüminüri düzeylerine göre KBH prognozu (80)

2.1.7.2.2.3.5. Diyabetik Nefropati Tedavisi

Diyabetik nefropatinin tedavisinde temel amaç, böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatmak, son dönem böbrek yetmezliği gelişimini önlemek ve diyabetik bireylerde kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaktır (37). Hastalığın patofizyolojik süreçleri göz önüne alındığında tedavi yaklaşımı, yalnızca glisemik kontrolün

sağlanmasına değil, aynı zamanda sistemik hemodinamik yükün azalmasına, proteinürinin düşürülmesine ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonunun baskılanmasına odaklanmalıdır (69). Erken tanı ve uygun tedavi stratejileri uygulandığında, mikroalbüminüriden makroalbüminüriye ilerleme anlamlı şekilde yavaşlatılabilmekte ve renal fonksiyon kaybı geciktirilebilmektedir (6).

Glisemik kontrol, diyabetik nefropatinin hem primer hem de sekonder korunmasında belirleyici bir tedavi prensibidir. Özellikle erken evre diyabetik böbrek hastalığında HbA1c düzeyinin %7'nin altında hedeflenmesi, mikroalbüminüri gelişimini ve progresyon hızını azaltmaktadır (37). Bununla birlikte, ileri yaş, komorbid hastalıklar veya hipoglisemi riskinin yüksek olduğu olgularda daha bireyselleştirilmiş glisemik hedeflerin belirlenmesi önerilmektedir (37). Büyük randomize klinik çalışmalar, agresif glisemik hedeflerin kardiyovasküler komplikasyonlarda beklenen yararı sağlamadığını ve bazı hasta gruplarında mortalite riskini artırabileceğini göstermiştir. Bu nedenle tedavinin kişiselleştirilmesi önemlidir (81).

Kan basıncı kontrolü, diyabetik nefropati yönetiminin ikinci temel bileşenidir. Arteriyel hipertansiyonun glomerüler filtrasyon kaybını hızlandırdığı ve albümin atılımını artırdığı bilinmektedir. Genel yaklaşımda kan basıncı hedefi <130/80 mmHg olarak belirlenmiş olup, ağır albüminürisi bulunan hastalarda daha düşük değerler tercih edilebilir (69). Renal koruma açısından RAAS blokajı, diyabetik nefropatide ilk basamak antihipertansif tedavi olarak kabul edilmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri, intraglomerüler basıncı azaltarak proteinüride belirgin düşüş sağlar ve böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur (6). Hem hipertansif hem de normotansif mikroalbüminürili diyabetik hastalarda RAAS inhibitörlerinin kullanılmasının proteinürinin azalması ve ilerleyici böbrek hasarının gecikmesi açısından faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak ACE inhibitörü ile ARB'nin kombine kullanımı, akut böbrek hasarı ve hiperkalemi riskini artırdığından önerilmemektedir (69).

Sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, son yıllarda diyabetik nefropati tedavi yaklaşımında belirgin bir dönüşüme yol açmıştır. Bu ilaçlar,

proksimal tübüler sodyum-glukoz geri emilimini azaltarak tubuloglomerüler feedback mekanizmasını düzeltir ve intraglomerüler basıncı düşürür (82). Klinik çalışmalar, SGLT2 inhibitörlerinin proteinüride anlamlı azalma sağladığını, glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü yavaşlattığını ve bu renal koruyucu etkinin glisemik kontrolden bağımsız olduğunu ortaya koymuştur (82). Ayrıca SGLT2 inhibitörlerinin hastaneye yatış oranlarını ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olup, diyabetik nefropatiye eşlik eden kardiyovasküler hastalık riskinin yönetiminde de önemli bir yer edinmiştir (83).

Glukagon-benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), kardiyometabolik risklerin azaltılması açısından ek faydalar sunmaktadır. Bu ajanların HbA1c düşürücü etkilerinin yanı sıra kilo kaybı sağlaması, inflamatuvar süreçleri baskılaması ve bazı renal sonlanımlarda iyileşme ile ilişkili olması nedeniyle diyabetik böbrek hastalığında tercih edilebilmektedir. Alternatif olarak veya SGLT2 inhibitörleri ile kombine şekilde kullanıldığında kardiyorenal faydanın arttığı bildirilmektedir (84).

Beslenme düzenlemeleri, diyabetik nefropati tedavisinin önemli bir bileşenidir. Protein alımının günlük 0,8 g/kg düzeyinde tutulması, glomerüler yükü azaltarak proteinüriyi ve renal fonksiyon kaybını sınırlayabilir. Bu düzeyin altına inilmesinin (<0,6 g/kg/gün) ek klinik fayda sağlamadığı ve malnütrisyon riskini artırabileceği belirtilmektedir (69). Sodyum alımının günlük 2,3 g altında tutulması, kan basıncı kontrolünü kolaylaştırarak kardiyovasküler riskleri azaltır ve RAAS inhibitörlerinin proteinüriyi azaltıcı etkilerini güçlendirir (37). Diyaliz tedavisi gerektiren ileri evre hastalarda ise protein gereksiniminin artması nedeniyle daha yüksek protein tüketimi önerilir (6).

Yaşam tarzına yönelik düzenlemeler, tedavi sürecinin temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Sigara kullanımı, albüminüri progresyonunu hızlandırmakta ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini yükseltmektedir; bu nedenle sigaranın bırakılması güçlü şekilde önerilmektedir (37). Düzenli fiziksel aktivite ve vücut ağırlığının kontrolü, insülin direncini azaltırken kardiyometabolik riski düşürmektedir. Ayrıca diyabetik nefropatili hastalarda D vitamini eksikliğinin yaygın

olduğu göz önünde bulundurulmalı, mineral metabolizması parametreleri düzenli olarak değerlendirilerek uygun replasman yapılmalıdır (69).

Sonuç olarak, diyabetik nefropati tedavisi tek bir hedefe yönelik değil, çok bileşenli ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir. Glisemik kontrolün sağlanması ve kan basıncının düzenlenmesi ile RAAS blokajı temel tedavi taşlarını oluştururken, GLP-1 reseptör agonistleri ile SGLT2 inhibitörlerinin renal ve kardiyovasküler koruma sağlayan modern ajanlar olarak öne çıkmaktadır (37). Tıbbi tedavinin yanı sıra yaşam tarzı müdahaleleri ve uygun beslenme stratejileri ile bu bütüncül yaklaşım, hem renal fonksiyon kaybını hem de mortalite riskini anlamlı ölçüde azaltabilmektedir (69).

2.2. LİPİD METABOLİZMASI VE DİSLİPİDEMİ

2.2.1. Lipid Metabolizmasının Genel Özellikleri

Lipid metabolizması, enerji sağlanması ve hücresel bütünlüğün sürdürülmesinde kritik önem taşıyan kompleks bir süreçtir (86,87). Bu metabolizma; eksojen yolak, endojen yolak ve ters kolesterol taşınması olmak üzere üç ana mekanizma üzerinden tanımlanmaktadır. Eksojen yolakta, diyetle alınan trigliserid ve kolesterolün şilomikronlar aracılığıyla bağırsaktan emilimi sonrası dolaşıma geçmesi ve karaciğere taşınması söz konusudur (37). Karaciğerde sentezlenen trigliseridlerin VLDL formunda periferik dokulara iletilmesi endojen yolakla gerçekleşir (88). Ters kolesterol taşınması ise hücrelerde biriken kolesterolün HDL aracılığıyla karaciğere geri götürülmesi ve periferik dokulardan uzaklaştırılmasıdır. Bu mekanizma, aterosklerozun önlenmesinde önemlidir (89).

Lipoproteinler; şilomikron, IDL, LDL, HDL, VLDL ve lipoprotein(a) olmak üzere altı temel sınıfta toplanır. Bu kompleks yapılar, trigliserid ile kolesterol esterleri gibi hidrofobik özellikteki lipidleri çekirdekte taşırken, yüzey kısmında fosfolipidler, serbest kolesterol ve apolipoproteinler bulunur (87). Apolipoproteinler; yapısal stabilite sağlamak, enzim kofaktörü olarak görev yapmak ve hücresel reseptörlere bağlanmak gibi çok yönlü işlevlere sahiptir (88).

Şilomikronlar, diyet kaynaklı trigliseridleri taşır ve lipoprotein lipaz aracılığıyla parçalanarak yağ dokusu ve kaslara enerji sağlar (37). Karaciğer kaynaklı trigliseridler ise VLDL formunda dolaşıma katılır; VLDL'nin kademeli yıkımı IDL ve sonrasında LDL oluşumuna yol açar (88). LDL, plazmadaki başlıca kolesterol taşıyıcısı olup, aşırı birikimi aterosklerotik süreçlerin gelişiminde rol oynar (90). HDL ise hücrelerden kolesterolü uzaklaştırarak karaciğere geri taşır ve bu özelliğiyle antiaterojenik etki gösterir (89,90).

2.2.2. Dislipidemi

Dislipidemi, plazmada bulunan lipid veya lipoproteinlerin düzeylerinde ortaya çıkan niceliksel ya da işlevsel bozukluklar olarak tanımlanır (37). Genellikle total kolesterol, LDL-kolesterol veya trigliserid düzeylerinin yükselmesiyle birlikte HDL-kolesterol seviyelerinin azalmasıyla karakterizedir (91).

Klinik açıdan dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) gelişiminde başlıca modifiye edilebilir risk etmenleri arasında yer almaktadır (37,90). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporlarına göre, kardiyovasküler hastalıklar küresel mortalitenin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır ve söz konusu ölümlerin %80'den fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleştiği bildirilmektedir. Bu veriler, dislipideminin dünya genelinde önlenebilir halk sağlığı sorunları arasında önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (92).

Lipitler; enerji üretimi, hücre membran bütünlüğünün korunması, steroid hormonlar ve safra asidi sentezi gibi temel biyolojik süreçlerde görev alırlar. Kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve bunların taşıyıcısı olan lipoproteinler, plazmada kompleks yapılar hâlinde bulunur (87).

Bu sistemin başlıca bileşenleri olan kolesterol, LDL, HDL ve trigliseridler, hem enerji metabolizması hem de damar duvarının yapısal bütünlüğü açısından hayati öneme sahiptir. Bu lipid fraksiyonları arasındaki dengenin bozulması "dislipidemi" olarak tanımlanır ve aterosklerozun gelişiminde kilit bir rol oynar (90).

Dislipidemiler etiyolojik olarak primer (genetik) ve sekonder (edinilmiş) olmak üzere iki ana grupta incelenir. Primer dislipidemiler, genetik mutasyonlara

veya ailesel lipoprotein metabolizması bozukluklarına bağlıdır. Sekonder dislipidemiler ise yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, obezite, alkol kullanımı, endokrin ve renal hastalıklar (örneğin hipotiroidi, diyabetes mellitus) ya da bazı ilaçların (glukokortikoidler, tiazid diüretikler, β-blokerler, oral kontraseptifler) etkisiyle ortaya çıkar (87).

Sekonder dislipidemi sıklıkla metabolik sendrom ile birlikte seyreder. Bu sendrom; abdominal hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı gibi metabolik bozuklukları içeren bir klinik tablodur (91).

Uzun süreli gözlemsel çalışmalarda, dislipidemisi olan bireylerde olmayanlara kıyasla makrovasküler komplikasyon gelişme riskinin yaklaşık 8 kat arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle dislipidemi, yalnızca laboratuvar düzeyinde bir lipid dengesizliği değil, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi belirleyen temel bir patofizyolojik süreç olarak değerlendirilmektedir (90).

2.2.3. Diyabetik Nefropati Patogenezinde Dislipideminin Yeri

Diyabetik nefropati (DN), DM'ye bağlı mikrovasküler komplikasyonlar içinde önemli bir yer tutmakta ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık görülen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (6). Hastalığın patogenezinde sürekli hiperglisemiye ek olarak dislipidemi de belirgin bir rol oynamaktadır (7). Hipergliseminin tetiklediği ileri glikasyon son ürünleri (AGE), endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres süreçlerine ek olarak plazma lipid dengesinin bozulması da glomerüler hasarı hızlandırmaktadır (30).

Dislipidemi, DN'de yalnızca eşlik eden bir durum değil; doğrudan renal hasarı tetikleyen patojenik bir unsur olarak kabul edilmektedir (93). Özellikle küçük ve yoğun LDL partikülleri glomerüler kapiller duvarlardan kolayca geçerek mezangial hücrelerde birikir ve burada proinflamatuar ve profibrotik yanıtları aktive eder (94). LDL oksidatif modifikasyona uğradığında (oxLDL), mezangial hücrelerde TGF-β, MCP-1 ve endotelin-1 ekspresyonu artar; bu durum glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezangial genişleme ve glomerülosklerozun hızlanmasıyla sonuçlanır (95).

HDL'nin antioksidan, antiinflamatuar ve endotelyal koruyucu özelliklerindeki azalma da DN patogenezine katkıda bulunmaktadır (96). HDL düzeylerinin düşmesi renal dokudan kolesterol uzaklaştırılmasını engeller, oksidatif stresin artmasına ve hücresel hasarın derinleşmesine yol açar (97). HDL yapısındaki kalitatif değişiklikler, paraoksonaz-1 (PON-1) aktivitesinin azalmasına ve antioksidan savunmanın zayıflamasına neden olur (96).

Trigliserid ve VLDL düzeylerindeki artış, böbrek dokusunda lipid birikimi (lipotoksisite) oluşturarak podosit hasarı ve tübülointerstisyel fibrozisi tetikler (98). Bu mekanizma "renal lipotoksisite" olarak tanımlanmakta olup, son yıllarda DN progresyonunda bağımsız bir patojenik süreç olarak kabul edilmektedir (99). Trigliseridlerin aşırı birikimi ayrıca renal hücrelerde apoptoz ve mitokondriyal disfonksiyona yol açarak GFR düşüşünü hızlandırır (98).

Sonuç olarak, dislipidemi, DN gelişimi ve ilerlemesinde glikoz toksisitesi ile birlikte önemli bir patogenetik faktör olarak rol oynamaktadır (7,93). LDL/HDL ve Trigliserid/HDL oranlarındaki artış, renal mikrovasküler hasarın erken göstergeleri arasında değerlendirilmektedir (100). Bu nedenle DN risk değerlendirmesinde yalnızca glisemik kontrol değil, lipid profilinin optimizasyonu da tedavi yaklaşımının temel hedeflerinden biri olmalıdır (69).

2.2.3.1. Trigliserid/HDL Oranının Diyabetik Nefropatideki Önemi

TG/HDL kolesterol oranı, insülin direncini ve aterojenik dislipidemiyi yansıtan pratik bir biyokimyasal göstergedir (91). Tip 2 DM'li bireylerde TG/HDL oranındaki artış; endotelyal disfonksiyon, oksidatif stres ve glomerüler lipotoksisiteyi artırarak diyabetik nefropati gelişiminde rol oynayabilmektedir (93,94,98). Yapılan çalışmalarda yüksek TG/HDL oranı ile mikroalbüminüri varlığı ve azalmış eGFR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmektedir (9,100). TG/HDL oranı, diyabetik nefropatinin erken evrelerinde albüminürinin öngörülmesini sağlayabilen bağımsız bir risk belirteci olarak değerlendirilmektedir (9). Bununla birlikte TG/HDL oranı tanısal bir kriter olarak değil, risk katmanlaştırmada ve metabolik profilin değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir

parametre olarak yorumlanmalıdır. Diyabetik nefropatinin değerlendirilmesinde albüminüri ve eGFR izlemi halen temel yaklaşım olmaya devam etmektedir (69).

2.2.3.2. LDL/HDL Oranının Diyabetik Nefropatideki Önemi

LDL/HDL kolesterol oranı, aterojenik dislipideminin derecesini ve lipid dengesindeki yapısal bozulmayı yansıtan güçlü bir biyokimyasal göstergedir (54). Yüksek LDL/HDL oranı, oksidatif stres artışı, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu ile birlikte glomerüler hasarı hızlandırarak diyabetik nefropati gelişimiyle ilişkilendirilmektedir (94). Küçük ve yoğun LDL partikülleri glomerüler kapiller bariyeri daha kolay geçer, mezangial hücrelerde birikir ve burada TGF-β, MCP-1 ve endotelin-1 gibi profibrotik ve proinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu artırır. Bu mekanizmalar, bazal membranda kalınlaşma, glomerüloskleroz, mezangial matriks artışı gibi diyabetik nefropatiye özgü histopatolojik değişiklikleri hızlandırır (95). HDL düzeylerinin azalması ise kolesterolün renal dokudan uzaklaştırılmasını engeller, antioksidan savunmayı zayıflatır ve paraoksonaz-1 aktivitesinin azalmasıyla oksidatif stresin derinleşmesine yol açar (97). Klinik çalışmalarda artmış LDL/HDL oranının hem mikroalbüminüri varlığı hem de eGFR azalması ile bağımsız şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş, bu oranın diyabetik nefropati progresyonunun öngörülmesinde anlamlı bir marker olabileceği bildirilmiştir (10). Bununla birlikte LDL/HDL oranı, diyabetik nefropatinin tanısında tek başına kullanılmamalı; albüminüri ve eGFR gibi temel nefrolojik parametrelerle birlikte risk katmanlaştırmada tamamlayıcı bir ölçüt olarak değerlendirilmelidir (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif ve kesitsel tasarımda planlanmış olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'nun 30.12.2025 tarihinde E-62977267-771-300568499 numaralı kararı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.01.2026 tarihli HNEAH-KAEK 2026/30 numaralı kararı doğrultusunda onaylanmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA TASARIMI

01.01.2022–31.12.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniklerine başvuran ya da yatarak izlenen Tip 2 DM hastalarına ait kayıtlar, hastanemizde kullanılan Health Information Systems otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza toplam 136 hasta dahil edilmiştir. Yeni tanı Tip 2 DM'li hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, HbA1c, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, LDL/HDL oranı, TG/HDL oranı, idrarda albümin/kreatinin oranı ve hastaların kullandığı ilaçlar kaydedilmiştir.

Dahil Etme Kriterleri

- 01.01.2022–31.12.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniği'ne başvuru yapan hastalar,
- ADA 2011 DM tanı kriterleri doğrultusunda Tip 2 DM tanısı yeni konulan hastalar,
- 18-80 yaş arası hastalar,
- Gebe olmayan,
- e-GFR>60 ml/dk/1,73 m^2,

- Normotansif hastalar

Hariç Tutma Kriterleri

- Gebe olan,
- 18 yaş altı olan,
- 80 yaş üstü olan,
- ACE inhibitörü, Anjiotensin II reseptör blokeri gibi idrarda albümin atılım miktarını değiştiren ilaç kullanan,
- GFR<60 ml/dk/1,73 m^2 olan,
- Tansiyon >140/90 mmHg olan,
- Diyabetik olmayan böbrek hastalığı olan,
- Kontrolsüz hipotiroidizm ya da hipertiroidizm,
- Romatolojik hastalık tanısı olan,
- Son 3 ayda hiperosmolar non-ketotik koma veya diyabetik ketoasidoz öyküsü olan,
- BKİ>35 kg/m^2 veya <18,5 kg/m^2 olan,
- Lipid düşürücü tedavi alan,
- Ailesel hiperlipidemi olan,
- Diyabet dışı nefritik/nefrotik sendromu olan,
- Hematüri, Lökositüri olan,
- Sigara içen,
- Kalp yetmezliği olan,
- Aktif malignitesi olan,
- Enfektif hastalığı olanlardır.

Spot idrarda albümin atılımı, spot idrarda mikroalbümin (mg/litre) değerinin spot idrar kreatinin (gram/litre) değerine oranlanmasıyla mg/g biriminde hesaplanmış ve kaydedilmiştir. Albümin atılım oranlarına göre hastalar; <30 mg/g ve ≥30 mg/g olacak şekilde iki grupta sınıflandırılmıştır.

3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler kapsamında standart sapma, medyan, frekans, oran ile minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu Kolmogorov–Smirnov uyum iyiliği testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren nicel değişkenler için Independent Samples t-test, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için One-way ANOVA testi kullanıldı ve farklılığa neden olan grubun belirlenmesinde Tukey HSD testi tercih edildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin üç grup arası karşılaştırmalarında Kruskal–Wallis testi uygulanırken, farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) kullanılarak gerçekleştirildi ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov uyum iyiliği testi ile değerlendirildi. Bazı parametrelerin ikili karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kan değerleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmamıza 01.01.2022–31.12.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji Klinikleri'ne başvuran ya da yatarak izlenen hastalar arasından, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 136 yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) olgusu alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %60,3'ünü (n=82) kadınlar, %39,7'sini (n=54) ise erkekler oluşturmuştur. Hastaların yaş ortalaması 50,34±10,87 yıl olup, ortalama VKİ değeri 28,57±3,52 kg/m² olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Bazı Sosyodemografik Özellikleri

	n	**%**
Cinsiyet		
Kadın	82	60,3
Erkek	54	39,7
Yaş (yıl)	50,34±10,87	
VKİ (kg/m²)	28,57±3,52	

Tablo 4. Hastaların Eşlik Eden Kronik Hastalıklarına İlişkin Özelliklerinin Dağılımı

Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumu	**n**	**%**
Yok	132	97,1
Var	4	2,9
Alerjik Rinit	1	0,725
BPH	1	0,725
İnaktif Hepatit B	1	0,725
Kür Endometrium CA	1	0,725

Çalışmadaki hastaların eşlik eden kronik hastalık varlığı incelendiğinde, yeni tanı Tip 2 DM hastalarının %2,9'unun (n=4) ek bir kronik hastalığa sahip olduğu saptandı. Kronik hastalık dağılımı incelendiğinde; hastaların %0,725'inde (n=1) alerjik rinit**,** %0,725'inde (n=1) benign prostat hiperplazisi (BPH)**,** %0,725'inde (n=1) inaktif Hepatit B ve %0,725'inde (n=1) kür endometrium karsinomu bulundu (Tablo 4).

Tablo 5. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Özelliklerinin Dağılımı

	Ort ± SS
Açlık Plazma Glikozu (mg/dL)	181,94 ± 75,72
HbA1c (%)	8,52 ± 2,19
Üre (mg/dL)	28,71 ± 10,27
Kreatinin (mg/dL)	0,79 ± 0,18
Albümin Atılım Oranı (mg/g)	38,22 ± 92,96
LDL Kolesterol (mg/dL)	120,75 ± 40,67
HDL Kolesterol (mg/dL)	43,75 ± 12,89
Trigliserid (mg/dL)	194,88 ± 168,87
Total Kolesterol (mg/dL)	199,74 ± 45,32
LDL/HDL	2,88 ± 1,05
Trigliserid/HDL	5,44 ± 7,20
AST (U/L)	23,13 ± 14,34
ALT (U/L)	29,88 ± 26,29

Çalışmadaki hastaların biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri incelendiğinde; açlık plazma glikozu 181,94 ± 75,72 mg/dL, HbA1c %8,52 ± 2,19, LDL kolesterol 120,75 ± 40,67 mg/dL, HDL kolesterol 43,75 ± 12,89 mg/dL**,** trigliserid 194,88 ± 168,87 mg/dL ve total kolesterol 199,74 ± 45,32 mg/dL olarak saptandı. Ayrıca hastaların LDL/HDL oranı 2,88 ± 1,05**,** TG/HDL oranı 5,44 ± 7,20, Spot idrarda albümin atılım oranı 38,22 ± 92,96 mg/g, üre 28,71 ± 10,27 mg/dL**,** kreatinin 0,79 ± 0,18 mg/dL, AST 23,13 ± 14,34 U/L ve ALT 29,88 ± 26,29 U/L olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 6. Hastaların İdrada Albümin Atılım Oranı ile Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu

		Albümin Atılım Oranı (mg/g)
Açlık Plazma Glikozu (mg/dL)	**R**	0,054
	P	0,530
	N	136
HbA1c (%)	**R**	0,075
	P	0,384
	N	136
Üre (mg/dL)	**R**	0,106
	P	0,222
	N	136
Kreatinin (mg/dL)	**R**	–0,029
	P	0,735
	N	136
LDL (mg/dL)	**R**	–0,089
	P	0,302
	N	136
HDL (mg/dL)	**R**	–0,105
	P	0,223
	N	136
Trigliserid (mg/dL)	**R**	0,170
	P	**0,048***
	N	136
Total Kolesterol (mg/dL)	**R**	–0,040
	P	0,647
	N	136
LDL/HDL Oranı	**R**	-0,008
	P	0,930
	N	136
Trigliserid/HDL Oranı	**R**	0,178
	P	**0,039***
	N	136
AST (U/L)	**R**	0,080
	P	0,354
	N	136
ALT (U/L)	**R**	0,084
	P	0,333
	N	136
Yaş (yıl)	**R**	0,004
	P	0,959
	N	136
VKİ (kg/m²)	**R**	0,095
	P	0,267
	N	136

*Spearman Korelasyon
P<0,05

Çalışmadaki hastaların spot idrarda albümin atılım oranı ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r = 0,170; p = 0,048). Ayrıca spot idrarda albümin atılım oranı ile TG/HDL oranı arasında pozitif yönde, düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (r = 0,178; p = 0,039). Buna karşılık spot idrarda albümin atılım oranı ile açlık plazma glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, LDL, HDL, total kolesterol, LDL/HDL oranı, AST, ALT, yaş ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p > 0,05) (Tablo 6).

Cinsiyete göre albümin atılım oranı, TG/HDL, LDL/HDL parametre karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 7. Hastaların Albümin Atılım Oranının Bazı Parametreler ile Karşılaştırılması

	Albümin Atılım Oranı (mg/g)		**P**
	<30 (n=101)	**≥ 30 (n=35)**	
	Ort ±SS	**Ort ±SS**	
Açlık Plazma Glikozu (mg/dL)	178,45±76,76	192±72,79	0,148
HbA1c (%)	8,35±2,20	9,04±2,10	**0,034**
Üre (mg/dL)	28,41±10	29,58±11	0,545
Kreatinin (mg/dL)	0,78±0,14	0,81±0,26	0,871
LDL (mg/dL)	123,34±40,25	113,26±41,53	0,238
HDL (mg/dL)	44,70±13,03	41±12,23	0,113
Trigliserid (mg/dL)	182,45±159,84	230,77±190,56	**0,006**
Total Kolesterol (mg/dL)	200,16±45	198,54±46,89	0,960
LDL/HDL	2,89±1,04	2,85±1,10	0,746
Trigliserid/HDL	1,43±0,50	1,66±0,48	**0,005**
AST (U/L)	23,58±14,49	21,83±14,03	0,517
ALT (U/L)	30,57±29,17	27,91±15,42	0,692
BKİ (kg/m²)	28,32±3,65	29,31±3,04	0,208

*Mann Whitney U Testi
P<0,05

Çalışmaya dahil edilen hastalar spot idrarda albümin atılım oranına göre <30 mg/g (n=101) ve ≥30 mg/g (n=35) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Spot idrarda albümin atılım oranı ≥30 mg/g olan grupta trigliserid düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (230,77 ± 190,56 mg/dL vs. 182,45 ± 159,84 mg/dL; p=0,006). Buna karşılık HDL düzeyi spot idrarda albümin atılım oranı ≥30 mg/g olan grupta daha düşük seyretmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı

(41,0 ± 12,23 vs. 44,70 ± 13,03 mg/dL; p=0,113). LDL, total kolesterol ve LDL/HDL oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). TG/HDL spot idrarda albümin atılım oranı ≥30 mg/g olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu (1,66 ± 0,48 vs. 1,43 ± 0,50; p=0,005). Ayrıca spot idrarda albümin atılım oranı ≥30 mg/g olan grupta HbA1c düzeyi de anlamlı olarak daha yüksek saptandı (9,04 ± 2,10% vs. 8,35 ± 2,20%; p=0,034). Açlık plazma glikozu, AST, ALT, kreatinin, BKİ ve üre düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 7)

Tablo 8. Çalışmadaki hastaların Serum Trigliserid/HDL Düzeyinin Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu

		Trigliserid/HDL
Açlık Plazma Glikozu (mg/dL)	**r**	0,163
	p	0,058
	N	136
HbA1c (%)	**r**	0,169
	p	**0,049***
	N	136
Üre (mg/dL)	**r**	-0,004
	p	0,963
	N	136
Kreatinin (mg/dL)	**r**	0,051
	p	0,559
	N	136
Albümin Atılım Oranı (mg/g)	**r**	0,178
	p	**0,039***
	N	136
AST (U/L)	**r**	0,079
	p	0,363
	N	136
ALT (U/L)	**r**	0,238
	p	**0,005***
	N	136
Yaş (yıl)	**r**	-0,203
	p	**0,018***
	N	136
BKİ (kg/m²)	**r**	0,092
	p	0,287
	N	136

*Spearman Korelasyon
P<0,05

Çalışmadaki hastaların serum Trigliserid/HDL düzeyleri ile Spot İdrarda Albümin Atılım Oranı arasında, pozitif yönde, düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi (r=0,178, p=0,039). Hastaların serum TG/HDL düzeyleri ile yaş parametreleri arasında, negatif yönde, düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (r=-0,203, p=0,018). Ayrıca hastaların serum TG/HDL düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (r=0,169, p=0,049) ve ALT düzeyleri ile pozitif yönde, düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi (r=0,238, p=0,005).

Hastaların serum TG/HDL düzeyleri ile Açlık plazma glikozu, Üre, Kreatinin, AST ve BKİ parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 9. Hastaların Trigliserid/HDL Oranının 3,4 Cut-off Değeri Alınarak Bazı Biyokimyasal Parametreler ile Karşılaştırılması

	<3,4 (n=69)	**≥ 3,4 (n=67)**	**p**
	Ort ±SS	**Ort ±SS**	
Açlık Plazma Glikozu (mg/dL)	179,56±77,25	184,39±74,61	0,498
HbA1c (%)	8,47±2,38	8,58±2	0,213
Üre (mg/dL)	29,16±10,16	28,25±10,43	0,475
Kreatinin (mg/dL)	0,78±0,15	0,80±0,21	0,891
Albümin Atılım Oranı (mg/g)	25,48±43,06	51,36±124,17	0,293
LDL (mg/dL)	127,27±41,57	114,03±38,89	0,069
Total Kolesterol (mg/dL)	198,24±46,11	201,28±44,79	0,721
AST (U/L)	21,10±9	25,22±18,12	0,450
ALT (U/L)	24,31±16,45	35,62±32,71	**0,008**
BKİ (kg/m²)	28,52±3,76	28,64±3,30	0,936

*Mann Whitney U Testi
P<0,05

TG/HDL oranına göre yapılan gruplamada, TG/HDL ≥3,4 olan hastalarda ALT düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (35,62 ± 32,71 U/L), <3,4 olan gruba kıyasla (24,31 ± 16,45 U/L; p=0,008). Buna karşılık Spot İdrarda Albümin Atılım Oranı , HbA1c, üre, kreatinin, AST, açlık plazma glukozu, LDL, total

kolesterol ve BKİ parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 10. Hastaların LDL/HDL Oranının Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu

		LDL/HDL
Açlık Plazma Glikozu (mg/dL)	**r**	0,025
	p	0,771
	N	136
HbA1c (%)	**r**	0,096
	p	0,265
	N	136
Üre (mg/dL)	**r**	-0,203
	p	**0,018***
	N	136
Kreatinin (mg/dL)	**r**	-0,006
	p	0,946
	N	136
Albümin Atılım Oranı (mg/g)	**r**	-0,008
	p	0,930
	N	136
AST (U/L)	**r**	–0,024
	p	0,778
	N	136
ALT (U/L)	**r**	0,059
	p	0,496
	N	136
Yaş (yıl)	**r**	-0,055
	p	0,522
	N	136
BKİ (kg/m²)	**r**	-0,060
	p	0,485
	N	136

***Spearman Korelasyon**
P<0,05

Çalışmadaki hastaların serum LDL/HDL düzeyleri ile Üre düzeyleri arasında negatif yönde düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r =

-0,203; p = 0,018). Buna karşılık LDL/HDL oranı ile açlık plazma glukozu, HbA1c, kreatinin, spot idrarda albümin düzeyi, AST, ALT, yaş ve BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (p > 0,05) (Tablo 10).

Tablo 11. Hastaların LDL/HDL Oranının 2,4 Cut-off Değeri Alınarak Bazı Biyokimyasal Parametreler ile Karşılaştırılması

	LDL/HDL		**P**
	<2,4 (n=44)	**≥ 2,4 (n=92)**	
	Ort ±SS	**Ort ±SS**	
Açlık Plazma Glikozu (mg/dL)	178,41±82,10	183,63±72,88	0,420
HbA1c (%)	8,40±2,45	8,59±2,07	0,259
Üre (mg/dL)	31,45±11,44	27,40±9,44	**0,045**
Kreatinin (mg/dL)	0,80±0,23	0,78±0,15	0,860
Albümin Atılım Oranı (mg/g)	22,21±27,34	45,88±110,83	0,860
Trigliserid (mg/dL)	165,30±166,84	209,04±168,90	**0,005**
Total Kolesterol (mg/dL)	176,80±40,24	210,71±43,66	**<0,001**
AST (U/L)	21,86±9,72	23,73±16,10	0,839
ALT (U/L)	26,31±16,37	31,60±29,84	0,437
BKİ (kg/m²)	28,20±3,82	28,75±3,38	0,500

*Mann Whitney U Testi
P<0,05

LDL/HDL oranı <2,4 olan hastaların üre düzeyi (31,45 ± 11,44 mg/dL), LDL/HDL oranı ≥2,4 olan hastalara kıyasla (27,40 ± 9,44 mg/dL) daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptanmıştır (p=0,045). Buna karşılık, trigliserid düzeyi LDL/HDL oranı ≥2,4 olan grupta (209,04 ± 168,90), LDL/HDL oranı <2,4 olan gruba (165,30 ± 166,84) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,005). Ayrıca total kolesterol düzeyi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,001). Spot İdrarda Albümin Atılım Oranı düzeyi, HbA1c, kreatinin, AST, ALT, BKİ ve açlık plazma glikoz düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 11).

5. TARTIŞMA

Diyabetik nefropati, Tip 2 DM'nin önde gelen mikrovasküler komplikasyonları arasında yer almakta olup, erken dönemde ortaya çıkan albüminüri böbrek fonksiyon bozukluğunu öngörmede kritik bir belirteç olarak kabul edilmektedir (71,79). Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetik nefropati gelişiminin yalnızca glisemik kontrol ve hipertansiyonla açıklanamayacağını; aterojenik dislipidemi olarak tanımlanan trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve bozulmuş lipoprotein oranlarının da böbrek hasarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (93,94). Özellikle TG/HDL ve LDL/HDL oranlarının hem renal hem de kardiyovasküler risk artışıyla ilişkili olduğu, subklinik organ hasarını yansıtan klinik pratikte kolay uygulanabilir risk göstergeleri olarak bildirilmektedir (100).

Bu doğrultuda çalışmamızda, yeni tanı konulan Tip 2 DM'li hastalarda diyabetik nefropatinin erken belirteci olan mikroalbüminüri ile TG/HDL ve LDL/HDL oranları arasındaki ilişki araştırılarak, dislipideminin diyabetin erken dönemindeki renal etkilerine ilişkin literatüre katkı sunulmasını amaçladık.

Çalışmamıza dahil edilen 136 yeni tanı Tip 2 DM'li hastanın demografik ve klinik özellikleri literatürde bildirilen benzer popülasyonlarla genel olarak uyumludur. Hastalarımızın yaş ortalaması 50,34±10,87 yıl olup, bu değer yeni tanı Tip 2 DM popülasyonlarında bildirilen yaş aralıkları ile paralellik göstermektedir. Nitekim TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de diyabet prevalansının yaşla birlikte belirgin olarak arttığı ve diyabetin daha çok orta yaş ve ileri yaş gruplarında görüldüğü gösterilmiştir (4). Ayrıca global epidemiyoloji verileri, Tip 2 DM'nin özellikle erişkin ve ileri yaş popülasyonda daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (2). Bu veriler doğrultusunda çalışmamızdaki yaş dağılımının ulusal ve uluslararası literatür ile uyumlu olduğu değerlendirilmektedir.

Cinsiyet dağılımı açısından hastalarımızın %60,3'ünün kadın olması, birçok epidemiyolojik çalışmada yeni tanı Tip 2 DM'nin kadınlarda biraz daha yüksek oranlarda saptandığını bildiren verilerle uyumludur (2,15). Bununla birlikte literatürde cinsiyet farkının belirgin olmadığı veya erkeklerde daha yüksek prevalans

bildirilen çalışmalar da mevcuttur (12,14). Bu durum, diyabet gelişiminde genetik, hormonal ve yaşam tarzına bağlı faktörlerin popülasyonlar arasında farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir (2,14). Hastalarımızın ortalama VKİ değerinin 28,57±3,52 kg/m² olması, Tip 2 DM tanısı alan bireylerde fazla kiloluluk ve obezitenin yaygın olduğunu gösteren mevcut literatürle uyumludur (2,13,14). Uluslararası çalışmalarda yeni tanı Tip 2 DM popülasyonlarında VKİ ortalamalarının sıklıkla fazla kiloluluk ve obezite aralığında seyrettiği göz önüne alındığında, çalışmamızdaki VKİ profilinin tipik bir Tip 2 DM popülasyonunu yansıttığı söylenebilir (2).

Çalışmamızda yeni tanı alan Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda albüminüri gelişimi ile TG/HDL ve LDL/HDL oranları arasındaki ilişki çok yönlü olarak değerlendirilmiştir. Albümin atılım oranına göre yapılan gruplandırmada (<30 mg/g ve ≥30 mg/g), albümin atılımı ≥30 mg/g olan hastalarda serum trigliserid düzeyleri ve TG/HDL oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşılık LDL, HDL, LDL/HDL oranı ve diğer lipid parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Gruplandırma yapılmaksızın gerçekleştirilen korelasyon analizlerinde de benzer sonuçlar elde edilmiş; spot idrarda albümin atılım oranı ile trigliserid düzeyleri ve TG/HDL oranı arasında pozitif yönde, düşük derecede ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Buna karşın LDL/HDL oranı ile albümin atılım oranı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalarda albümin atılım oranı, TG/HDL ve LDL/HDL parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Literatürde kullanılan TG/HDL 3,4 cut-off değerine göre yapılan gruplandırmada albüminüri ve renal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmezken, benzer şekilde LDL/HDL 2,4 cut-off değerine göre yapılan gruplandırmada da albüminüri ve diğer renal parametreler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

2013 yılında Lee ve ark. tarafından Tayvan'da gerçekleştirilen ve 162 Tip 2 diyabet hastasını içeren kesitsel çalışmada, TG/HDL oranının albüminüri ile güçlü ve

bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş; TG/HDL için belirlenen 3,4 cut-off değerinin üzerindeki bireylerde ≥30 mg/g albümin atılımı riskinin yaklaşık 15 kat arttığı bildirilmiştir (101). Çalışmamızda da albümin atılım oranı ile serum trigliserid düzeyleri ve TG/HDL oranı arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmış, albüminüri ≥30 mg/g olan grupta TG ve TG/HDL değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak Lee ve ark.'nın çalışmasında bildirilenlerden farklı olarak, çalışmamızda TG/HDL ≥3,4 cut-off değerine göre yapılan gruplandırmada albümin atılım oranı açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu farklılık, çalışmamızın yeni tanı ve normotansif hastalardan oluşması ile albüminüri ≥30 mg/g olan hasta sayısının sınırlı olmasıyla açıklanabilir. Buna rağmen her iki çalışmada da TG/HDL oranının, LDL/HDL oranına kıyasla diyabetik nefropatinin erken döneminde renal hasarı yansıtmada daha duyarlı bir lipid belirteci olduğu yönündeki bulgular uyumludur.

2018 yılında Lee ve ark. tarafından yayımlanan ve 1.981 Tip 2 diyabetes mellitus hastasını içeren geniş örneklemli çalışmada, TG/HDL oranı ile mikroanjiyopatik ve makroanjiyopatik komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirilmiş; TG/HDL oranındaki artışın albüminüri, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık ile bağımsız olarak ilişkili olduğu, buna karşın diyabetik retinopati ile anlamlı bir ilişki göstermediği bildirilmiştir (102). Çalışmamızda yalnızca yeni tanı Tip 2 DM'li hastaların değerlendirilmiş olması nedeniyle diyabetik retinopati ve makrovasküler komplikasyonlar analiz edilmemiştir; bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, TG/HDL oranının albüminüri ile anlamlı ilişki göstermesi, Lee ve ark.'nın bulgularıyla uyumlu olup, bu ilişkinin diyabetin erken ve preklinik döneminde dahi ortaya çıkabildiğini göstermesi açısından çalışmamızın literatüre tamamlayıcı bir katkı sunduğu düşünülmektedir.

2010 ve 2012 yıllarında Zoppini ve ark. tarafından İtalya'da yürütülen prospektif çalışmalarda, TG/HDL kolesterol oranının diyabetik komplikasyonlar ve klinik sonlanımlar üzerindeki etkisi kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir (103,104). 2012 yılında yayımlanan ve 979 Tip 2 diyabetes mellituslu hasta ortalama 4,9 yıl süreyle izlenmiştir. Bu çalışmada, TG/HDL oranının diyabetik retinopati ve kronik

böbrek hastalığı gelişimini içeren mikrovasküler sonlanımlar ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin özellikle kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından daha belirgin olduğu, diyabetik retinopati ile olan ilişkinin ise çok değişkenli analizlerde daha zayıf kaldığı bildirilmiştir (103). Daha önce 2010 yılında yayımlanan ve 3.084 Tip 2 diyabet hastasını içeren prospektif kohort çalışmasında ise TG/HDL oranındaki artışın kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu, ancak böbrek fonksiyon parametreleri modele eklendiğinde bu ilişkinin anlamlılığını kaybettiği gösterilmiştir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, TG/HDL oranının prognostik etkilerinin büyük ölçüde renal hasar aracılığıyla ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (104). Çalışmamızda ise yalnızca yeni tanı, glomerüler filtrasyon hızı korunmuş, normotansif ve klinik olarak belirgin mikrovasküler komplikasyonu bulunmayan Tip 2 diyabetli hastalar değerlendirilmiş; TG/HDL oranı ile spot idrarda albümin atılım oranı arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu yönüyle çalışmamız, TG/HDL oranı ile albüminüri arasındaki ilişkinin diyabetin erken ve preklinik döneminde dahi ortaya çıkabildiğini göstermektedir. Bu bulgu, Zoppini ve ark.'nın daha çok ileri dönem klinik sonlanımlara odaklanan çalışmalarını tamamlayıcı nitelikte bir katkı sunmaktadır.

2024 yılında Çin'de Zhang ve ark. tarafından genel erişkin popülasyonda yürütülen ve 32.877 bireyin dahil edildiği geniş örneklemli çalışmada, TG/HDL oranı ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığı ve bu ilişkinin non-lineer modellerle daha iyi açıklandığı gösterilmiştir (105). Çalışmamızda da TG/HDL oranı ile albümin atılım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmakla birlikte, literatürde sık kullanılan 3,4 cut-off değerine göre yapılan gruplandırmada albüminüri açısından anlamlı bir ayrışma izlenmemiştir. Bu durum, Zhang ve ark.'nın bildirdiği non-lineer ilişki yaklaşımı ile uyumlu olup, tek bir sabit kesme değerinin özellikle erken evre ve sınırlı örneklemli popülasyonlarda tanısal duyarlılığının azalabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle TG/HDL oranının erken dönem diyabet popülasyonlarında sürekli değişken olarak değerlendirilmesinin daha uygun olabileceği düşünülmüştür.

2017 yılında Idowu ve ark. tarafından Nijerya'da yürütülen ve 150 Tip 2 diyabet hastasını içeren kesitsel çalışmada, albümin/kreatinin oranının bağımsız

belirleyicileri çok değişkenli analizlerle incelenmiş; diyabet süresi, HbA1c ve LDL/HDL oranının albüminüri için güçlü ve bağımsız prediktörler olduğu bildirilmiştir. Hastaların diyabet süresine göre alt gruplara ayrıldığı bu çalışmada, özellikle uzun hastalık süresine sahip bireylerde albüminüri yükünün ve LDL/HDL oranının belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir (106). Buna karşılık çalışmamızda yalnızca yeni tanı, normotansif, glomerüler filtrasyon hızı korunmuş ve RAAS blokeri kullanmayan hastalar değerlendirilmiş; LDL/HDL oranı ile albümin atılım oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılığın, Idowu ve ark.'nın çalışmasında yer alan daha uzun diyabet süresine ve belirgin renal–metabolik hasara sahip popülasyon ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki hasta grubunun diyabetin erken ve preklinik evresini temsil etmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Nitekim literatürde erken dönemde trigliserid ağırlıklı dislipideminin ön planda olduğu, LDL-temelli aterojenik bozulmaların ise diyabet süresi uzadıkça belirginleştiği vurgulanmaktadır (107,108). Bu bağlamda çalışmamızda TG/HDL oranı albüminüri ile ilişkili bulunurken, LDL/HDL oranı ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, diyabetin erken evresinde renal hasarın TG-dominant dislipidemik paternle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda TG/HDL oranı ile diğer metabolik parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde, TG/HDL oranının HbA1c ve ALT düzeyleri ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği, yaş ile ise negatif yönde anlamlı bir ilişki sergilediği görülmüştür. TG/HDL için kullanılan 3,4 cut-off değeri esas alınarak yapılan gruplandırmada da TG/HDL ≥3,4 olan grupta ALT düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde çalışmamızda LDL/HDL oranı ile metabolik ve renal parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde ise LDL/HDL oranının yalnızca üre düzeyi ile negatif yönde, düşük derecede ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. LDL/HDL için 2,4 cut-off değeri esas alınarak yapılan gruplandırmada, LDL/HDL ≥2,4 olan grupta trigliserid ve total kolesterol düzeylerinin daha yüksek bulunması, bu oranın daha çok genel aterojenik lipid yükünü yansıttığını düşündürmektedir.

Babic ve ark. tarafından 2019 yılında yayımlanan ve 113 Tip 2 diyabetes mellitus hastasını içeren kesitsel çalışmada, TG/HDL oranı ile HbA1c arasında

anlamlı pozitif ilişki saptandığı ve TG/HDL oranının glisemik kontrol göstergeleriyle birlikte değerlendirilebilecek bir metabolik risk belirteci olabileceği bildirilmiştir (109). Benzer şekilde Altun ve ark. tarafından 2022 yılında yürütülen ve 340 Tip 2 diyabet hastasını içeren retrospektif çalışmada, TG/HDL oranının HbA1c ile ilişkili olduğu gösterilmiş; ayrıca metabolik parametrelerle birlikte ALT düzeylerinin de değerlendirildiği bu çalışmada, TG/HDL oranının metabolik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (110). Çalışmamızda TG/HDL oranı ile HbA1c arasında saptanan pozitif ilişki, bu verilerle uyumludur.

Çalışmamızda TG/HDL oranı ile ALT düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyon, TG/HDL oranının hepatik insülin direnci ve metabolik disfonksiyonun karaciğer yansıması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Moriyama ve ark. tarafından 2021 yılında Japonya'da 11.808 Japon katılımcıda yürütülen çalışmada, TG/HDL oranı ile ALT düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu ve TG/HDL oranı ile ALT'nin birlikte değerlendirilmesinin insülin direnci ve metabolik sendrom açısından öngörü değerini artırabileceği bildirilmiştir (111). Bu bulgular, çalışmamızda TG/HDL ≥3,4 olan grupta ALT düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptanması ile uyumlu olup, TG/HDL oranındaki artışın diyabetin erken döneminde yalnızca lipid bozukluğunu değil, aynı zamanda metabolik disfonksiyonun karaciğer yansımalarını da işaret edebileceğini düşündürmektedir.

Biz çalışmamızda yeni tanı alan Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda tanı anındaki albümin atılım oranı ile özellikle trigliserid düzeyi ve TG/HDL oranı düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler saptadık. Kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı değerleri korunmuş olmasına rağmen, albümin atılım oranındaki artışın lipid paternindeki bozulmalarla birlikte seyrettiği görülmüştür. Bu durum, renal mikrovasküler hasarın erken dönemde biyokimyasal düzeyde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; araştırmanın tek merkezde yürütülmesi, retrospektif tasarıma sahip olması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, çalışma popülasyonunun yalnızca yeni tanı Tip 2 diyabetli bireylerden oluşması, albüminüri dağılımında ≥30 mg/g olan hasta sayısının sınırlı olması, diyabetik retinopati ile

diğer mikrovasküler komplikasyonların değerlendirilmemiş olması ve uzun dönem renal fonksiyon takibinin yapılmamış olması yer almaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, yeni tanı konulan Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda idrarda albümin atılım oranı ile lipid ve metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Albümin atılım oranı ile TG/HDL oranı ve serum trigliserid düzeyi arasında anlamlı ilişkiler saptanırken, LDL/HDL oranı ile albümin atılım oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Albümin atılımı ≥30 mg/g olan hastalarda trigliserid ve TG/HDL düzeylerinin daha yüksek olması, diyabetin erken döneminde trigliserid ağırlıklı dislipideminin renal mikrovasküler hasarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde kullanılan TG/HDL ve LDL/HDL cut-off değerlerine göre yapılan gruplandırmalarda albüminüri açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiş olması, bu oranların erken dönem diyabet popülasyonlarında sürekli değişkenler olarak değerlendirilmesinin daha uygun olabileceğine işaret etmektedir.

Bu bulgular, TG/HDL oranının yeni tanı alan Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda erken renal mikrovasküler hasarın öngörülmesinde pratik ve güçlü bir risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın LDL/HDL oranının, erken dönemde renal hasarı yansıtmada daha sınırlı bir belirteç olabileceği görülmektedir. Bu ilişkinin doğrulanması ve klinik kullanıma aktarılabilmesi için daha büyük örneklem içeren prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S16–S33.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: IDF; 2021.
4. Satman İ, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-II study). *Diabetologia*. 2013;56(8):1685–1693.
5. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2008;26(2):77–82.
6. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032–2045.
7. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–188.
8. Chait A, Bornfeldt KE. Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia? *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S335–S339.
9. Lee MY, Hsiao PJ, Huang JC, et al. Triglyceride to HDL-cholesterol ratio is associated with microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(3):356–362.
10. Zheng Y, Ye X, Chen Y, et al. LDL/HDL cholesterol ratio and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):e1851–e1860.
11. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 2023. p. 865–925.
12. World Health Organization. *Global report on diabetes*. Geneva: WHO; 2016.
13. DeFronzo RA, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019.
14. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1249–1257.
15. Danaei G, et al. National, regional, and global trends in diabetes prevalence. *Lancet*. 2011;378(9785):31–40.
16. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. Brussels: IDF; 2019.
17. Satman İ, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Turkey: TURDEP-I study. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551–1556.
18. Harding JL, et al. Global trends in diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):766–775.

19. Bommer C, et al. Global economic burden of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):423–430.
20. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787–835.
21. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes mellitus: diagnosis, classification, and pathophysiology. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2022.
22. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69–82.
23. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):533–542.
24. Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
25. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9922):1068–1083.
26. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(5):816–823.
27. Butler AE, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102–110.
28. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860–867.
29. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(3):351–366.
30. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625.
31. Unger RH, Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J*. 2001;15(2):312–321.
32. Zaccardi F, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*. 2016;37(4):278–301.
33. Fourlanos S, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes*. 2005;54(Suppl 2):S68–S72.
34. Imagawa A, Hanafusa T. Id iopathic type 1 diabetes mellitus (fulminant type). *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(Suppl 1):S199–S204.
35. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115(3):485–491.
36. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes. *Lancet*. 2009;373(9677):1773–1779.
37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S1–S350.
38. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement. *Clin Chem*. 2011;57(2):205–214.
39. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–2290.

40. Menke A, et al. Prevalence of diabetes and prediabetes in adults. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420–427.
41. Meigs JB, et al. Risk factors for progression from prediabetes to diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2527–2533.
42. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403.
43. Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343–1350.
44. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Care—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S39–S45.
45. Seaquist ER, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the ADA and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384–1395.
46. Zoungas S, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410–1418.
47. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335–1343.
48. Umpierrez GE, Korytkowski M. Diabetic emergencies—DKA and HHS. *Lancet*. 2016;388(10045):169–180.
49. Wolfsdorf JI, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):155–177.
50. Luft D, Deichsel G, Schmülling RM, Stein W. Definition of lactic acidosis and clinically relevant parameters. *Am J Med*. 1983;75(5):652–656.
51. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality. *Eur J Emerg Med*. 2011;18(2):88–94.
52. Haffner SM, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229–234.
53. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for cardiovascular disease in women compared with men. *Diabetologia*. 2014;57(8):1542–1551.
54. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. *JAMA*. 2002;287(19):2570–2581.
55. Tonelli M, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *Lancet*. 2004;364(9431):459–468.
56. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Peripheral arterial disease in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23(4):478–483.
57. Norgren L, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(Suppl S):S5–S67.
58. Gerhard-Herman MD, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of lower extremity peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135(12):e726–e779.

59. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222.
60. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes. *Stroke*. 2019;50(11):2904–2911.
61. Kernan WN, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and TIA. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236.
62. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227–1239.
63. Hammes HP. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Horm Metab Res*. 2005;37(Suppl 1):S39–S45.
64. Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464–1474
65. Mitchell P, Wong TY. Diabetic eye disease and prevention. *Lancet*. 2014;383(9922):1889–1898.
66. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–2293.
67. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:41.
68. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986.
69. KDIGO. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5 Suppl):S1–S127
70. Hostetter TH, et al. Hyperfiltration in glomeruli after reduction of renal mass. *Am J Physiol*. 1981;241(1):F85–F93.
71. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1127–1133.
72. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984;310(6):356–360.
73. Brenner BM, et al. Effects of angiotensin-converting–enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–869.
74. Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: the case for TGF-β. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(Suppl 1):S55–S57.
75. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol*. 1936;12:83–98.
76. Dalla Vestra M, et al. Structural involvement in type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2000;49(10):1638–1645.
77. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2018;38(3):267–276.

78. Levey AS, et al. Definition and classification of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67(6):2089–2100.
79. Mogensen CE. Stages in the natural history of diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Suppl 2):64–78.
80. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024 [İnternet]. [erişim tarihi: 24 Şubat 2025]. Erişim adresi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf
81. ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559.
82. Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–334.
83. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446.
84. Mann JFE, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839–848.
85. Levin A, et al. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(1):31–38.
86. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(3):503–519.
87. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2022.
88. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis. *Annu Rev Biochem*. 1996;65:295–326.
89. Rader DJ, Tall AR. The not-so-simple HDL story. *Nat Med*. 2012;18(9):1344–1346.
90. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868–874.
91. Grundy SM, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2735–2752.
92. World Health Organization. Global Health Estimates: Cardiovascular Diseases. Geneva: WHO; 2023.
93. Ruan XZ, et al. Dyslipidemia and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep*. 2006;6(6):455–461.
94. Hager MR, et al. Dyslipidemia in diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep*. 2017;17(8):66.
95. Lee HS, et al. Oxidized LDL stimulates mesangial cell TGF-β1 production. *Kidney Int*. 1999;56(2):631–639.
96. Navab M, et al. The role of HDL in preventing atherosclerosis. *Nature Rev Cardiol*. 2011;8(4):222–232.
97. Mineo C, Shaul PW. HDL stimulation of endothelial nitric oxide synthase. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(5):226–234.
98. Herman-Edelstein M, et al. Lipotoxicity in renal disease. *Kidney Int*. 2014;85(5):1029–1037.
99. Kang HM, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells. *Nat Med*. 2015;21(1):37–46.

100. Zheng S, et al. Triglyceride to HDL-C ratio and diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;185:109216.
101. Lee IT, Kim JH, Lee WJ, et al. High triglyceride-to-HDL cholesterol ratio associated with albuminuria in type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications*. 2013;27(4):373–376.
102. Lee MY, Hsu WH, Sheu WHH, et al. Associations between triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and micro- and macroangiopathies in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2018;32(8).
103. Zoppini G, Negri C, Stoico V, et al. Triglyceride-high-density lipoprotein cholesterol is associated with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2012;61(1):22-29.
104. Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Gemma ML, Bonora E. Usefulness of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: role of kidney dysfunction. Atherosclerosis. 2010;212(1):287-291.
105. Zhang X, Li Y, Wang Y, et al. Non-linear association between triglyceride to HDL-cholesterol ratio and microalbuminuria in type 2 diabetes: a large cross-sectional study. Diabetes Metab Res Rev. 2024;40(1):e3700.
106. Idowu AA, Ajose AO, Adedeji AT, Adegoke AO, Jimoh KA. Microalbuminuria, other markers of nephropathy and biochemical derangements in type 2 diabetes mellitus: relationships and determinants. Ghana Med J. 2017;51(2):56-63. doi:10.4314/gmj.v51i2.3
107. Russo G, Piscitelli P, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, Fioretto P. Atherogenic dyslipidemia and diabetic nephropathy. J Nephrol. 2020;33(5):1001-1008.
108. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Atherogenic lipoprotein changes in diabetic nephropathy. Atherosclerosis. 2001;156(2):425-433.
109. Babic N, Valjevac A, Zaciragic A, Avdagic N, Zukic S, Hasic S. The triglyceride/HDL ratio and triglyceride glucose index as predictors of glycemic control in patients with diabetes mellitus type 2. Med Arch. 2019;73(3):163–168. doi:10.5455/medarh.2019.73.163-168.
110. Altun Ö, Kalyon S. The role of triglyceride-HDL ratio and triglyceride-glucose index in estimating glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Meandros Med Dent J**.** 2022;23(1):1–7. doi:10.4274/meandros.galenos.2021.27132.
111. Moriyama K, Urata N, Masuda Y, Oda K, Okuno C, Yamada C, et al. Usefulness of triglyceride to high-density lipoprotein ratio and alanine aminotransferase for predicting insulin resistance and metabolic syndrome in the Japanese population. **Metab Syndr Relat Disord.** 2021;19(4):225–232. doi:10.1089/met.2020.0121.