T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

# GLİKOLİZE HEMOGLOBİN (HBA1C) DÜZEYLERİNDEKİ VARYABİLİTE VE ORTALAMA HBA1C'NİN ALBUMİNÜRİ İLE İLİŞKİSİ

**Dr. Raghad Alobeid**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL - 2025**

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

# GLİKOLİZE HEMOGLOBİN (HBA1C) DÜZEYLERİNDEKİ VARYABİLİTE VE ORTALAMA HBA1C'NİN ALBUMİNÜRİ İLE İLİŞKİSİ

**Dr. Raghad Alobeid**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Memnune Sena Ulu**
**Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Yıldırım Ayaz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL - 2025**

# TEŞEKKÜRLER

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgi birikimi, akademik rehberliği ve yapıcı yönlendirmeleriyle bana yol gösteren, karşılaştığım her zorlukta desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Elif YILDIRIM AYAZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Pozitif enerjisi, güçlü iletişimi ve çözüm odaklı yaklaşımıyla bizlere daima ilham veren, akademik ve insani yönüyle tanımaktan büyük mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mennune Sena ULU'ya da değerli katkı ve destekleri için teşekkür ederim.

Mesleğine duyduğu heyecan ve özveriyle bizlere ilham veren, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan değerli klinik şefimiz Dr. Öğr. Üyesi Musa SALMANOĞLU'na içten teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışma ayrıcalığına sahip olduğum, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Alpaslan ÖZGÜN, Prof. Dr. Mustafa KAPLAN, Prof. Dr. Kürşat KAPTAN, Prof. Dr. Gülizar ŞAHİN ve Doç.Dr. Oğuz BİLGİ'e; ayrıca emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sürecini birlikte geçirme mutluluğunu paylaştığım, desteği, dostluğu ve dayanışmalarıyla bu süreci daha anlamlı kılan sevgili meslektaşlarım Dr. Hakan SAKİN, Dr. Büşra GÜLLÜCE, Dr. Emine SINLIK, Dr. Çağatay ÖZDEM, Dr. Tuğrul Selim SAĞIR ve Dr. Elif ÖZKAYA'a; ayrıca birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma içten teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni koşulsuz destekleyen, sevgileri ve sabırlarıyla her zaman yanımda olan değerli annem Khaledah CHIKH-ALSOUK, babam Dr. Mustafa ALOBEİD ve kıymetli aileme teşekkür ederim.

Dr. Raghad Alobeid

İstanbul - 2025

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER ..... i
SİMGELER ve KISALTMALAR ..... iv
TABLOLAR LİSTESİ ..... viii
ŞEKİLLER TABLOSU ..... x
ÖZET ..... xi
ABSTRACT ..... xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 2
2.1. DİYABETES MELLİTUS ..... 2
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Epidemiyoloji ..... 2
2.1.2. Diabetes Mellitus Sınıflaması ..... 2
2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus ..... 2
2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ..... 3
2.1.2.3. Spesifik Diyabet Türleri ..... 4
2.1.2.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus ..... 4
2.1.3. Diyabetin Semptomlar ..... 5
2.1.4. Diabetes Mellitus Tanısı ..... 5
2.1.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları ..... 7
2.1.5.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları ..... 7
2.1.5.1.1. Diyabetik ketoasidoz ..... 7
2.1.5.1.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum (HHS) ..... 8
2.1.5.1.3. Hipoglisemi ..... 9
2.1.5.1.4. Laktik asidoz ..... 9
2.1.5.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları ..... 10
2.1.5.2.1. Makrovaskülar komplikasyonlar ..... 10
2.1.5.2.2. Diyabetik Nöropati ..... 11
2.1.5.2.3. Diyabetik Retinopato ..... 11
2.1.5.2.4. Diyabetik Böbrek Hastalığı ..... 12
2.2. HBA1C VARYABİLİTESİ ..... 23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER ..... 26

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ ..... 28
4. BULGULAR ..... 30
5. TARTIŞMA ..... 43
6. SONUÇ ..... 50
7. KAYNAKLAR ..... 51

# SİMGELER ve KISALTMALAR

**A1, A2, A3** : Albüminüri kategorileri (Normal–hafif artmış, orta, şiddetli)

**ACE** : Angiotensin-Converting Enzyme (Anjiyotensin dönüştürücü enzim)

**ADA** : American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)

**AGE** : Advanced Glycation End-products (İleri glikasyon son ürünleri)

**ANOVA** : Analysis of Variance (Varyans analizi)

**ARB** : Angiotensin Receptor Blocker (Anjiyotensin reseptör blokeri)

**BMI** : Body Mass Index (Vücut kitle indeksi)

**BP** : Blood Pressure (Kan basıncı)

**CAT** : Catalase (Katalaz)

**CKD** : Chronic Kidney Disease (Kronik böbrek hastalığı)

**Cr** : Creatinine (Kreatinin)

**CTGF** : Connective Tissue Growth Factor (Bağ dokusu büyüme faktörü)

**CV** : Coefficient of Variation (Varyasyon katsayısı)

**DAG** : Diacylglycerol (Diasilgliserol)

**DBH** : Diabetic Kidney Disease / Diyabetik Böbrek Hastalığı

**DCCT** : Diabetes Control and Complications Trial

**DKA** : Diabetic Ketoacidosis (Diyabetik ketoasidoz)

**DKD** : Diabetic Kidney Disease (Diyabetik böbrek hastalığı)

**DM** : Diabetes Mellitus

**DN** : Diabetic Nephropathy (Diyabetik nefropati)

**DOBH** : Diyabetik Olmayan Böbrek Hastalığı

**DPN** : Diabetic Peripheral Neuropathy (Diyabetik periferik nöropati)

**DSPN** : Distal Symmetric Polyneuropathy (Distal simetrik

| | |
|---|---|
| | polinöropati) |
| **ECM** | **:** Extracellular Matrix (Ekstrasellüler matriks) |
| **EDIC** | **:** Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications |
| **eGFR** | **:** Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini glomerüler filtrasyon hızı) |
| **EMPA-REG** | **:** Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial |
| **EMT** | **:** Epithelial–Mesenchymal Transition (Epitel-mezenkimal geçiş) |
| **ESKD / ESRD** | **:** End-Stage Kidney (Renal) Disease (Son dönem böbrek yetmezliği) |
| **FPG** | **:** Fasting Plasma Glucose (Açlık plazma glukozu) |
| **GBM** | **:** Glomerular Basement Membrane (Glomerüler bazal membran) |
| **GDM** | **:** Gestational Diabetes Mellitus (Gestasyonel diyabet) |
| **GH** | **:** Glomerular Hypertrophy (Glomerüler hipertrofi) |
| **GLP-1** | Glucagon-Like Peptide-1 (Glukagon benzeri peptid-1) |
| **GSH-Px** | **:** Glutathione Peroxidase (Glutatyon peroksidaz) |
| **HbA1c** | **:** Glycated Hemoglobin (Glikozile hemoglobin) |
| **HDL** | **:** High-Density Lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) |
| **HG** | **:** Hyperglycemia (Hiperglisemi) |
| **HHD / HHS** | **:** Hyperosmolar Hyperglycemic State (Hiperozmolar hiperglisemik durum) |
| **HO-1** | **:** Heme Oxygenase-1 (Hem oksijenaz-1) |
| **HOPE** | **:** Heart Outcomes Prevention Evaluation (Çalışma adı) |
| **IA-2, ICA, GAD, ZnT8** | **:** Otoantikorlar (Tip 1 DM'de) |
| **ICAM-1** | **:** Intercellular Adhesion Molecule-1 (Hücreler arası adezyon molekülü-1) |
| **IL-1β** | **:** Interleukin-1 Beta (İnterlökin 1-beta) |
| **IL-6** | **:** Interleukin-6 (İnterlökin 6) |
| **INF** | **:** Inflammation (İnflamasyon) |

| | |
|---|---|
| **KBH** | **:** Kronik Böbrek Hastalığı |
| **KDIGO** | **:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Böbrek hastalığı yönetim kılavuzu) |
| **KV** | **:** Kardiyovasküler |
| **LADA** | **:** Latent Autoimmune Diabetes in Adults |
| **LDL** | **:** Low-Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein) |
| **MA** | **:** Microalbuminuria (Mikroalbüminüri) |
| **MCP-1** | Monocyte Chemoattractant Protein-1 (Monosit kemotaktik protein-1) |
| **MDRD** | **:** Modified Diet in Renal Disease (GFR hesaplama formülü) |
| **MΦ** | **:** Macrophage (Makrofaj) |
| **MODY** | **:** Maturity-Onset Diabetes of the Young |
| **MRA** | **:** Mineralocorticoid Receptor Antagonist (Mineralokortikoid reseptör antagonisti) |
| **NF-κB** | **:** Nuclear Factor Kappa B (Nükleer faktör kappa-B) |
| **NOX NADPH** | **:** Oxidase (NADPH oksidaz) |
| **Nrf2** | **:** Nuclear Factor Erythroid 2–Related Factor 2 (Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2) |
| **NSTEMI / STEMI** | **:** Non-ST / ST Elevation Myocardial Infarction (ST elevasyonlu ve elevasyonsuz MI) |
| **OGTT** | **:** Oral Glucose Tolerance Test (Oral glukoz tolerans testi) |
| **OS** | **:** Oxidative Stress (Oksidatif stres) |
| **PBH** | **:** Proteinüriye Bağlı Hasar |
| **PGC** | **:** Glomerular Capillary Pressure (Glomerüler kapiller basınç) |
| **PKC** | **:** Protein Kinase C (Protein kinaz C) |
| **RAAS / RAS:** | Renin–Angiotensin–Aldosterone System (Renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi) |
| **RAGE** | **:** Receptor for Advanced Glycation End-products (AGE reseptörü) |
| **ROS** | **:** Reactive Oxygen Species (Reaktif oksijen türleri) |
| **SD** | **:** Standard Deviation (Standart sapma) |

**SDBH** **:** Son Dönem Böbrek Hastalığı

**SGLT2** **:** Sodium–Glucose Cotransporter-2 (Sodyum-glukoz kotransporter 2)

**SII** **:** Systemic Immune-Inflammation Index (Sistemik immün-inflamasyon indeksi)

**SOD** **:** Superoxide Dismutase (Süperoksit dismutaz)

**SPSS** **:** Statistical Package for the Social Sciences (İstatistik analiz programı)

**T1DM** **:** Type 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 diyabet)

**T2DM** **:** Type 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 diyabet)

**TC** **:** Total Cholesterol (Toplam kolesterol)

**TEMD** **:** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

**TGF-β1** **:** Transforming Growth Factor Beta 1 (Transforme edici büyüme faktörü β1)

**TG** **:** Triglyceride (Trigliserid)

**TIF** **:** Tubulointerstitial Fibrosis (Tübülointerstisyel fibrozis)

**TNF** **:** Tumor Necrosis Factor (Tümör nekroz faktörü)

**TNF-α** **:** Tumor Necrosis Factor Alpha (Tümör nekroz faktörü alfa)

**TURDEP-II** **:** Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

**UAE** **:** Urinary Albumin Excretion (İdrar albümin atılımı)

**VCAM-1** **:** Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (Damar hücre adezyon molekülü-1)

**VEGF** **:** Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)

# TABLOLAR LİSTESİ

**Tablo 1:** Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....6
**Tablo 2:** Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri .....7
**Tablo 3:** Albüminüri Kategorileri KDIGO 2024 .....14
**Tablo 4:** KDIGO GFR'ye Göre Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Evreleri .....15
**Tablo 5:** Hastaların demografik özellikleri .....30
**Tablo 6:** Hastaların komorbid hastalıkları .....30
**Tablo 7:** Hastaların mevcut diyabet tedavilerinin dağılımı.....31
**Tablo 8:** Hastaların başvuru biyokimyasal parametreleri .....32
**Tablo 9:** Hastaların Glomerüler filtrasyon hızı ve spot idrarda albümin atılım oranları düzeylerinin değerlendirilmesi.....33
**Tablo 10:** Hastaların HbA1c düzeyleri, standart sapması ve varyasyon katsayısı ...33
**Tablo 11:** HbA1c varyabilitesine göre quartile tablosu .....34
**Tablo 12:** Hastaların diyabetik albüminüri varlığına göre demografik özellikleri....34
**Tablo 13:** Hastaların Albüminüri varlığına göre komorbid hastalıkların karşılaştırılması.....35
**Tablo 14:** Hastaların albüminüri varlığına göre mevcut diyabet tedavilerinin karşılaştırılması.....35
**Tablo 15:** Hastaların albüminüri varlığına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....36
**Tablo 16:** Hastaların albüminuri varlığına göre HbA1c düzeyleri, standart sapması ve varyasyon katsayısının karşılaştırılması .....37
**Tablo 17:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre demografik özelliklerinin değerlendirilmesi .....38
**Tablo 18:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre en sık komorbid hastalıkların değerlendirilmesi .....38
**Tablo 19:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre mevcut diyabet tedavilerinin değerlendirilmesi .....39
**Tablo 20:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....40
**Tablo 21:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre spot idrarda albümin atılım

oranı ve gruplandırmasının karşılaştırılması .....41
**Tablo 22:** HbA1c varyabilitesi ve lipid parametrelerinin albüminüri ile ilişkisini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....42

# ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1:** Holistic approach for improving outcomes in patients with diabetes and chronic kidney disease. KDİGO 2022.....23

# ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, erken evre tip 2 diyabet (T2DM) hastalarında HbA1c varyabilitesi ile albüminüri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu kesitsel araştırma, Sultan II. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne 03.10.2025-10.11.2025 tarihleri arasında başvuran T2DM tanılı hastaların güncel verileri ve dosya kayıtları incelenerek yürütülmüştür. Çalışmaya, T2DM tanısı bulunan, diyabet süresi en fazla beş yıl olan, idrar albümin/kreatinin oranı değerlendirilmiş ve iki yıllık takip dönemi içinde ölçümleri arasında en az üçer aylık aralıklar bulunan en az üç HbA1c ölçüm kaydı mevcut olan toplam 256 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, boy ve kilo ölçümleri, laboratuvar sonuçları ve kullanılan antidiyabetik ilaçları kaydedilmiştir. HbA1c varyabilitesi, her hasta için hesaplanan standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde uygun durumlarda Mann–Whitney U, Independent Samples t, Kruskal–Wallis, ANOVA, Ki-kare ($\chi^2$) ve Spearman korelasyon testleri kullanılmış; istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 256 hastanın yaş ortalaması 51,49 ± 19,64 yıl olup, %50,8'i kadındı. Ortalama vücut kitle indeksi 32,93 ± 6,77 kg/m², ortalama HbA1c düzeyi ise 7,52 ± 1,43 olarak saptandı. Hastaların %73,8'i normoalbüminüri A1(Normal-hafif yüksek), %21,1'i albüminüri A2 (orta derecede artmış) ve %5,1'i albüminüri A3 (şiddetli artmış) grubunda yer almaktaydı. HbA1c varyabilitesine göre hastalar dört çeyrek gruba ayrıldığında, albüminüri prevalansı Q1'de %7,8, Q2'de %21,9, Q3'te %28,1 ve Q4'te %46,9 olarak saptandı ($p<0,001$). HbA1c varyabilitesi ile spot idrarda albümin/kreatinin oranı arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0,409$; $p<0,001$). Ayrıca albüminüri saptanan grupta ortalama HbA1c, HbA1c standart sapması (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) anlamlı olarak daha yüksek, HDL-kolesterol düzeyi ise anlamlı biçimde daha düşüktü ($p=0,015$).

**Sonuç:** Tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c varyabilitesinin artışı, albüminüri ve diyabetik böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkilidir. Bu bulgular, glisemik kontrol

değerlendirilirken yalnızca güncel HbA1c düzeyine değil, zaman içindeki dalgalanmasına da odaklanılması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** HbA1c varyabilitesi, albüminüri, diyabetik böbrek hastalığı, Tip 2 diyabet, albümin/kreatinin oranı

# ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to investigate the relationship between HbA1c variability and albuminuria in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and Methods:** This cross-sectional study was conducted by reviewing the medical records of patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who presented to the Internal Medicine Outpatient Clinic of Sultan II. Abdulhamid Han Training and Research Hospital between October 3, 2025, and November 10, 2025. A total of 256 patients were included in the study. Eligible participants were those diagnosed with T2DM, with a disease duration of no more than five years, who had urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) evaluated, and who had at least three HbA1c measurements taken within a two-year follow-up period, with a minimum interval of three months between each measurement. Demographic characteristics, comorbidities, anthropometric measurements (height and weight), laboratory results, and antidiabetic medications of the patients were recorded. HbA1c variability was calculated using both the standard deviation (SD) and the coefficient of variation (CV) for each patient. For statistical analysis, Mann–Whitney U, Independent Samples t, Kruskal–Wallis, ANOVA, Chi-square ($\chi^2$), and Spearman correlation tests were applied, as appropriate. A p-value $< 0.05$ was considered statistically significant.

**Results:** The mean age of the 256 patients included in the study was 51.49 ± 19.64 years, and 50.8% were female. The mean body mass index (BMI) was 32.93 ± 6.77 kg/m², and the mean HbA1c level was 7.52 ± 1.43. Among the participants, 73.8% were classified as having normal to mildly increased albuminuria A1, 21.1% as moderately increased albuminuria A2, and 5.1% as severely increased albuminuria A3. When patients were divided into quartiles based on HbA1c variability, the prevalence of albuminuria was 7.8% in Q1, 21.9% in Q2, 28.1% in Q3, and 46.9% in Q4 ($p < 0.001$). A significant positive correlation was found between HbA1c variability and the urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) ($r = 0.409$, $p < 0.001$). In addition,

patients with albuminuria had significantly higher mean HbA1c, HbA1c standard deviation (SD), and coefficient of variation (CV) values, whereas their HDL-cholesterol levels were significantly lower ($p = 0.015$).

**Conclusion:** In patients with type 2 diabetes, increased HbA1c variability is associated with the presence of albuminuria and the development of diabetic kidney disease. These findings suggest that, in the evaluation of glycemic control, attention should be paid not only to the current HbA1c level but also to its fluctuations over time.

**Keywords:** HbA1c variability, albuminuria, diabetic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, albumin/creatinine ratio

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu ve/veya etkisindeki bozulma sonucu gelişen kronik hiperglisemi ile karakterize, tüm organ sistemlerini etkileyebilen metabolik bir hastalıktır. Uzun süreli hiperglisemi; mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı) riskini artırarak mortalite ve morbiditenin başlıca nedenini oluşturur. Tip 2 diyabet (T2DM), diyabet olgularının yaklaşık %90'ını oluşturmakta olup obezite, sedanter yaşam ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (1).

Diyabetik böbrek hastalığı (DBH), diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenleri arasında yer alır. DBH'nin erken belirteci olan albüminüri, glomerüler hasarın başlangıcını yansıtır ve kardiyovasküler riskin de önemli bir göstergesi olarak kabul edilir. Klinik pratikte, erken dönemde albüminürinin saptanması ve ilerleyici böbrek hasarının önlenmesi için düzenli tarama önerilmektedir (2).

Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametre HbA1c düzeyidir. HbA1c, ortalama plazma glukoz düzeyini yansıtsa da son yıllarda yapılan çalışmalar HbA1c'nin yalnızca ortalama değerinin değil, zaman içindeki varyabilitesi diyabetik komplikasyonların gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (3)

Bu bilgiler ışığında, glisemik kontrolün sürekliliği ve stabilitesinin değerlendirilmesi, diyabetik böbrek hastalığının erken tanı ve önlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. HbA1c varyabilitesi, hastaların tedaviye uyumu, ilaç etkinliği ve günlük yaşam faktörleriyle yakından ilişkilidir. Bu nedenle HbA1c dalgalanmalarının belirlenmesi, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin planlanmasına da katkı sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı, tanı süresi en fazla 5 yıl olan Tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c varyabilitesi ile albüminüri ve diyabetik böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek; HbA1c dalgalanmalarının albüminüri düzeyleri ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini ortaya koymaktır. Böylece, glisemik değişkenliğin diyabetik böbrek hastalığı gelişimindeki rolünün aydınlatılması ve klinik takipte HbA1c varyabilitesinin potansiyel bir risk göstergesi olarak kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. DİABETES MELLİTUS

### 2.1.1 Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Epidemiyoloji

Diabetes Mellitus, kronik hiperglisemi ile karakterize, insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluk sonucu gelişen metabolik bir hastalık grubudur. Diyabet, kronik ve metabolik bir hastalıktır. Uzun vadede mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Derneği, diyabet tanısında açlık plazma glukozu, oral glukoz tolerans testi veya HbA1c düzeylerini temel almaktadır. Tip 1 diyabet genellikle otoimmün β-hücre yıkımı sonucu ortaya çıkarken, tip 2 diyabet insülin direnci ve ilerleyici β-hücre disfonksiyonu ile karakterizedir (1).

Epidemiyolojik olarak diyabet, günümüzde en hızlı artış gösteren kronik hastalıklar arasında yer almaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2021 raporuna göre dünyada yaklaşık 537 milyon yetişkin diyabet ile yaşamaktadır ve bu sayının 2030'da 643 milyona, 2045'te ise 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir(4) . Türkiye'de diyabet prevalansı da giderek artmakta olup TURDEP-II çalışmasında erişkin nüfusta prevalans %13,7 olarak bildirilmiştir (5). Bu artışın temel nedenleri arasında obezite, sedanter yaşam tarzı, ileri yaş ve genetik yatkınlık bulunmaktadır (6). Diyabet, bireylerde yaşam kalitesini azaltmakla kalmayıp sağlık sistemlerine ciddi ekonomik yük de getirmektedir (7).

### 2.1.2. Diabetes Mellitus Sınıflaması

#### 2.1.2.1. Tip 1 Diyabet :

Tip 1 diyabet (T1DM), pankreastaki β-hücrelerinin otoimmün mekanizmalarla destrüksiyonu sonucunda gelişen, insülin eksikliği ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. Bu form genellikle çocukluk veya adölesan çağda ortaya çıkar; ancak erişkin yaşlarda da görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda çeşitli otoantikorlar (GAD, ICA, IA-2, ZnT8) saptanabilmekte ve bu bulgular otoimmün süreçleri desteklemektedir (1).

T1DM patofizyolojisinin temelinde mutlak insülin eksikliği yer alır. Bu durum, glukozun hücre içine girişini bozarak hiperglisemiye yol açar. Tedavi edilmeyen olgularda keton cisimlerinin artışı diyabetik ketoasidoz gibi yaşamı tehdit eden tablolarla sonuçlanabilir. Klinik olarak poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı en sık görülen başlangıç belirtileridir (1).

Epidemiyolojik olarak T1DM, diyabet olgularının yaklaşık %5–10'unu oluşturur. Tip 1 diyabetli bireylerde, diyabetin kendisi dışında başka otoimmün hastalıkların gelişme riski de artmıştır. Bu hastalıklar arasında Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myasthenia gravis ve pernisiyöz anemi yer almaktadır (1).

Hastalık ömür boyu süren insülin tedavisi gerektirir ve hastaların metabolik kontrolünün sağlanması uzun dönem komplikasyonları önlemede kritik rol oynar (8).

LADA, erişkin yaşta görülen otoimmün diyabetin özel bir formudur ve başlangıçta tip 2 diyabete benzer seyretse de otoantikor pozitifliği ile ayırt edilir. LADA yönetimi bireyselleştirilmiş olmalıdır; tedavi planı hastanın kalan insülin rezervi ve glisemik profiline göre düzenlenir (9).

#### 2.1.2.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet (T2DM), dünya genelinde hızla artan bir sağlık sorunudur ve tüm diyabet vakalarının %90'ından fazlasını oluşturur (4). Prevalansı obezite, yaşlanma ve yaşam tarzı değişiklikleriyle yakından ilişkilidir; patogenezi ise genetik, çevresel ve metabolik faktörlerin karmaşık etkileşimine dayanır (1).

T2DM, insülin direnci (dokuların insüline yanıtının azalması) ve ilerleyici β-hücre yetmezliğinin (insülin salgısında bozulma) birleşimiyle gelişir. Birçok gen ve epigenetik değişiklik, çevresel tetikleyicilerle etkileşerek hastalığa yatkınlığı artırır (10).

Tip 2 diyabet, genellikle yıllar boyunca fark edilmeden seyredebilir. Bunun nedeni, hipergliseminin yavaş ilerlemesi ve erken evrelerde hastaların dehidratasyon veya istemsiz kilo kaybı gibi klasik diyabet belirtilerini fark edecek kadar şiddetli bir tablo yaşamamasıdır. Ancak tanı almamış bireyler bile, bu süreçte makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskini taşırlar.

Tip 2 diyabetli kişilerde insülin düzeyleri normal hatta yüksek görünebilir. Buna rağmen kan şekeri kontrol altına alınamaz çünkü glukoza yanıt olarak insülin salgısında göreceli bir yetersizlik söz konusudur. Bu bireylerde insülin sekresyonundaki bozukluk, mevcut insülin direncini dengelemeye yetmez ve sonuçta hiperglisemi ortaya çıkar (1).

İnsülin direnci; kilo kaybı, düzenli fiziksel aktivite ve/veya hiperglisemiyi hedefleyen farmakolojik tedavilerle iyileşebilir ancak nadiren tamamen normale döner. Son yıllarda yoğun diyet ve egzersiz programları ya da cerrahi yöntemlerle sağlanan kilo kaybı, bazı hastalarda diyabetin remisyonuna yol açabilmiştir (11).

#### 2.1.2.3. Spesifik Diyabet Türleri

Diabetes mellitus yalnızca tip 1 ve tip 2 formlarıyla sınırlı değildir; bazı özel klinik durumlarda görülen spesifik diyabet tipleri de vardır. Monojenik diyabetler bu grupta önemli yer tutar; en bilinen örnekleri MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) ve neonatal diyabettir. MODY genellikle genç yaşta başlar, otoimmün antikorlar yoktur ve çoğu zaman otozomal dominant kalıtılır; bazı alt tipler düşük doz sülfonilüre tedavisine oldukça duyarlıdır (12).

İlaçlara veya kimyasal maddelere bağlı diyabet de bu kategoriye girer; örneğin glukokortikoid, tiazid veya immün kontrol noktası inhibitörleri hiperglisemiye yol açabilir (11). Pankreatik kökenli diyabet ise kronik pankreatit, pankreatektomi veya kistik fibrozis gibi durumlarda gelişir. Ayrıca, Cushing sendromu gibi endokrinopatiler sekonder diyabete yol açabilir (12).

#### 2.1.2.4. Gestasyonal Diyabet

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında en sık görülen metabolik bozukluktur. Gebelikte ortaya çıkan ve anne ile fetüs için risk oluşturan bir hiperglisemi formudur. GDM'nin etiyolojisi karmaşıktır; mekanistik ve epidemiyolojik çalışmalarda genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (13).

Plasental hormon salınımı belirgin insülin direncine neden olur. İnsan plasental laktojeni, artmış insülin direnci ile en çok ilişkili hormondur; ancak bu hormon aynı zamanda normal gebeliklerde maternal hiperglisemiyi düzenlemek amacıyla insülin

sekresyonunu ve β-hücre proliferasyonunu artırır. Buna karşılık GDM'li hastalarda, maternal pankreatik β-hücre disfonksiyonuna veya β-hücrelerin gecikmiş yanıtına yol açan durumlar veya faktörler bulunur; bunun sonucunda insülin sekresyonu azalır ve nihayetinde maternal hiperglisemi gelişir. Anormal şekilde artmış insülin direncini teşvik eden bir diğer faktör ise gebeliğin erken döneminde görülen maternal obezitedir. Bu durum, serbest yağ asidi düzeylerinin yükselmesine, maternal glukoz alımının baskılanmasına ve hepatik glukoneogenezin uyarılmasına neden olur (14).

ADA, gestasyonel diyabet tanısı için genellikle 24–28 gebelik haftaları arasında OGTT (oral glukoz tolerans testi) yapılmasını önermektedir. Bu test, 75 gram glukoz yüklemesini takiben açlık, 1. saat ve 2. saat kan şekeri ölçümlerini içerir. Ölçümlerden herhangi biri belirlenen sınırların üzerinde çıkarsa tanı konur. Erken tanı, uygun medikal beslenme tedavisi, düzenli egzersiz ve gerektiğinde insülin tedavisi ile hem anne hem de fetüs için olumsuz sonuçlar önemli ölçüde azaltılabilmektedir (1).

### 2.1.3. Diyabetin Semptomlar:

Diyabetin klasik semptomları arasında poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (aşırı susama), polifaji (artmış iştah) ve istemsiz kilo kaybı yer almaktadır. Bu belirtiler özellikle hiperglisemi düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda belirginleşir. Ayrıca bulanık görme, halsizlik, yara iyileşmesinde gecikme ve tekrarlayan mantar enfeksiyonları gibi ek bulgular da sık görülebilir. Tip 1 diyabetli hastalarda başlangıç genellikle daha ani ve şiddetli semptomlarla olurken, tip 2 diyabette tablo yavaş geliştiği için hastalar çoğu zaman uzun süre semptomsuz kalabilir. Gestasyonel diyabet ise genellikle belirgin klinik şikâyetlere yol açmaz ve rutin tarama testleri sırasında tespit edilir. Diyabetik ketoasidoz gibi akut metabolik komplikasyonlarda bulantı, kusma, karın ağrısı ve nefeste aseton kokusu gibi ağır semptomlar ortaya çıkabilir. ADA'ya göre, klasik diyabet semptomları ile birlikte rastgele plazma glukozunun ≥200 mg/dL bulunması, ek test yapılmaksızın diyabet tanısı koydurucudur; ancak semptomların bulunmadığı olgularda tanının kesinleşmesi için iki ayrı testte anormal sonuç alınması gerekmektedir (1).

### 2.1.4. Diabetes Mellitus Tanı:

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), diabetes mellitus tanısında farklı biyokimyasal kriterler önermektedir. Tanı koydurucu eşik değerler arasında açlık plazma glukozu (≥126 mg/dL), 2 saatlik oral 75 g glukoz tolerans testi (≥200 mg/dL), HbA1c (≥%6,5) veya rastgele plazma glukozunun (≥200 mg/dL) klasik diyabet semptomları ile birlikte saptanması yer almaktadır. Semptomların olmadığı durumlarda, laboratuvar hatalarını ve geçici hiperglisemileri ekarte edebilmek için tanı, aynı testin farklı günlerde tekrarıyla veya alternatif bir testin aynı bireyde diyabet eşik değerini göstermesiyle doğrulanmalıdır. HbA1c ölçümü, glisemik kontrolün hem tanı hem de izlem açısından en sık kullanılan göstergelerinden biridir; ancak hematolojik bozukluklar veya bazı etnik farklılıklar sonucu yanıltıcı olabilir. ADA, özellikle risk gruplarında (obezite, aile öyküsü, gestasyonel diyabet öyküsü, metabolik sendrom) erken taramayı önermektedir. Bu kriterler, diyabetin erken dönemde yakalanarak komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (1).

**Tablo 1:** Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ADA, (1))

| Test | Normal | Prediyabet (Artmış risk) | Diyabet |
|---|---|---|---|
| **Açlık Plazma Glukozu (FPG)** | <100 mg/dL (5.6 mmol/L) | 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) | ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L) |
| **2 Saat OGTT (75 g glukoz sonrası)** | <140 mg/dL (7.8 mmol/L) | 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) | ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) |
| **HbA1c** | <%5.7 (39 mmol/mol) | %5.7–6.4 (39–46 mmol/mol) | ≥%6.5 (≥48 mmol/mol) |
| **Rastgele Plazma Glukozu** | — | — | ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) + klasik semptomlar |

Gebelikte gestasyonel diyabet tanısı için eşik değerler farklıdır. Gestasyonel diyabet, gebelikte en sık görülen endokrin bozukluktur ve hem anne hem de fetüs için kısa ve uzun vadeli sağlık sorunları ile ilişkilidir. Uygun tedavi edilmediğinde

makrozomi, preeklampsi ve sezaryen doğum oranlarında artışa neden olabilir. Ayrıca GDM öyküsü olan kadınlarda doğum sonrası dönemde tip 2 diyabet gelişme riski belirgin olarak yükselmiştir (1).

**Tablo 2:** Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ADA, (1))

| Test (75 g OGTT) | Normal | Gestasyonel Diyabet (GDM) Tanı Kriteri |
|---|---|---|
| **Açlık Plazma Glukozu** | <92 mg/dL (5.1 mmol/L) | ≥92 mg/dL (5.1 mmol/L) |
| **1. Saat Plazma Glukozu** | <180 mg/dL (10.0 mmol/L) | ≥180 mg/dL (10.0 mmol/L) |
| **2. Saat Plazma Glukozu** | <153 mg/dL (8.5 mmol/L) | ≥153 mg/dL (8.5 mmol/L) |

Test 24–28. gebelik haftaları arasında yapılır. Tanı koymak için bu değerlerden en az birinin eşik değer veya üzerinde olması yeterlidir.

ADA ayrıca, yüksek riskli kadınlarda (obezite, ileri yaş, GDM öyküsü, ailede diyabet öyküsü) daha erken dönemde tarama yapılmasını önermektedir (1).

### 2.1.5. Komplikasyonlar

#### 2.1.5.1. Akut Komplikasyonlar

##### 2.1.5.1.1. Diyabetik ketoasidoz:

Diyabetik ketoasidoz (DKA), en sık tip 1 diyabetli bireylerde görülmekle birlikte, tip 2 diyabet veya gestasyonel diyabeti olan hastalarda da gelişebilir. Çocukluk çağındaki tip 1 diyabet olgularının büyük bölümünde DKA, hastalığın ilk klinik bulgusu olarak ortaya çıkar. Ayrıca erişkin yaşta tip 1 diyabet tanısı alanların yaklaşık %20–25'inde tanı anında DKA tablosu eşlik edebilmektedir (15).

Diyabetik ketoasidozun (DKA) gelişiminde çeşitli tetikleyici faktörler rol oynar. En sık karşılaşılan nedenler arasında enfeksiyonlar, insülin tedavisindeki aksaklıklar (ilaç kesilmesi, doz atlanması veya yetersizliği, enjeksiyon hataları, pompa arızaları) ve yeni başlayan tip 1 diyabet bulunmaktadır. Diyet hataları, serebrovasküler olaylar, pankreatit, miyokard infarktüsü, travma veya yanık gibi akut durumlar da DKA'ya yol açabilir. Alkol ve kokain gibi maddelerin kullanımı ile kortikosteroidler,

tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler, antipsikotikler, antikonvülzanlar ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi ilaçlar karbonhidrat metabolizmasını bozarak DKA riskini artırabilir. Ayrıca hipertiroidi, akromegali, feokromositoma ve Cushing sendromu gibi endokrin hastalıklar da sekonder nedenler arasında yer almaktadır. Özellikle genç tip 1 diyabetli kadınlarda kilo alma korkusu ve yeme bozuklukları tekrarlayan DKA ataklarına zemin hazırlayabilir. Tüm bu faktörlere rağmen olguların yaklaşık dörtte birinde altta yatan belirgin bir neden saptanamaz. Son yıllarda, SGLT-2 inhibitörü kullanan diyabetli hastalarda, kan şekeri belirgin yükselmeden gelişen öglisemik DKA vakaları da bildirilmiş olup, bu gruptaki hastaların DKA açısından dikkatle değerlendirilmesi önerilmektedir. Diyabetik ketoasidoz tedavisinin ana hedefleri sıvı kaybını düzeltmek, insülin eksikliğini gidermek, metabolik asidozu iyileştirmek ve elektrolit dengesizliklerini düzeltmektir (15).

#### 2.1.5.1.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum (HHS):

Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarından biri olup özellikle ileri yaşlı tip 2 diyabetli bireylerde görülmektedir. HHD'nin gelişiminde başlıca risk faktörleri arasında yetersiz sıvı alımı, enfeksiyonlar, akut miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, bazı ilaçların (glukokortikoidler, diüretikler, antipsikotikler) kullanımı ve diyabet tanısının geç konması yer almaktadır. Bu tablo sıklıkla yaşlı ve eşlik eden komorbiditeleri olan hastalarda mortalite oranı yüksek bir acil durum olarak karşımıza çıkar (15). Hiperozmolar hiperglisemik durumun (HHD) mortalitesi, eşlik eden komorbiditelerin varlığı ve başvuru sırasındaki klinik tablonun ciddiyetine bağlı olarak değişmekte olup genellikle %10–20 arasında bildirilmektedir. Özellikle 70 yaş üzerindeki bireylerde ve bakım evlerinde yaşayan hastalarda mortalite oranı daha yüksektir. HHD'nin klinik seyri diyabetik ketoasidoza (DKA) kıyasla daha yavaş ilerler; birkaç günden haftalara kadar uzayabilen bu süreç, hastaların sağlık kuruluşlarına daha geç başvurmasına yol açar ve prognozu olumsuz yönde etkiler. Çoğunlukla tip 2 diyabetli ve ileri yaş grubundaki bireylerde görülen bu tablo, eşlik eden kardiyovasküler, renal veya serebrovasküler hastalıkların sıklığı nedeniyle mortaliteyi DKA'ya kıyasla daha da yükseltmektedir (15).

Tanıda en önemli kriterler; ileri derecede hiperglisemi (genellikle >600 mg/dL)

ve plazma hiperozmolaritesinin (>320 mOsm/kg) belirgin şekilde artmış olmasıdır. Diyabetik ketoasidozdan farklı olarak HHD'de ketonemi görülmez; buna karşılık plazma glukoz düzeyi ile ozmolarite değerleri belirgin şekilde yüksek bulunur (14). Tedavi yaklaşımının temelini sıvı replasmanı, elektrolit dengesinin düzeltilmesi ve insülin tedavisi oluşturur. Altta yatan enfeksiyon veya diğer tetikleyici faktörler de tedavi sürecinde mutlaka ele alınmalıdır. Yoğun bakım koşullarında multidisipliner bir yaklaşım mortalite ve morbiditeyi azaltmada kritik öneme sahiptir (15).

#### 2.1.5.1.3. Hipoglisemi:

Hipoglisemi, diyabetin en sık görülen akut komplikasyonlarından biridir ve klinik olarak adrenerjik ile nöroglikopenik belirti ve bulgularla kendini gösterir. Adrenerjik bulgular, otonom sinir sistemi ve adrenal medulla aktivasyonu sonucu gelişir ve titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma ve ağız çevresinde uyuşma gibi yakınmaları içerir. Buna karşılık nöroglikopenik bulgular, serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlıdır ve baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük, halsizlik ve konfüzyon şeklinde ortaya çıkar. Bu belirtiler hafif-orta şiddette olabilirken, ciddi hipoglisemiler bilinç kaybı, nöbet veya koma ile sonuçlanabilir. Klinik uygulamalarda ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) kan glukozu, hipoglisemi için alarm değeri olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak önemli hipoglisemi vakaları için <54 mg/dL (3,0 mmol/L) sınırı kritik eşik olarak kullanılmakta olup, bu değer bilişsel bozulma ve dış yardım gerektiren klinik bulgularla ilişkilidir. Ciddi hipoglisemide hastanın bilinç kaybı veya ağır nörolojik belirtiler nedeniyle dışarıdan yardım olmaksızın hipoglisemi tablosunu düzeltemediği durumlardır.

Hipoglisemi riskinin azaltılabilmesi için hasta eğitimi, düzenli kan şekeri izlemi ve tedavi şemasının bireyselleştirilmesi büyük önem taşır (15,16).

#### 2.1.5.1.4. Laktik asidoz:

Laktik asidoz, dokulara yetersiz oksijen sunumu veya kullanımına bağlı olarak gelişen ağır bir metabolik bozukluktur ve genellikle ciddi sistemik hastalıklarla ilişkilidir. Tanı için en önemli kriter, kan laktat düzeyinin >5 mmol/L olmasıdır; 2 mmol/L üzerindeki değerler hiperlaktatemi olarak kabul edilir. Klinik tabloda pH

<7.30, bikarbonat <10 mmol/L, anyon açığının artması ve hiperkalemi sık görülür. Diyabetli hastalarda özellikle biguanid grubu ilaçlardan metforminle ilişkili laktik asidoz nadir olmakla birlikte (%4.3/100.000 hasta-yılı), mortalitesi yüksektir. Bu komplikasyon genellikle metformin kullanımının kontrendike olduğu böbrek, karaciğer veya kalp yetmezliği gibi durumlarda ortaya çıkar. Doku hipoksisi oluşturan kardiyak ve pulmoner hastalıklar, ciddi enfeksiyonlar ve ileri yaş da riski artıran faktörlerdir. Akut ağır olgularda prognoz kötü olup tedavi yoğun bakım koşullarında yapılmalıdır. Yaklaşımın temelini altta yatan nedenin ortadan kaldırılması oluşturur. Öncelikle hemodinamik stabilizasyon ve oksijen desteği sağlanmalı, gerekirse pH <7.2 olan vakalarda bikarbonat tedavisi düşünülmelidir. Laktat düzeyini 48 saat içinde ≤3 mmol/L'ye indirmek hedeflenir. Su ve sodyum yüklenmesini gidermek ve gerektiğinde metformin eliminasyonunu hızlandırmak amacıyla hemodiyaliz önerilir (15).

#### 2.1.5.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

##### 2.1.5.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabet ve prediyabet olgularında kardiyovasküler hastalık riski belirgin şekilde artmaktadır. Kronik hiperglisemi ve insülin direnci, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine neden olarak inflamatuvar yolları aktive eder ve ateroskleroz sürecini hızlandırır. Bunun sonucunda miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonların insidansı diyabetli bireylerde sağlıklı popülasyona kıyasla çok daha yüksektir (17).

Glisemik kontrolün sağlanması, bazı kardiyovasküler sonuçlarda iyileşmeye katkı sağlasa da tek başına sıkı glisemik kontrolün tüm makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde yeterli olmadığı, hatta hipoglisemi riskini artırabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi yaklaşımında yalnızca kan şekeri regülasyonu değil, aynı zamanda hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi eşlik eden kardiyometabolik risk faktörlerinin de etkin biçimde kontrol edilmesi önem taşır (17). Son yıllarda geliştirilen GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT2 inhibitörleri, glisemik kontrolün ötesinde kardiyovasküler mortalite ve majör advers kardiyak olaylarda belirgin azalmalar sağlamış, böylece diyabet yönetiminde yeni bir dönemi başlatmıştır.

Bu veriler, makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde çok yönlü bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır (17).

#### 2.1.5.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik periferik nöropati (DPN), diyabet hastalarında başka nedenler dışlandıktan sonra sinir sisteminin periferik kısmında fonksiyon bozukluğu gelişmesiyle karakter kazanır. En yaygın formu olan distal simetrik polinöropati (DSPN), yeni tip 2 diyabet tanısı alanların yaklaşık %10-15'inde görülmekte, diyabet süresi 10 yılı aşanlarda ise prevalans %50'yi aşabilmektedir. Klinik bulgular arasında çift taraflı ekstremite ağrısı, uyuşma ve parestezi ilk sıralarda yer alırken; ileri vakalarda ayak ülserleri ve amputasyon riski de artar (18).

Patogenezde kronik hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres, lipid metabolizmasındaki bozukluklar, insülin sinyal yollarının düzensizlikleri, mikrovasküler hasar ve nöroinflamasyon gibi çoklu mekanizmalar yer alır. Tedavi yaklaşımı; glisemik kontrolün optimizasyonu, semptomların giderilmesi (örneğin ağrı, duyu bozuklukları için) ve nöropati ilerlemesini geciktirecek stratejilerin uygulanmasıdır. Özellikle yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, egzersiz), nöropatik ağrı için farmakolojik ajanlar ve risk faktörlerinin kontrolü bu stratejilerin temelini oluşturur (18).

#### 2.1.5.2.3. Diyabetik Retinopato:

Diyabetik Retinopati (DR), diabetes mellitusun sık görülen komplikasyonlarından biridir ve özellikle orta yaşlı ve yaşlı bireylerde görme kaybının en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Diyabetli bireylerin yaklaşık üçte birinde retinopati bulguları saptanmaktadır. Hastalığın ileri evreleri arasında, anormal yeni damar oluşumuyla karakterize proliferatif retinopati ve retina merkezinde sıvı sızıntısı ile ödem gelişen diyabetik maküla ödemi yer alır (19).

DR gelişimi, diyabet süresinin uzunluğu, kan şekeri yüksekliği ve hipertansiyon varlığı ile güçlü biçimde ilişkilidir. Geleneksel olarak mikrovasküler bir hastalık olarak tanımlansa da, retina düzeyinde nöronal dejenerasyonun da sürece katkıda bulunduğu bilinmektedir. Patogenezde hiperglisemin tetiklediği karmaşık

mekanizmalar rol oynar; bunlar arasında genetik ve epigenetik faktörler, serbest radikal üretiminde artış, ileri glikasyon son ürünleri, inflamatuvar mediatörler ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) bulunmaktadır (19).

Hastalığın gelişimini önlemek ve ilerlemesini yavaşlatmak için en temel yaklaşım, kan şekeri ve kan basıncının etkin kontrol altında tutulmasıdır. Görme kaybına yol açan diyabetik maküla ödeminde günümüzde anti-VEGF tedavileri ön planda iken, proliferatif retinopatide lazer fotokoagülasyon görme kaybını önleyici bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, toplum farkındalığının artırılması, retina fotoğrafı ile düzenli tarama programlarının yaygınlaştırılması ve erken evrelere yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, DR'ye bağlı körlüğün önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (19).

#### 2.1.5.2.4. Diyabetik Böbrek Hastalığı:

**a. Diyabetik Böbrek Hastalığı tanımı ve önemi**

Diyabetik Böbrek Hastalığı (DBH); persistan albüminüri, böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve tipik glomerüler hasar bulguları ile karakterize klinik bir sendromdur. Tüm dünyada diyabetli bireylerin yaklaşık %20–50'sinde görülmekte olup birçok toplumda son dönem böbrek yetmezliğinin (ESKD) en sık nedenini oluşturmaktadır. DBH genellikle arteriyel hipertansiyon ile birliktelik gösterir ve kardiyovasküler morbidite ile mortalite riskini belirgin olarak artırır. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda DBH gelişmesi, bu hastalığı olmayanlara kıyasla klinik sonuçların çok daha kötü seyretmesine yol açmaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda RAAS blokajı gibi kanıta dayalı tedavilerin yaygınlaşmasıyla hasta sonuçlarında önemli iyileşmeler elde edilmiştir. Ayrıca albüminüri her zaman geri dönüşsüz ilerleyici bir süreç olmadığı, bireyler arasında hastalık progresyonunun değişkenlik gösterebildiği ve albüminüri gerilemesinin de azımsanmayacak oranda görülebildiği anlaşılmıştır (20).

Albüminüri (MA) kavramı ilk kez 1969 yılında Keen ve arkadaşları tarafından diyabetli bireylerde tanımlanmıştır. (Viberti G, Karalliedde J, 2014) Bu çalışmada, hiperglisemisi olan bireylerde idrar albümin atılımı ile kan şekeri ve kan basıncı arasındaki ilişki gösterilmiş; sınırda diyabetliler ve diyabetli hastalarda albüminüri

sıklığının arttığı bildirilmiştir (21).

Albüminüri ve GFR birlikte değerlendirildiğinde, GFR'si 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan bireylerde her 10 ml/dk'lık düşüşün kardiyovasküler mortalite riskini %29 artırdığı, albüminürinin her iki kat artışının ise riski %6 oranında yükselttiği gösterilmiştir (22).

Benzer şekilde, proteinüri düzeyinin artışı, eGFR düzeyinden bağımsız olarak mortalite, miyokard enfarktüsü ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskini artırmaktadır (23).

HOPE çalışması da albüminürinin hem diyabetli hem de diyabeti olmayan bireylerde bağımsız kardiyovasküler risk belirteci olduğunu ortaya koymuştur. Albüminüri, majör kardiyovasküler olaylar için düzeltilmiş rölatif riski 1,83, tüm nedenli ölüm için 2,09 ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış için 3,23 kat artırmıştır. Bu ilişki, bilinen tüm kardiyovasküler risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra da geçerli bulunmuş, albüminürinin kardiyovasküler olaylarla ilişkisinin geleneksel risk faktörleriyle tam olarak açıklanamayacağını göstermiştir (24).

Son olarak, Steno-2 Çalışması tip 2 diyabetli ve persistan albüminürisi olan bireylerde yürütülmüş ve yoğun multifaktöriyel tedavinin etkileri araştırılmıştır. albüminüri, bu çalışmada hem diyabetik böbrek hastalığının erken bir göstergesi hem de güçlü bir kardiyovasküler risk belirteci olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid regülasyonunun sıkı takibi ile renin-anjiotensin sistemi blokajının birlikte uygulanmasının, konvansiyonel yaklaşıma göre diyabetik böbrek hastalığın progresyonunu ve kardiyovasküler olay sıklığını anlamlı derecede azalttığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, albüminürinin yalnızca böbrek ve kardiyovasküler komplikasyonların öngördürücüsü değil, aynı zamanda erken dönemde hedeflenebilecek önemli bir tedavi noktası olduğunu kanıtlamıştır (2).

**b. Klinik Özellikler ve Tanı**

Diyabetli hastalarda görülen böbrek hasarı farklı terimlerle tanımlanabilmektedir: diyabetik nefropati (DN), diyabetik böbrek hastalığı (DBH) ve diyabetik olmayan böbrek hastalığı (DOBH) (25).

DBH, diyabete bağlı gelişen kronik böbrek hastalığını (GFH'nin <60

ml/dk/1.73 m² olması ve/veya idrar albümin/kreatinin oranının ≥30 mg/g olması) ifade eder; bu tanı genellikle biyopsi yapılmadan klinik ve laboratuvar bulgulara dayanır. DN ise, böbrek biyopsisinde diyabete özgü mikroanjiyopatik değişikliklerin (örneğin glomerüler bazal membran kalınlaşması veya mezangial genişleme) gösterilmesiyle kesinleşen patolojik tanıdır. DOBH terimi ise, böbrek biyopsisinde diyabet dışı nedenlere bağlı bir lezyonun (örneğin IgA nefropatisi, membranöz nefropati gibi) saptandığı durumlar için kullanılır. Günümüzde bu farklı sınıflandırmaların hiperglisemi tedavisi açısından anlamlı bir fark yaratmaması nedeniyle, literatürde "diabetes mellitus ile ilişkili kronik böbrek hastalığı" ifadesi daha yaygın biçimde tercih edilmektedir (25).

KDIGO 2022 Kılavuzuna göre "diyabet ve kronik böbrek hastalığı" terimi, diabetes mellitusa bağlı olarak gelişen kronik böbrek hastalığını tanımlamak için kullanılmaktadır. Diyabetik böbrek hastalığı; diyabeti bulunan bireylerde albüminürinin (idrarda albümin/kreatinin oranı ≥30 mg/g [≥3 mg/mmol]), glomerüler filtrasyon hızının azalmasının (eGFR < 60 mL/dk/1.73 m²) veya diğer böbrek hasarı göstergelerinin en az üç ay süreyle devam etmesi ve başka bir primer böbrek hastalığını düşündürecek bulgu olmaması durumunda tanımlanır (26).

KDIGO 2024 kılavuzunda albüminüri kategorileri üç grupta sınıflandırılmıştır: A1 (normal–hafif artmış), A2 (orta derecede artmış) ve A3 (şiddetli artmış) (27).

**Tablo 3:** Albüminüri Kategorileri KDIGO 2024 (27)

| Kategori | Tanım | mg/g (AKO) | mg/mmol |
|---|---|---|---|
| **A1** | Normal – hafif artmış | <30 mg/g | <3 mg/mmol |
| **A2** | Orta derecede artmış | 30–300 mg/g | 3–30 mg/mmol |
| **A3** | Şiddetli artmış | >300 mg/g | >30 mg/mmol |

KDIGO 2024 kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlerine göre beş ana evrede sınıflandırılmaktadır. GFR'nin ≥90 ml/dk/1.73 m² olduğu durumlar G1 evresi olarak tanımlanır ve bu evrede böbrek fonksiyonu normal kabul edilse de albüminüri, görüntüleme veya histopatolojik bulgular gibi ek kanıtların varlığı halinde KBH tanısı konulabilir. G2 evresinde (60–89 ml/dk/1.73 m²) hafif azalma söz konusudur, ancak yine tanı için ek patolojik

belirteçler gerekir. G3 evresi iki alt gruba ayrılır: G3a (45–59 ml/dk/1.73 m²) ve G3b (30–44 ml/dk/1.73 m²). Bu evrelerden itibaren böbrek hasarına bağlı komplikasyon riski belirginleşir; anemi, mineral-bone hastalığı ve kardiyovasküler riskler daha sık görülür. G4 evresinde (15–29 ml/dk/1.73 m²) şiddetli GFR azalması vardır ve hastalar son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme açısından yüksek risk taşırlar. Son olarak, G5 evresi (GFR <15 ml/dk/1.73 m²) son dönem böbrek yetmezliği (SDBH) olarak kabul edilir ve bu evrede diyaliz veya böbrek nakli gerekliliği gündeme gelir. Bu sınıflama, GFR değerleri ile birlikte albüminüri düzeylerinin de dikkate alınmasıyla hasta prognozunu öngörmede ve tedavi stratejilerini belirlemede temel bir araç olarak kullanılmaktadır (27).

**Tablo 4:** KDIGO GFR'ye Göre Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Evreleri (27)

| **Evre** | **Tanım** | **GFR (ml/dk/1.73 m²)** |
|---|---|---|
| G1 | Normal veya yüksek | ≥90 |
| G2 | Hafif azalmış | 60–89 |
| G3a | Hafiften orta düzeye azalmış | 45–59 |
| G3b | Orta ile ağır düzeye azalmış | 30–44 |
| G4 | Ağır derecede azalmış | 15–29 |
| G5 | Böbrek yetmezliği (ESKD) | <15 |

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) önerilerine göre, tip 2 diyabetli hastalarda böbrek fonksiyonu ve albüminüri değerlendirmesi tanı anında yapılmalı ve sonrasında yıllık olarak tekrar edilmelidir. Tip 1 diyabette ise taramaya genellikle tanıdan beş yıl sonra başlanır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda tip 1 diyabetin ilk beş yılı içinde Albüminüri sıklığının %18'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (28). Ayrıca, pubertenin Albüminüri için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (29). Bu nedenle, özellikle metabolik kontrolü yetersiz olan ve puberte dönemine giren tip 1 diyabetli hastalarda taramanın tanıdan sonraki ilk yıldan itibaren başlatılması önerilebilir.

Tip 2 diyabette ise, hastaların yaklaşık %7'sinde tanı anında albüminüri saptanmıştır (30). Eğer tarama sırasında albüminüri saptanmazsa, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli bireylerde taramanın yıllık olarak yinelenmesi gereklidir (31).

Tarama ve tanıda ilk adım, sabah ilk idrarda ya da rastgele alınan spot idrar örneğinde albümin ölçümüdür. Bu yöntem pratik, güvenilir ve ADA kılavuzları tarafından önerilmektedir. Yirmi dört saatlik ya da belirli süreli idrar toplanması ise uygulama zorlukları ve hata riski nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Spot idrarda albümin/kreatinin oranı hesaplanarak değerlendirme yapılır. Çocuk ve adolesanlarda ortostatik proteinürinin etkisini azaltmak için sabah ilk idrar örneği en uygun yöntemdir (32).

Tarama sırasında, idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, ateşli hastalık, ağır egzersiz, kısa süreli belirgin hiperglisemi ve kontrolsüz hipertansiyon gibi üriner albümin atılımını artırabilecek durumlarda ölçüm yapılmamalıdır (33).

Klinik uygulamada böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için tahmini GFR (eGFR) kullanılır. Bu amaçla serum kreatinini, yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ölçülerini dikkate alan denklemler önerilmektedir. Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) tarafından önerilen MDRD (Modified Diet in Renal Disease) formülü yaygın olarak kullanılmaktadır. Cockcroft–Gault formülü de kullanılabilir, ancak doğruluğu MDRD'ye göre daha düşüktür (34).

Diyabetik retinopatisi bulunmayan böbrek hastalarında renal biyopsi yapılması düşünülebilir. Özellikle hızlı seyirli böbrek hastalığı varlığında biyopsi klinik açıdan önemlidir. Bununla birlikte, biyopsi endikasyonunu destekleyen bazı klinik ipuçları vardır. Bunlar arasında tip 1 diyabet süresinin kısa olması, eşlik eden otoimmün hastalık varlığı, retinopatinin olmaması ya da çok hafif düzeyde seyretmesi, idrarda eritrosit silendirlerinin bulunması ve anlamlı, persistan proteinürinin varlığı sayılabilir (35).

### c. Risk Faktörleri

Diyabetik böbrek hastalığı gelişimi multifaktöriyel bir süreç olup, metabolik, hemodinamik, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkar Klinik olarak ilk bulgu genellikle albüminüri A2 (30–300 mg/g) olup, ilerleyen dönemde albüminüri A3'e (>300 mg/g) progrese olan olgular böbrek fonksiyon kaybı açısından en yüksek riski taşımaktadır. Bununla birlikte, bazı hastalarda albüminüri A2 albüminüri A1'e gerileyebilirken, glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalma normoalbüminürik bireylerde de görülebilmektedir. Ayrıca, yüksek HbA1c düzeyi,

hem tip 1 hem de tip 2 diyabette böbrek hastalığı riskini artırmakta; yoğun glisemik kontrol ise bu riski belirgin şekilde azaltmaktadır. Bunun yanında, uzun diyabet süresi, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, sigara kullanımı, ileri yaş ve erkek cinsiyet diyabet böbrek hastalığı gelişiminde önemli risk faktörleridir. Tip 1 diyabette böbrek hastalığı çoğunlukla retinopati varlığında gelişirken, tip 2 diyabette retinopatisiz olguların da bulunduğu bilinmektedir (36,37).

**d. Patogenez**

Diyabetik böbrek hastalığı (DBH), hiperglisemiye bağlı olarak gelişen, metabolik, hemodinamik, inflamatuvar ve oksidatif süreçlerin birbirini tetiklediği multifaktöriyel bir hastalıktır. Hiperglisemi, hastalığın en önemli belirleyici faktörüdür ve çeşitli moleküler yolakların aktivasyonuna neden olarak renal hasarı başlatır. Yüksek glukoz düzeyleri, protein kinaz C (PKC) aktivasyonunu, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikimini ve diasilgliserol sentezini artırarak böbrek dokusunda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Bu süreçler sonucunda TGF-β1 ve connective tissue growth factor (CTGF) üretimi artar, bu da ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin (kolajen tip I, IV, V, VI, fibronektin ve laminin) birikimini uyararak mezangial genişleme ve glomerüler bazal membran kalınlaşmasına neden olur (38,39).

Hiperglisemi ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu tetikler ve bu durum oksidatif stres aracılığıyla DNA, lipid ve protein hasarına neden olur (40). Diyabette ROS'un ana kaynakları arasında AGE birikimi, NADPH oksidaz aktivasyonu ve poliol yolu yer alır (40). Oksidatif stres, doğrudan podosit, endotel ve mezangial hücrelere zarar vererek proteinüriye ve tübülointerstisyel fibrozise yol açabilir (41,42).

Oksidatif stres ve inflamasyon arasında karşılıklı bir döngü bulunmaktadır; oksidatif stres inflamatuvar yanıtı tetiklerken, inflamasyon da yeni serbest radikal oluşumunu teşvik eder (43). Son yıllarda yapılan çalışmalar, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin de DBH patogenezinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle idrarda 8-oxo-7,8-dihidro-2 -deoksiguanozin (8-oxodG) düzeylerindeki artışın, tip 2 diyabetli bireylerde DBH progresyonunun erken bir öngöstergesi olabileceği bildirilmiştir (44). Ayrıca, prospektif izlem çalışmaları tümör

nekroz faktörü reseptörleri (TNFR1 ve TNFR2) düzeylerinin, albüminüri gibi klasik göstergelerden bağımsız olarak son dönem böbrek yetmezliği (SDBH) gelişimini güçlü biçimde öngördüğünü göstermektedir. TNFR1 düzeyi en yüksek çeyrekte yer alan hastalarda SDBH gelişim riski %54'e kadar çıkarken, diğer gruplarda bu oran yalnızca %3 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, inflamatuvar yolakların DBH'nin ilerleyişinde merkezi bir role sahip olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (45). Bunun yanında, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu DBH'nin ilerleyişinde merkezi rol oynar. Yüksek glukoz düzeyleri mezangial hücrelerde anjiyotensin II (Ang-II) sentezini uyarır (46). Ang-II, glomerüler kapiller basıncı ve geçirgenliği artırarak proteinüriyi tetikler, mezangial ve tübüler hücrelerde hipertrofi ve sitokin üretimini uyarır, ayrıca makrofaj infiltrasyonunu kolaylaştırır (47,48). Bu nedenle intrarenal RAAS aktivitesinin baskılanması, DBH'nin ilerlemesini yavaşlatmada temel bir tedavi hedefidir (49).

Deneysel DBH modellerinde böbreğe inflamatuvar hücre göçünün engellenmesi renal hasarı azalttığından, inflamasyonun hastalığın hem başlangıcında hem de ilerleyişinde belirgin rol oynadığı kabul edilmektedir. Böbreğin lokal mikroçevresinde yer alan hücrelerin salgıladığı proinflamatuvar/fibrojenik sitokinler renal yapıyı doğrudan bozmakta, epitel-mezenkimal geçişi (EMT) sürecini tetiklemekte ve sonunda ekstrasellüler matriks (ECM) birikimini hızlandırmaktadır (50). Bu süreçte nükleer faktör kappa B (NF-κB) transkripsiyon faktörü, AGE birikimi, ROS, Ang-II, mekanik stres ve albüminüri gibi uyarılarla aktive olur ve proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak inflamatuvar yanıtı güçlendirir (51).

Öte yandan, Nrf2 (nuclear factor erythroid 2–related factor 2) transkripsiyon faktörü, oksidatif stresin düzenlenmesinde koruyucu rol oynar. Nrf2'nin aktive olması, antioksidan genlerin ekspresyonunu artırarak hücre içi oksidatif hasarı azaltır (52,53). Nrf2 eksikliği (Nrf2–/–) olan hayvan modellerinde ROS üretiminin belirgin şekilde arttığı ve buna bağlı olarak TGF-β1 aktivasyonu ile ECM birikiminin hızlandığı gösterilmiştir (54).

Ayrıca, farklı PKC izoformlarının aktivasyonu da DBH patogenezinde rol oynar. PKC-α aktivasyonu albüminüri ile ilişkilidir; bu izoformun inhibisyonu albüminüride azalma sağlasa da TGF-β düzeyleri yüksek kaldığı için glomerüler

hipertrofi devam edebilir (55). Benzer şekilde, PKC-β eksikliği, diyabete bağlı renal hipertrofi, glomerüler genişleme ve fibrozise karşı koruyucu etki göstermiştir (56). Sonuç olarak, DBH'nin gelişimi ve ilerlemesi, hiperglisemi, oksidatif stres, RAAS aktivasyonu, inflamasyon ve fibrozisin birbirini beslediği karmaşık bir ağın sonucudur. Bu mekanizmaların kesişmesi, glomerüler, tübüler ve vasküler yapılarda ilerleyici hasara yol açarak böbrek fonksiyon kaybına neden olur.

**e. Diyabetik Böbrek Hastalığın önlenmesi ve tedavisi**

Kronik böbrek hastalığı (KBH) farkındalığı hem hasta hem de hekim düzeyinde hâlâ istenen düzeye ulaşamamıştır (57). Bu durum, böbrek hastalığı gibi sessiz ilerleyen hastalıkların erken tanı ve etkin tedavisini güçleştirmektedir. Özellikle akut koroner sendromlarla birlikte seyreden diyabetik böbrek hastalığında mortalite oranları daha yüksektir. Örneğin, yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, STEMI hastalarının yaklaşık %30'unda ve NSTEMI hastalarının %43'ünde kronik böbrek hastalığı saptanmış; böbrek fonksiyonu kötüleştikçe ölüm oranlarının arttığı ve bu hastaların kanıta dayalı tedavileri daha az sıklıkla aldığı gösterilmiştir (58).Bu bulgular hem kardiyovasküler hem de renal sonuçları iyileştirmek için erken dönemde farkındalık oluşturulmasının ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanmasının önemini ortaya koymaktadır. Tedavi yaklaşımında hastanın yaşı, eşlik eden komorbiditeleri, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve hiperkalemi riski gibi bireysel özellikler dikkate alınmalıdır.

Hipertansiyon, diyabetik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde hem böbrek fonksiyon kaybına hem de albüminüri artışına katkıda bulunan temel faktörlerden biridir. Bu nedenle, kan basıncının etkin kontrolü, hem kardiyovasküler (KV) hem de renal sonuçların iyileştirilmesinde kritik öneme sahiptir. Büyük bir meta-analiz, orta ve ileri yaşlardaki bireylerde kan basıncı ile vasküler mortalite arasındaki ilişkinin doğrudan olduğunu ve bu ilişkinin 115/75 mmHg seviyelerine kadar devam ettiğini göstermiştir (59).

Diyabetik böbrek hastalığında RAAS aktivasyonu, glomerüler hipertansiyon ve proteinüriyi artırarak böbrek hasarını hızlandırır. Bu nedenle RAAS blokajı, tedavinin temel taşlarından biridir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), hem kan basıncını düşürür hem de

albüminüriyi azaltarak renal koruma sağlar. 1990'lı yıllarda yapılan öncü bir çalışmada, kaptopril tedavisinin tip 1 diyabetik hastalarda albüminüri progresyonunu ve böbrek fonksiyon kaybını anlamlı şekilde azalttığı, bu etkinin kan basıncı düşüşünden bağımsız olduğu bildirilmiştir (60). Aynı ilacın, hipertansiyonu olmayan ancak persistan albüminürisi bulunan tip 1 diyabetli hastalarda da klinik proteinüri gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (61).

Meta-analiz verileri, RAAS inhibitörlerinin tip 1 diyabetli hastalarda albüminürinin ilerlemesini, tip 2 diyabetli hastalarda ise hem albüminürili hem de normoalbüminürili bireylerde albümin atılımını azalttığını ortaya koymuştur (62). Albüminüri düzeyindeki azalma ile kardiyovasküler olay riski arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Albüminüri düzeyinde %50 azalma, kardiyovasküler olay riskinde %18 ve kalp yetersizliği riskinde %27 düşüşle ilişkilendirilmiştir (63). Bu veriler, RAAS blokajının yalnızca böbrek fonksiyonlarını korumada değil, aynı zamanda kardiyovasküler mortaliteyi azaltmada da önemli bir tedavi stratejisi olduğunu göstermektedir.

Diyabetik böbrek hastalığı gelişiminde ve ilerlemesinde hiperglisemi temel belirleyici faktörlerden biridir. Bu yüzden glisemik kontrolün iyileştirilmesi, diyabetik böbrek hastalığın üzerinde belirgin olumlu etkiler göstermektedir. Klinik çalışmalar, HbA1c düzeyinin %7'nin altında tutulmasının, diyabetik hastalarda böbrek hastalığına ait klinik ve yapısal komplikasyonların riskini azalttığını tutarlı biçimde ortaya koymuştur. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında, yoğun insülin tedavisi uygulanan hastalarda albüminüri gelişimi %39 oranında azalmıştır (64). DCCT'nin uzun dönem takip çalışması olan Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) verileri ise, sıkı glisemik kontrolün etkilerinin kalıcı olduğunu ve tedavinin tamamlanmasından 7–8 yıl sonra bile albüminüri ve hipertansiyon gelişme riskinde yaklaşık %40 azalma sağladığını göstermiştir (65). Bu nedenle, mümkün olan en erken dönemde, hasta toleransına göre HbA1c düzeyinin %7'nin altına indirilmesi önerilmektedir.

Diğer taraftan ADVANCE çalışmasında HbA1c düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki doğrusal olmayan bir seyir göstermiştir. HbA1c <%6,5 seviyelerinde ek fayda saptanmazken, bu değerin üzerindeki her %1'lik artış mikrovasküler komplikasyon riskini yaklaşık %40 oranında artırmıştır (66).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) eşlik eden diyabetik hastalarda hipergliseminin yönetimi daha karmaşık bir süreçtir ve özellikle ilaç seçimi konusunda dikkatli olunması gerekir (67). Örneğin, metformin renal yolla atıldığı için eGFR <30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda kontrendikedir; eGFR 30–44 mL/dk/1.73 m² aralığında ise yeni başlanması önerilmez (68). Buna karşılık, pioglitazon karaciğerden metabolize edilir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez (69).

Son yıllarda, SGLT2 inhibitörleri glisemik kontrolün ötesinde kardiyovasküler ve renal koruma sağlamalarıyla dikkat çekmiştir. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, empagliflozin tedavisi böbrek hastalığının ilerleme riskini ve kardiyovasküler ölüm oranlarını %39 oranında azaltmıştır (70). KDIGO 2022 kılavuzuna göre, eGFR ≥20 mL/dk/1.73 m² olan tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin başlanması 1A düzeyinde önerilmektedir. Bu ilaçlar hem böbrek hem de kardiyovasküler koruma amacıyla kullanılabilir; ayrıca tip 2 diyabeti olmayan KBH hastalarında da fayda göstermiştir. Güncel kılavuzlara göre (KDIGO, 2022), diyabetik böbrek hastalığında glisemik kontrolün sağlanmasında metformin ve SGLT2 inhibitörleri birinci basamak ilaçlar olarak önerilmektedir. Hedeflenen glisemik düzeylere ulaşılamayan veya kardiyovasküler riski yüksek hastalarda, GLP-1 reseptör agonistleri tedaviye eklenebilir (26).

Sonuç olarak, uygun glisemik kontrol, diyabetik böbrek hastalığının başlangıcını geciktiren ve ilerlemesini yavaşlatan en etkili müdahalelerden biridir. Ancak hedef düzeyler her hastada bireysel risk-yarar dengesi göz önünde bulundurularak belirlenmelidir.

Finerenon, non-steroidal ve seçici bir mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) olarak, diyabetik böbrek hastalığın tedavisinde son yıllarda öne çıkan yeni bir ajan konumundadır. Preklinik çalışmalarda, klasik steroidal MRA'lara (örneğin spironolakton veya eplerenon) kıyasla daha güçlü antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (71). Bu etkiler, böbrek dokusunda inflamasyonun ve fibrozisin azalmasına katkıda bulunarak uzun dönem böbrek koruması sağlar. Klinik çalışmalarda finerenonun, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokerleri ile tedavi edilen kronik böbrek hastalarında idrar albümin/kreatinin oranını anlamlı düzeyde azalttığı, buna karşın hiperkalemi riskinin spironolaktona göre daha düşük olduğu

bildirilmiştir(72) . FIDELIO-DKD çalışması, tip 2 diyabetli ve kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunan hastalarda finerenonun klinik etkinliğini değerlendiren en kapsamlı randomize kontrollü çalışmalardan biridir. Bu çalışmada finerenon tedavisi, böbrek hastalığı progresyonunu ve kardiyovasküler olayları anlamlı biçimde azaltmıştır (73). KDIGO 2022 kılavuzuna göre, finerenon gibi non-steroidal MRA'lar, T2DM ve albüminürisi (≥30 mg/g) olan, eGFR ≥25 mL/dk/1.73 m² düzeyindeki ve serum potasyumu normal olan hastalarda, maksimum tolere edilen RAS inhibitör tedavisine rağmen proteinürisi devam eden olgularda ek tedavi olarak önerilmektedir (Öneri düzeyi 2A) (26).

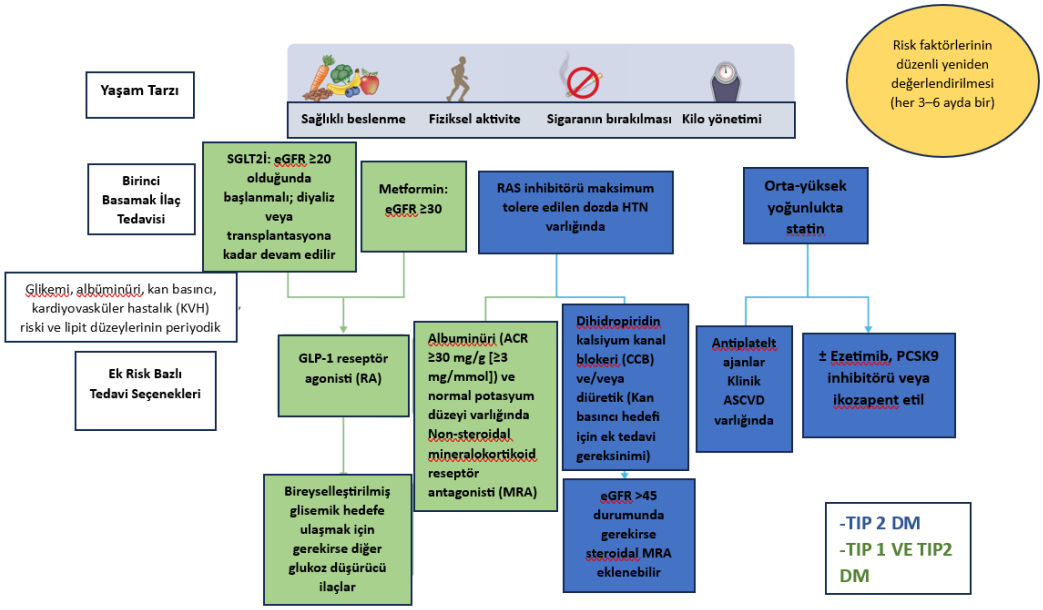
Bu bulgular doğrultusunda finerenon, RAS blokajına ek olarak albüminüriyi azaltan, inflamasyon ve fibrozisi baskılayan, aynı zamanda hiperkalemi riskini sınırlı tutan yenilikçi bir tedavi seçeneği olarak diyabetik böbrek hastalığı yönetiminde önemli bir yer edinmiştir.

Diyabet ve kronik böbrek hastalığı birlikteliği bulunan hastalar, yüksek kardiyovasküler risk grubunda yer almaktadır. Bu nedenle statin tedavisi, yalnızca lipid düzeylerini düşürmekle kalmayıp aynı zamanda antiinflamatuvar ve endotelyal koruyucu etkileri sayesinde bu hasta grubunda genellikle önerilmektedir. Bununla birlikte, diyaliz tedavisine başlandıktan sonra statin kullanımının sürdürülmesine ilişkin veriler sınırlı olup, tedavi kararı bireysel klinik özellikler göz önünde bulundurularak verilmelidir (74).

Diyabetik böbrek hastalığı tedavisinde yalnızca farmakolojik yaklaşımlar değil, yaşam tarzı değişiklikleri de büyük önem taşımaktadır. Kilo kontrolü, düzenli fiziksel aktivite, tuz kısıtlaması ve sigaranın bırakılması gibi önlemler hem böbrek hastalığının ilerleyişini yavaşlatmakta hem de kardiyovasküler olay riskini azaltmaktadır (20). Özellikle sigara kullanımı, diyabetik böbrek hastalığının erken evrelerinde hastalığın ilerlemesini hızlandırırken, sigarayı bırakmak bu süreci anlamlı düzeyde yavaşlatabilmektedir (75).

Sonuç olarak, diyabetik böbrek hastalığı yönetimi; glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncının optimal düzeyde tutulması, RAS blokajı, SGLT2 inhibitörleri, lipid kontrolü ve uygun hastalarda finerenon gibi yeni ajanların kullanımıyla multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri de hem renal hem kardiyovasküler sonuçları iyileştirmede temel unsurlardır. Erken

tanı ve bütüncül tedavi stratejilerinin benimsenmesi, hastalığın tedavisinde büyük önem taşımaktadır.




**Şekil 1:** Holistic approach for improving outcomes in patients with diabetes and chronic kidney disease. KDİGO 2022 (26)

### 2.2. HBA1C VARYABİLİTESİ

Hemoglobin A1c (HbA1c), eritrositlerde bulunan hemoglobin molekülünün, kanda yer alan glikoz ile zaman içerisinde enzimatik olmayan yavaş bir reaksiyon sonucunda kovalent bağ oluşturmasıyla meydana gelen kararlı minör hemoglobin fraksiyonlarını ifade eder (76) . HbA1c'nin varlığı ilk kez 1960'lı yılların sonunda tanımlanmış; sonraki yıllarda yapılan çalışmalar, bu bileşiğin kan glukoz düzeyleriyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Zamanla HbA1c, glisemik kontrolün değerlendirilmesinde "altın standart" olarak kabul edilmiştir. Klinik kullanımı 1970'li ve 1980'li yıllarda yaygınlaşmış, 1990'lar ve 2000'lerde uluslararası standardizasyonunun sağlanmasıyla diyabet yönetiminde evrensel bir referans parametresi haline gelmiştir (77).

HbA1c düzeyi, bireyin ortalama glisemik durumu hakkında bilgi verir ve bu değer hem kanda glikoz konsantrasyonuna hem de eritrositlerin ortalama yaşam süresine bağlıdır (78). Ortalama eritrosit ömrünün yaklaşık 120 gün olması nedeniyle,

HbA1c düzeyi son 8–12 haftalık dönemdeki ortalama kan şekeri seviyesinin bir göstergesi olarak kabul edilir (79). Böylece, günlük glukoz ölçümlerinin sınırlı bilgi sunduğu durumlarda HbA1c, uzun dönem glisemik kontrolün güvenilir bir biyokimyasal yansıması olarak klinik uygulamalarda yaygın biçimde kullanılmaktadır.

HbA1c'nin rutin olarak izlenmesi, yalnızca diyabetin teşhis ve takibinde değil, aynı zamanda tedavi stratejilerinin düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Düzenli HbA1c ölçümlerinin, metabolik kontrolün iyileşmesine katkı sağladığı ortaya konmuştur (80).

Son yıllarda, diyabet yönetiminde yalnızca en güncel HbA1c düzeyinin değil, zaman içinde HbA1c değerlerinde meydana gelen varyabilitesi da (HbA1c değişkenliği, HbA1c dalgalanmaları) klinik sonuçlar açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır. HbA1c varyabilitesi, bir bireyin HbA1c ölçümleri arasındaki istikrarsızlığı ifade eder ve uzun dönem glisemik dalgalanmanın en sık kullanılan göstergesidir (81).

Geleneksel olarak bu değişkenlik, HbA1c ölçümlerinin standart sapması (SD) veya ortalama ile orantılı değişkenliği gösteren varyasyon katsayısı (CV = SD/ortalama) ile değerlendirilir. Bununla birlikte, ortalama HbA1c değerinden bağımsız bir ölçüm sağlayan mean bağımsız varyasyon (VIM), ortalama gerçek varyasyon (ARV) ve ortalama ardışık varyasyon (ASV) gibi alternatif hesaplama yöntemleri de geliştirilmiştir (82). Son dönemde ise Forbes ve arkadaşları (2018), klinik açıdan daha uygulanabilir bir ölçek olan HbA1c Variability Score (HVS)'u önermiştir; bu ölçek, HbA1c'nin %0.5ten fazla artış veya azalış gösterdiği sıklığını dikkate almaktadır (83).

Çeşitli klinik çalışmalar, HbA1c değişkenliğinin diyabetik komplikasyonlarla ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (84). Tip 1 diyabetli bireylerde, HbA1c değişkenliğinin yalnızca diyabetik böbrek hastalığı gibi mikrovasküler komplikasyonların değil, aynı zamanda kardiyovasküler olayların da öngörücüsü olduğu rapor edilmiştir (85).

Benzer biçimde, tip 2 diyabetli bireylerde gerçekleştirilen prospektif ve retrospektif çalışmalar, HbA1c düzeylerindeki varyabilite, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde anlamlı artışla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (81,86).

Özellikle albüminüri gelişimi açısından HbA1c değişkenliğini inceleyen iki önemli prospektif çalışma öne çıkmaktadır. Sugawara ve ark. (2012), 812 Japon hastayı ortalama 4,3 yıl izleyerek, bir yıllık dönemdeki bireysel HbA1c standart sapmasının albüminüri gelişimiyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir.(87). Hsu ve ark. (2012) ise 821 Tayvanlı tip 2 diyabet hastasını yaklaşık 6 yıl izlemiş ve uzun dönem HbA1c değişkenliğini hem iki yıllık hem de daha uzun dönem seriler üzerinden hesaplamıştır. Bu çalışmada daha yüksek HbA1c değişkenliğinin, ortalama HbA1c'den bağımsız olarak albüminüri gelişimi için anlamlı bir öngörücü olduğu doğrulanmıştır (88).

Ayrıca, Yan ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında HbA1c değişkenliği ile oksidatif stres belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmış; bu bulgu, glisemik dalgalanmaların biyokimyasal düzeyde endotel hasarının oluşumunda rol oynayabileceğini göstermiştir (89).

Bu bulgular, HbA1c varyabilite yalnızca glisemik kontrolün bir yansıması değil, aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının öngörülmesinde bağımsız bir prognostik belirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c varyabilitesi ile albüminüri ve diyabetik böbrek hastalığı (DBH) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. HbA1c düzeylerindeki dalgalanmaların albüminüri ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir. Böylece, glisemik değişkenliğin diyabetik böbrek hastalığının gelişiminde oynayabileceği olası rolün aydınlatılması ve klinik takipte HbA1c varyabilitesinin potansiyel bir risk belirteci olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel araştırma, Sultan II. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne 03.10.2025-10.11.2025 tarihleri arasında başvuran 1228 Tip 2 diyabet (T2DM) tanılı hastaların güncel verileri ve dosya kayıtları incelenerek yürütülmüştür. Çalışma için gerekli etik onay, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar No: 18/7, Toplantı No: 2025/18, Tarih: 02.10.2025, Proje Kayıt No: 25/728).

Örneklem büyüklüğü, Hsu ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımladığı çalışmadan elde edilen etki büyüklüğü (effect size) 0.35 referans alınarak, G*Power 3.1.9.2 programı kullanılarak hesaplanmıştır. %95 güç (power) ve %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha$=0.05) ile yapılan hesaplama sonucunda toplam 256 hastanın çalışmaya dahil edilmesi gerektiği belirlenmiştir.

**Dahil edilme kriterleri**:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Tip 2 diyabet tanısının ADA (American Diabetes Association) kriterlerine göre konulmuş olması
- Diyabet tanısının en fazla 5 yıl önce konmuş olması
- İki yıllık takip süresi içerisinde en az üç farklı HbA1c ölçüm kaydının yer alması
- Her bir HbA1c ölçümü arasında en az üç aylık bir sürenin bulunması
- Güncel Üre Kreatinin ve spot idrar Albümin/kreatinin oranı verilerinin bakılmış olması

**Dışlama kriterleri**:

- Tip 1 diyabet, gestasyonel diyabet, LADA (latent otoimmün diyabet), MODY (Maturity-onset diabetes of the young) tanısı olan bireyler
- Kronik böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dk/1,73 m²)
- Gebelik
- Laboratuvar verileri eksik olan hastalar

- İdrar yolu enfeksiyonu
- Akut enfeksiyon
- Diyabet dışı böbrek hastalığı
- Üriner sistem taşı
- Böbrek nakli öyküsü, malignite veya otoimmün hastalığı bulunan hastalar, albüminüri düzeylerini etkileyebileceği nedeniyle çalışmaya dâhil edilmemiştir.
- HbA1c ölçümünü etkileyebilecek durumlar (ör. hemoglobinopati, son 3 ayda kan transfüzyonu, demir eksikliği anemisi)

Çalışmaya, Tip 2 diyabet tanısı en fazla beş yıldır mevcut olan ve iki yıllık takip süresi içinde en az üç HbA1c ölçümü bulunan hastalar dâhil edilmiştir. Her hastanın iki yıllık döneme ait HbA1c değerleri değerlendirmeye alınmış olup, toplam 256 Tip 2 diyabet hastası analize katılmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeler, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet süresi, antihiperglisemik tedavi türü gibi klinik ve demografik verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir.

Laboratuvar verileri arasında HbA1c, açlık plazma glukozu, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, serum kreatinin, TSH, spot idrar kreatinini, idrar albümini ve albümin/kreatinin oranı (AAO) yer almıştır.

Her hastanın iki yıllık takip süresi boyunca yapılan en az üç HbA1c ölçümü kullanılarak HbA1c varyabilitesi hesaplanmıştır. Her birey için çalışma süresi boyunca ölçülen tüm HbA1c değerleri kaydedildi ve bu değerler kullanılarak ortalama HbA1c ($\bar{x}$), standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) hesaplandı. Standart sapma, HbA1c ölçümlerinin ortalama etrafındaki dağılımını göstermek amacıyla aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\mathbf{SD = \sqrt{\left( \Sigma(x_i - \bar{x})^2 / (n - 1) \right)}}$$

Burada $x_i$ her bir bireye ait HbA1c ölçümünü, $\bar{x}$ bireyin ortalama HbA1c değerini, n ise toplam ölçüm sayısını ifade etmektedir.

HbA1c varyabilitesi, standart sapmanın ortalamaya oranının yüzdesi alınarak elde edilen varyasyon katsayısı (CV%) ile gösterildi:

$$\mathbf{CV(\%) = \left( SD / \bar{x} \right) \times 100}$$

Elde edilen HbA1c varyabilite değerleri, çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcılar arasında çeyreklik (quartile) dağılıma göre sıralanmıştır. Bu dağılım temelinde hastalar, en düşük varyabiliteden en yüksek varyabiliteye doğru Q1'den Q4'e kadar dört gruba ayrılmıştır.

Böylece HbA1c varyabilitesi ile klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler, karetil gruplar arası karşılaştırmalar yapılarak analiz edildi.

Albüminüri değerlendirmesi, hastane laboratuvarında otomatik olarak hesaplanan spot idrar albümin/kreatinin oranı (AAO) sonuçları üzerinden yapılmıştır. Testler arasında en az üç ay olacak şekilde yapılan ölçümler değerlendirmeye alınmıştır.

- **Negatif albüminüri:** Arka arkaya iki test sonucu negatif olan hastalar **albüminüri negatif** olarak kabul edilmiştir.
- **Pozitif albüminüri:** Üç testten en az ikisinin pozitif olduğu hastalar **albüminüri pozitif** olarak kabul edilmiştir.

KDIGO 2024 kriterlerine göre sınıflama şu şekilde yapılmıştır:

- **A1:** <30 mg/g (Normal – hafif artmış)
- **A2:** 30–300 mg/g (Orta derecede artmış)
- **A3:** >300 mg/g (Belirgin derecede artmış)

Diyabetik böbrek hastalığı varlığı, **A2 veya A3** kategorisinde yer alan hastalar için kabul edilmiştir.

### 3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası fark, frekans, yüzde) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Independent T testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında; normal dağılım gösteren veriler için ANOVA (One-Way ANOVA) testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. ANOVA testi sonrasında gruplar arası farkın belirlenmesi için LSD (Least Significant Difference) post-hoc testleri, Kruskal-Wallis testi sonrası ise ikili

grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel (kategorik) verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi ve uygun durumlarda Fisher's Exact testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. HbA1c varyabilitesi ile albüminüri arasındaki ilişkinin hiperlipidemi parametrelerinden (HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid) bağımsız olup olmadığını değerlendirmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda Odds Ratio (Exp(B)) değerleri ve %95 güven aralıkları (CI) hesaplandı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 256 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 130u (%50,8) kadın, 126'sı (%49,2) erkek olarak belirlendi. Katılımcıların yaş ortalaması 51,49±19,64 yıl olup vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 32,93±6,77 kg/m$^2$ olarak saptanmıştır. Diyabet süresi ortanca 4 [2,25-5] yıldır (Tablo 5).

**Tablo 5:** Hastaların demografik özellikleri

| | **Hasta Grubu (n=256)** |
|---|---|
| **Cinsiyet (Kadın/Erkek)** | 130 (%50,8) / 126 (%49,2) |
| **Yaş (yıl)** | 51,49±19,64 [a] |
| **VKİ (kg/m$^2$)** | 32,93±6,77 [a] |
| **Diyabet süresi (yıl)** | 4 [2,25-5] [b] |

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hastaların büyük bir kısmında diyabet dışı komorbid hastalıklar mevcuttu; 223 hasta (%87,1) en az bir ek hastalık bildirmiştir. En sık görülen komorbidite hiperlipidemi olup, 187 hastada (%73) saptanmıştır. Bunu sırasıyla hipertansiyon 149 hasta (%58,2), tiroid hastalıkları 43 hasta (%16,8) ve koroner arter hastalığı 38 hasta (%14,8) izlemiştir. Daha nadir olarak kalp yetmezliği 5 hastada (%2) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) 1 hastada (%0,4) tespit edilmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6:** Hastaların komorbid hastalıkları

| | **Hasta Grubu (n=256)** |
|---|---|
| **Komorbid hastalık varlığı (DM dışı)** | 223 (%87,1) |
| **Hiperlipidemi** | 187 (%73) |
| **Hipertansiyon** | 149 (%58,2) |
| **Tiroid Hastalıkları** | 43 (%16,8) |
| **Koroner Arter Hastalığı** | 38 (%14,8) |
| **Kalp yetmezliği** | 5 (%2) |
| **KOAH** | 1 (%0,4) |

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların mevcut diyabet tedavi dağılımları Tablo 7'de özetlenmiştir. Hastaların büyük bir kısmı metformin kullanmakta olup, 231 hasta (%90,2) bu tedaviyi kullanmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri 198 hastada (%77,3), DPP-4 inhibitörleri ise 143 hastada (%55,9) kullanılmaktadır. İnsülin tedavisi 65 hastada (%25,6), pioglitazon 36 hastada (%14,1) ve sülfonilüre 16 hastada (%6,3) kullanılmaktadır (Tablo 7).

**Tablo 7:** Hastaların mevcut diyabet tedavilerinin dağılımı

| **İlaç/Tedavi** | **Kullanan Hasta Sayısı (n)** | **Yüzde (%)** |
|---|---|---|
| **Metformin** | 231 | %90,2 |
| **SGLT-2 inhibitörü** | 198 | %77,3 |
| **DPP-4 inhibitörü** | 143 | %55,9 |
| **İnsülin** | 65 | %25,6 |
| **Pioglitazon** | 36 | %14,1 |
| **Sülfonilüre** | 16 | %6,3 |

SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü

Hastaların başvuru sırasında ölçülen biyokimyasal parametreleri Tablo 8'de özetlenmiştir. Ortanca glukoz 123 [108,25–151] mg/dl, kreatinin 0,79 [0,70–0,92] mg/dl ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 96,63 [84,36–106,31] ml/dk/1,73 m² olarak saptanmıştır. Lipid profili açısından HDL-kolesterol ortanca düzeyi 44 [38–52] mg/dl, LDL-kolesterol ortalaması 102,32±39,86 mg/dl, total kolesterol ortanca düzeyi 180 [153–213,75] mg/dl ve trigliserid ortanca düzeyi 157,80 [110,82–219,30] mg/dl olarak ölçülmüştür. Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ortanca düzeyi 21,05 [15,82–30,02] IU/L, AST ortanca düzeyi 17,45 [14,12–21,67] IU/L olarak kaydedilmiştir. Tiroid fonksiyonunu yansıtan TSH ortanca düzeyi ise 1,80 [1,14–2,67] mIU/L olarak bulunmuştur (Tablo 8).

**Tablo 8:** Hastaların başvuru biyokimyasal parametreleri

| | **Hasta Grubu (n=256)** |
|---|---|
| **Glukoz (mg/dl)** | 123 [108,25-151] [b] |
| **Kreatinin (mg/dl)** | 0,79 [0,70-0,92] [b] |
| **GFR (ml/dk/1,73 m²)** | 96,63 [84,36-106,31] [b] |
| **HDL-Kolesterol (mg/dl)** | 44 [38-52] [b] |
| **LDL-Kolesterol (mg/dl)** | 102,32±39,86 [a] |
| **Total Kolesterol (mg/dl)** | 180 [153-213,75] [b] |
| **Trigliserid (mg/dl)** | 157,80 [110,82-219,30] [b] |
| **ALT (IU/L)** | 21,05 [15,82-30,02] [b] |
| **AST (IU/L)** | 17,45 [14,12-21,67] [b] |
| **TSH (mIU/L)** | 1,80 [1,14-2,67] [b] |

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ortanca değeri 96,63 [84,36–106,31] ml/dk/1,73 m² olarak saptandı. GFR düzeyine göre yapılan evrelendirmede hastaların %64,5'i Evre 1, %34'ü Evre 2 ve %1,6'sı Evre 3a olarak sınıflandırıldı (Tablo 9).

Hastaların spot idrarda albümin atılım oranı (AAO) değerlendirildiğinde, ortanca AAO değeri 10,56 [5,60-32,01] mg/gr olarak bulundu. Albüminüri düzeyine göre yapılan sınıflamada; hastaların %73,8'i (n=189) normoalbüminüri (A1), %21,1'i (n=54) albüminüri A2 (orta düzeyde artmış) ve %5,1'i (n=13) albüminüri A3 (belirgin derecede artmış) grubunda yer aldı (Tablo 9).

**Tablo 9:** Hastaların Glomerüler filtrasyon hızı ve spot idrarda albümin atılım oranları düzeylerinin değerlendirilmesi

| | **Hasta Grubu (n=256)** |
|---|---|
| **GFR (ml/dk/1,73 m²)** | 96,63 [84,36-106,31] [a] |
| **GFR'ye göre evre** | |
| **Evre 1** | 165 (%64,5) |
| **Evre 2** | 87 (%34) |
| **Evre 3a** | 4 (%1,6) |
| **Spot idrarda AAO (mg/gr kreatinin)** | 10,56 [5,60-32,01] [a] |
| **AAO değerine göre Albüminüri gruplandırması** | |
| **Normoalbüminüri – A1 (<30 mg/gr kreatinin)** | 189 (%73,8) |
| **Albüminüri – A2 (30-300 mg/gr kreatinin)** | 54 (%21,1) |
| **Albüminüri – A3 (>300 mg/gr kreatinin)** | 13 (%5,1) |

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, AAO: Albümin Atılım Oranı

Hastaların HbA1c düzeyleri değerlendirildiğinde, başvuru anındaki ortalama HbA1c %7,98±2,07 olarak bulundu. Birinci ve ikinci kontrollerde sırasıyla %7,30±1,60 ve %7,26±1,49 olarak ölçüldü. Hastaların ortalama HbA1c değeri %7,52±1,43 olarak hesaplanırken, HbA1c standart sapması (SD) %0,60 [0,25–1,23] ve HbA1c varyasyon katsayısı (CV) %8,04 [3,56–14,69] olarak bulundu (Tablo 10).

**Tablo 10:** Hastaların HbA1c düzeyleri, standart sapması ve varyasyon katsayısı

| | **Hasta Grubu (n=256)** |
|---|---|
| **HbA1c (başvuru) (%)** | 7,98±2,07 [a] |
| **HbA1c (1. kontrol) (%)** | 7,30±1,60 [a] |
| **HbA1c (2. kontrol) (%)** | 7,26±1,49 [a] |
| **Ortalama HbA1c (%)** | 7,52±1,43 [a] |
| **SD HbA1c (%)** | 0,60 [0,25-1,23] [b] |
| **CV HbA1c (%)** | 8,04 [3,56-14,69] [b] |

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. SD: Standart Sapma, CV: Varyasyon katsayısı

Hastaların HbA1c varyabilitesi (CV) değerlendirildiğinde, quartile gruplarına göre dağılımı aşağıdaki gibi bulundu. Q1 grubunda CV ≤ %3,56 olan 64 (%25) hasta yer alırken, Q2 grubunda CV %3,56–%8,04 olan 64 (%25) hasta, Q3 grubunda CV

%8,04–%14,69 olan 64 (%25) hasta ve Q4 grubunda CV> %14,69 olan 64 (%25) hasta yer aldı (Tablo 11).

**Tablo 11:** HbA1c varyabilitesine göre quartile tablosu

| | **CV HbA1c Aralığı (%)** | **Hasta Grubu (n=256)** |
|---|---|---|
| **Q1** | 0-3,56 | 64 (%25) |
| **Q2** | 3,56-8,04 | 64 (%25) |
| **Q3** | 8,04-14,69 | 64 (%25) |
| **Q4** | >14,69 | 64 (%25) |

a: Ortalama±Standart Sapma, SD: Standart Sapma, CV: Varyasyon katsayısı

Hastaların diyabetik böbrek hastalığı varlığına göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde, albüminüri olmayan grup (n=189, %73,8) ve albüminüri olan grup (n=67, %26,2) arasında cinsiyet dağılımında anlamlı fark bulunmadı (p=0,565). albüminüri olan hastaların yaş ortalaması albüminüri olmayanlara göre daha düşük bulundu (**p=0,042**). VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,126). Diyabet süresi albüminüri olan grupta daha uzun bulundu (**p=0,001**) (Tablo 12).

**Tablo 12:** Hastaların diyabetik albüminüri varlığına göre demografik özellikleri

| | **Albüminüri yok (n=189, %73,8)** | **albüminüri var (n=67, %26,2)** | **P** |
|---|---|---|---|
| **Cinsiyet (Kadın/Erkek)** | 98 (%51,9) / 91 (%48,1) | 32 (%47,8) / 35 (%52,2) | 0,565 [c] |
| **Yaş (yıl)** | 52,22±9,00 [a] | 49,43±11,06 [a] | **0,042 [d,*]** |
| **VKİ (kg/m$^2$)** | 32,44±6,30 [a] | 34,19±7,78 [a] | 0,126 [d] |
| **Diyabet süresi (yıl)** | 3 [2-5] [b] | 5 [3-5] [b] | **0,001 [e,*]** |

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c:Independent T Test, d: Chi-Square Test, e: Mann-Whitney U Test, *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hastaların albüminüri varlığına göre komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde, albüminüri olan hastalarda DM dışı herhangi bir komorbidite daha sık bulundu (**p=0,017**). Hipertansiyon albüminüri grubunda daha yaygındı (**p=0,021**). Hiperlipidemi, tiroid hastalıkları, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği

ve KOAH açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,193; p=0,923; p=0,983; p=0,608; p=1,000) (Tablo 13).

**Tablo 13:** Hastaların Albüminüri varlığına göre komorbid hastalıkların karşılaştırılması

| | **Albüminüri yok (n=189, %73,8)** | **Albüminüri var (n=67, %26,2)** | **P** |
|---|---|---|---|
| **Komorbid hastalık varlığı (DM dışı)** | 159 (%84,1) | 64 (%95,5) | **0,017** [a,*] |
| **Hiperlipidemi** | 134 (%70,9) | 53 (%79,1) | 0,193 [a] |
| **Hipertansiyon** | 102 (%54) | 47 (%70,1) | **0,021** [a,*] |
| **Tiroid Hastalıkları** | 32 (%16,9) | 11 (%16,4) | 0,923 [a] |
| **Koroner Arter Hastalığı** | 28 (%14,8) | 10 (%14,9) | 0,983 [a] |
| **Kalp yetmezliği** | 3 (%1,6) | 2 (%3) | 0,608 [b] |
| **KOAH** | 1 (%0,5) | 0 (%0) | 1,000 [b] |

a: Ortalama±Standart Sapma, Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların albüminüri varlığına göre mevcut diyabet tedavileri incelendiğinde, SGLT-2 inhibitörü kullanan hasta oranı albüminüri olan grubunda albüminüri olmayan gruba göre daha yüksek bulundu (**p=0,015**). Diğer tedaviler (Metformin, DPP-4 inhibitörü, insülin, pioglitazon, sülfonilüre) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,485; p=0,652; p=0,329; p=0,292; p=1,000) (Tablo 14).

**Tablo 14:** Hastaların albüminüri varlığına göre mevcut diyabet tedavilerinin karşılaştırılması

| | **Albüminüri yok (n=189, %73,8)** | **Albüminüri var (n=67, %26,2)** | **P** |
|---|---|---|---|
| **Metformin** | 172 (%91) | 59 (%88,1) | 0,485 [a] |
| **SGLT-2 inhibitörü** | 139 (%73,5) | 59 (%88,1) | **0,015** [a,*] |
| **DPP-4 inhibitörü** | 104 (%55) | 39 (%58,2) | 0,652 [a] |
| **İnsülin** | 45 (%23,8) | 20 (%29,9) | 0,329 [a] |
| **Pioglitazon** | 24 (%12,7) | 12 (%17,9) | 0,292 [a] |
| **Sülfonilüre** | 12 (%6,3) | 4 (%6) | 1,000 [b] |

a: Ortalama±Standart Sapma, Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü

Hastaların albüminüri varlığına göre biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, albüminüri grubunda HbA1c değerleri albüminüri olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (**p<0,001**). HDL-kolesterol albüminüri olan grubunda daha düşük saptandı (**p=0,019**). Diğer parametreler, glukoz, kreatinin, GFR, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserid, ALT, AST ve TSH açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 15).

**Tablo 15:** Hastaların albüminüri varlığına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

| | **Albüminüri yok (n=189, %73,8)** | **Albüminüri var (n=67, %26,2)** | **P** |
|---|---|---|---|
| **HbA1c (%)** | 7,63±1,89 [a] | 8,96±2,26 [a] | **<0,001 [c,*]** |
| **Glukoz (mg/dl)** | 122 [107,50-151,50] [b] | 126 [113-151] [b] | 0,371 [d] |
| **Kreatinin (mg/dl)** | 0,79 [0,70-0,92] [b] | 0,82 [0,65-0,95] [b] | 0,927 [d] |
| **GFR (ml/dk/1,73 m²)** | 95,91 [84,80-104,51] [b] | 100,64 [80,48-109,24] [b] | 0,211 [d] |
| **HDL-Kolesterol (mg/dl)** | 45 [38,50-55] [b] | 42 [27-47] [b] | **0,019 [d,*]** |
| **LDL-Kolesterol (mg/dl)** | 102,39±41,55 [a] | 102,08±34,34 [a] | 0,958 [c] |
| **Total Kolesterol (mg/dl)** | 180 [150-212] [b] | 180 [158-214] [b] | 0,401 [d] |
| **Trigliserid (mg/dl)** | 152 [109,45-207,40] [b] | 172,20 [116,40-244,20] [b] | 0,141 [d] |
| **ALT (IU/L)** | 20,60 [15,60-29,50] [b] | 22,80 [17,30-30,82] [b] | 0,233 [d] |
| **AST (IU/L)** | 17,40 [14,05-21,60] [b] | 17,73 [14,30-22] [b] | 0,901 [d] |
| **TSH (mIU/L)** | 1,81 [1,10-2,66] [b] | 1,77 [1,26-2,77] [b] | 0,536 [d] |

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T Test, d: Mann-Whitney U Test, *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların albüminüri varlığına göre HbA1c düzeyleri, standart sapması ve varyasyon katsayısı (CV) karşılaştırıldığında, Albüminüri olan grubunda başvuru HbA1c (**p<0,001**), ikinci kontrol HbA1c (**p=0,008**) ve ortalama HbA1c (**p<0,001**) değerleri albüminüri olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. HbA1c standart sapması (SD) ve varyasyon katsayısı da albüminüri olan grubunda belirgin olarak yüksek saptandı (**p<0,001, p<0,001**) (Tablo 16).

HbA1c varyabilitesi quartile gruplarına göre değerlendirildiğinde, albüminüri olmayan grupta Q1 (%31,2, k) ve Q4 (%18) oranları, albüminüri grubunda Q1 (%7,5)

ve Q4 (%44,8, l) oranlarına göre anlamlı farklılık göstermektedir (**p<0,001**). albüminüri olmayan grupta Q1 oranı, albüminüri grubuna göre daha yüksek ve albüminüri grupta Q4 oranı, albüminüri olmayan gruba göre daha yüksek oranda saptandı (Tablo 16).

**Tablo 16:** Hastaların albüminuri varlığına göre HbA1c düzeyleri, standart sapması ve varyasyon katsayısının karşılaştırılması

| | **Albüminuri yok (n=189, %73,8)** | **Albüminüri var (n=67, %26,2)** | **P** |
|---|---|---|---|
| **HbA1c (başvuru) (%)** | 7,63±1,89 [a] | 8,96±2,26 [a] | **<0,001 [c,*]** |
| **HbA1c (1. kontrol) (%)** | 7,22±1,61 [a] | 7,53±1,53 [a] | 0,182 [c] |
| **HbA1c (2. kontrol) (%)** | 7,12±1,45 [a] | 7,68±1,54 [a] | **0,008 [c,*]** |
| **Ortalama HbA1c (%)** | 7,33±1,40 [a] | 8,06±1,36 [a] | **<0,001 [c,*]** |
| **SD HbA1c (%)** | 0,43 [0,18-1,87] [b] | 1,09 [0,58-1,70] [b] | **<0,001 [d,*]** |
| **CV HbA1c (%)** | 6,20 [2,84-10,81] [b] | 12,87 [7,69-20,61] [b] | **<0,001 [d,*]** |
| **HbA1c varyabilitesine göre quartile (CV'ye göre)** | | | **<0,001 [e,*]** |
| **Q1** | 59 (%31,2) [k] | 5 (%7,5) | |
| **Q2** | 50 (%26,5) | 14 (%20,9) | |
| **Q3** | 46 (%24,3) | 18 (%26,9) | |
| **Q4** | 34 (%18) | 30 (%44,8) [l] | |

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T Test, d: Mann-Whitney U Test, e: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. SD: Standart Sapma, CV: Varyasyon katsayısı.

Hastaların HbA1c varyabilitesi (CV) quartile gruplarına göre demografik özellikleri karşılaştırıldığında, cinsiyet dağılımında anlamlı fark saptandı (**p=0,003**). Q1 grubunda kadın hastaların oranı %68,8 iken, erkek hastaların oranı %31,2 olarak bulundu; bu dağılım diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermektedir. Diğer gruplarda cinsiyet dağılımları Q2, Q3 ve Q4'te daha dengeli veya erkek lehine olmakla birlikte, özellikle Q1 grubundaki kadın ağırlığı istatistiksel olarak belirgindir (Tablo 17).

Yaş, vücut kitle indeksi ve diyabet süresi açısından quartile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 17).

**Tablo 17:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre demografik özelliklerinin değerlendirilmesi

| | Q1 Grubu (n=64) | Q2 Grubu (n=64) | Q3 Grubu (n=64) | Q4 Grubu (n=64) | P |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet (Kadın/Erkek)** | 44 (%68,8)[k] / 20 (%31,2) [l] | 34 (%53,1) / 30 (%46,9) | 25 (%39,1) / 39 (%60,9) | 27 (%42,2) / 37 (%57,8) | **0,003** [c,*] |
| **Yaş (yıl)** | 52,48±8,04 [a] | 52,36±8,57 [a] | 50,48±11,90 [a] | 50,63±9,62 [a] | 0,494 [d] |
| **VKİ (kg/m²)** | 33,45±5,61 [a] | 33,34±7,40 [a] | 33,62±6,74 [a] | 31,44±7,09 [a] | 0,291 [d] |
| **Diyabet süresi (yıl)** | 3,50 [3-5] [b] | 4 [3-5] [b] | 4 [3-5] [b] | 3 [2-5] [b] | 0,582 [e] |

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Chi-Square Test, d:ANOVA Test, e: Kruskal-Wallis Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hastaların HbA1c varyabilitesi quartile gruplarına göre en sık görülen komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde, bazı komorbiditelerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlendi. Hiperlipidemi açısından Q2 grubunda (%60,9) oran, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü (**p=0,035**). Koroner arter hastalığı açısından Q2 grubunda (%6,3) diğer gruplara kıyasla belirgin olarak daha az görülmektedir (**p=0,029**). Diğer komorbiditeler (genel komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon) açısından HbA1c varyabilitesi quartile grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 18).

**Tablo 18:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre en sık komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

| | Q1 Grubu (n=64) | Q2 Grubu (n=64) | Q3 Grubu (n=64) | Q4 Grubu (n=64) | P |
|---|---|---|---|---|---|
| **Komorbid hastalık varlığı (DM dışı)** | 57 (%89,1) | 53 (%82,8) | 56 (%87,5) | 57 (%89,1) | 0,689 [a] |
| **Hiperlipidemi** | 51 (%79,7) | 39 (%60,9) [k] | 45 (%70,3) | 52 (%81,3) | **0,035** [a,*] |
| **Hipertansiyon** | 42 (%65,6) | 32 (%50) | 37 (%57,8) | 38 (%59,4) | 0,353 [a] |
| **Koroner Arter Hastalığı** | 12 (%18,8) | 4 (%6,3) [m] | 15 (%23,4) | 7 (%10,9) | **0,029** [a,*] |

a: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l,m: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler.

Hastaların HbA1c varyabilitesi quartile gruplarına göre diyabet tedavileri değerlendirildiğinde bazı tedavi seçeneklerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptandı. SGLT-2 inhibitörü kullanımı Q1 grubunda %59,4 iken, Q3 ve Q4 gruplarında sırasıyla %92,2 ve %89,1 oranıyla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p<0,001**). DPP-4 inhibitörü kullanımı Q1 grubunda %42,2 iken Q4 grubunda %75 oranıyla anlamlı olarak daha yüksekti (**p=0,002**). İnsülin kullanımında ise Q4 grubunda %43,8 oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (**p<0,001**). Diğer tedavi seçenekleri (Metformin, Pioglitazon, Sülfonilüre) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 19).

**Tablo 19:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre mevcut diyabet tedavilerinin değerlendirilmesi

| | **Q1 Grubu (n=64)** | **Q2 Grubu (n=64)** | **Q3 Grubu (n=64)** | **Q4 Grubu (n=64)** | **P** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Metformin** | 58 (%90,6) | 54 (%84,4) | 60 (%93,8) | 59 (%92,2) | 0,298 [a] |
| **SGLT-2 inhibitörü** | 38 (%59,4) [k] | 44 (%68,8) | 59 (%92,2) | 57 (%89,1) | **<0,001 [a,*]** |
| **DPP-4 inhibitörü** | 27 (%42,2) [l] | 34 (%53,1) | 34 (%53,1) | 48 (%75) | **0,002 [a,*]** |
| **İnsülin** | 8 (%12,5) | 13 (%20,3) | 16 (%25) | 28 (%43,8) [m] | **<0,001 [a,*]** |
| **Pioglitazon** | 7 (%10,9) | 11 (%17,2) | 10 (%15,6) | 8 (%12,5) | 0,731 [a] |
| **Sülfonilüre** | 2 (%3,1) | 5 (%7,8) | 5 (%7,8) | 4 (%6,3) | 0,659 [a] |

a: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l,m: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü

Hastaların HbA1c varyabilitesine göre biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, ortalama HbA1c, glukoz, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0,05**) (Tablo 20).

Post-hoc analizler sonucunda; ortalama HbA1c düzeyi, Q1 grubunda en düşük, Q4 grubunda en yüksek olarak bulundu. Tüm gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmış olup, ortalama HbA1c düzeyinin varyabiliteyle birlikte kademeli olarak arttığı gözlendi (**p<0,001**). Glukoz düzeyi, Q1 grubunda Q3 ve Q4 grubuna göre düşük saptanmıştır. Q4 grubunda glukoz düzeyi ise Q1 ve Q2 gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır (**p<0,001**). HDL-kolesterol düzeyi, Q4 grubunda Q1 ve Q2 gruplarına

göre düşük olarak saptandı (**p=0,015**). LDL-kolesterol düzeyi Q1 grubunda, Q3 ve Q4 gruplarına göre daha yüksek bulundu (**p=0,012**) (Tablo 20).

Kreatinin, GFR, total kolesterol, trigliserid, ALT, AST ve TSH düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 20).

**Tablo 20:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

| | **Q1 Grubu (n=64)** | **Q2 Grubu (n=64)** | **Q3 Grubu (n=64)** | **Q4 Grubu (n=64)** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| **HbA1c (%)** | 6,64±1,03 [a,k,l,m] | 7,27±1,36 [a,k,n,o] | 7,91±1,53 [a,l,n,p] | 10,10±2,29 [a,m,o,p] | **<0,001 [c,*]** |
| **Glukoz (mg/dl)** | 115,50 [98,25-125,75] [b,k,l] | 118 [106-145,50] [b,m,n] | 131 [118,25-155,75] [b,k,m] | 132,50 [120-159] [b,l,n] | **<0,001 [d,*]** |
| **Kreatinin (mg/dl)** | 0,76 [0,70-0,85] [b] | 0,78 [0,69-0,95] [b] | 0,82 [0,70-0,95] [b] | 0,79 [0,68-0,92] [b] | 0,275 [d] |
| **GFR (ml/dk/1,73 m²)** | 96,95 [86,01-103,11] [b] | 95,88 [83,76-105,30] [b] | 95,22 [80,19-106,40] [b] | 99,72 [86,53-109,18] [b] | 0,316 [d] |
| **HDL-Kolesterol (mg/dl)** | 44 [39-54,50] [b,k] | 47 [40-57,75] [b,l,m] | 42 [37-48,75] [b,l] | 41 [36-47] [b,k,m] | **0,015 [d,*]** |
| **LDL-Kolesterol (mg/dl)** | 114,34±43,29 [a,k,l] | 104,67±34,89 [a] | 97,41±41,13 [a,k] | 92,03±37 [a,l] | **0,012 [c,*]** |
| **Total Kolesterol (mg/dl)** | 187 [159-231,25] [b] | 181 [154-218,25] [b] | 179 [148,50-208,50] [b] | 175 [144,75-207] [b] | 0,179 [d] |
| **Trigliserid (mg/dl)** | 167,75 [121,47-209,45] [b] | 135,95 [104,45-199,45] [b] | 160,55 [116,57-250,47] [b] | 165,95 [89,30-232,20] [b] | 0,404 [d] |
| **ALT (IU/L)** | 19,85 [13,80-27,10] [b] | 20,60 [15,10-26,90] [b] | 21,85 [16,02-31,57] [b] | 23,55 [16,60-32,37] [b] | 0,158 [d] |
| **AST (IU/L)** | 17,15 [14,22-22,97] [b] | 17,10 [14,37-20,32] [b] | 17,15 [13,10-22,32] [b] | 18,80 [14,15-22,45] [b] | 0,719 [d] |
| **TSH (mIU/L)** | 1,97 [1,27-2,89] [b] | 2,09 [1,13-2,76] [b] | 1,72 [1,11-2,78] [b] | 1,60 [1,10-2,17] [b] | 0,440 [d] |

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: ANOVA Test (Anlamlılık durumunda Post Hoc: LSD Test), d: Kruskal-Wallis Test (Anlamlılık durumunda Post Hoc: Mann-Whitney U Test), *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l,m,n,o,p: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler.

Hastaların HbA1c varyabilitesine göre spot idrarda albümin atılım oranı (AAO) ve buna göre yapılan sınıflandırmalar değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0,05**) (Tablo 21).

Spot idrarda AAO düzeyi, Q1 grubunda Q3 ve Q4 grubuna göre düşük

saptanmıştır. Q4 grubunda ise Spot idrarda AAO düzeyi, Q1 ve Q2 gruplarına göre daha yüksek bulundu (**p=0,008)** (Tablo 21). Albüminüri varlığı, HbA1c varyabilitesi arttıkça belirgin şekilde yükselmekteydi. Q1 ile Q2, Q3 ve Q4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (**p<0,001**). Q4 ile Q1, Q2 ve Q3 arasında albüminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (**p<0,001**).

Albüminüri varlığı, HbA1c varyabilitesi arttıkça belirgin şekilde yükselmekteydi. Q1 grubunda yalnızca %7,8 oranında albüminüri saptanırken, Q4 grubunda bu oran %46,9'a kadar artmıştır. Albüminüri oranı en düşük Q1 grubunda saptanmış olup en yüksek Q4 grubunda saptanmıştır (**p<0,001**) (Tablo 21).

Spot idrarda AAO göre Albümünüri gruplandırıldığında da benzer bir eğilim görülmüştür. Normal albümin atılımı (A1 grubu) Q1 grubunda %92,2 ile en yüksek, Q4 grubunda %53,1 ile en düşük bulunmuştur. Buna karşılık, albüminüri A2 oranı Q1 grubunda %4,7 iken, Q4 grubunda %39,1 olarak saptanmıştır (**p<0,001**). Albüminüri A3 oranları düşük olup gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.

Sonuç olarak, HbA1c varyabilite artmasıyla birlikte albüminüri sıklığının anlamlı biçimde arttığı gözlenmiştir (Tablo 21).

**Tablo 21:** Hastaların HbA1c varyabilitesine göre spot idrarda albümin atılım oranı ve gruplandırmasının karşılaştırılması

| | **Q1 Grubu (n=64)** | **Q2 Grubu (n=64)** | **Q3 Grubu (n=64)** | **Q4 Grubu (n=64)** | **P** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Spot idrarda AAO (mg/gr kreatinin)** | 8,04 [5,55-12,02] [a,k,l] | 9,82 [5,60-23,90] [a,m] | 16,14 [5,57-38,48] [a,k] | 20,15 [5,61-63,81] [a,l,m] | **0,008** [b,*] |
| **Albüminüri varlığı** | | | | | **<0,001** [c,*] |
| **Evet** | 5 (%7,8) [k] | 14 (%21,9) | 18 (%28,1) | 30 (%46,9) [l] | |
| **Hayır** | 59 (%92,2) [m] | 50 (%78,1) | 46 (%71,9) | 34 (%53,1) [n] | |
| **AAO değerine göre Albüminüri gruplandırması** | | | | | **<0,001** [c,*] |
| **Albüminüri – A1 (<30 mg/gr kreatinin)** | 59 (%92,2) [k] | 50 (%78,1) | 46 (%71,9) | 34 (%53,1) [l] | |
| **Albüminüri – A2 (30-300 mg/gr kreatinin)** | 3 (%4,7) [m] | 11 (%17,2) | 15 (%23,4) | 25 (%39,1) [n] | |
| **Albüminüri – A3 (>300 mg/gr kreatinin)** | 2 (%3,1) | 3 (%4,7) | 3 (%4,7) | 5 (%7,8) | |

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Kruskal-Wallis Test (Anlamlılık durumunda Post Hoc: Mann-Whitney U Test), c: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l,m,n: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. AAO: Albümin Atılım Oranı

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, HbA1c varyabilitesi albüminüri ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (**p<0.001**). HbA1c varyabilitesi 1 birim arttığında albüminüri görülme olasılığı %5.6 artmaktadır (OR=1.056, %95 GA: 1.027–1.087) (Tablo 22).

HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin albüminüri ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Bu sonuçlar, HbA1c varyabilitesi ile albüminüri arasındaki ilişkinin hiperlipidemi parametrelerinden bağımsız olduğunu göstermektedir. Başka bir ifadeyle, lipid profili sabit tutulduğunda bile HbA1c varyabilitesi albüminüri riskini anlamlı olarak artırmaktadır. Bu da glisemik dalgalanmaların, lipit düzeylerinden bağımsız olarak böbrek hasarı gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Tablo 22).

**Tablo 22:** HbA1c varyabilitesi ve lipid parametrelerinin albüminüri ile ilişkisini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizi

| **Değişken** | **Exp(B) (OR)** | **95% Güven Aralığı (CI)** | **p** |
|---|---|---|---|
| **HbA1c varyabilitesi** | 1,056 | 1,027 – 1,087 | **<0,001 *** |
| **HDL-Kolesterol** | 0,981 | 0,952 – 1,011 | 0,203 |
| **LDL-Kolesterol** | 1,006 | 0,990 – 1,023 | 0,472 |
| **Total Kolesterol** | 0,997 | 0,982 – 1,013 | 0,737 |
| **Trigliserid** | 0,999 | 0,995 – 1,004 | 0,698 |
| **Sabit (Constant)** | 0,405 | — | 0,348 |

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

# 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, HbA1c varyabilitesi artışıyla birlikte albüminüri görülme sıklığının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, diyabete bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde yalnızca ortalama glisemik düzeylerin değil, zaman içerisinde meydana gelen glisemik dalgalanmaların da belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (81). HbA1c varyabilitesi, uzun dönem glisemik istikrarsızlığın bir göstergesi olup, tek bir ölçümle saptanamayan biyolojik, davranışsal ve tedaviye bağlı değişkenlerin birikimli etkisini yansıtmaktadır. Bu nedenle, HbA1c varyabilitesi son yıllarda klinik açıdan giderek artan bir ilgi odağı hâline gelmiştir (90).

Mevcut kanıtlar, diyabete bağlı komplikasyonların yalnızca ortalama HbA1c düzeyleriyle değil, aynı zamanda vizitler arasındaki HbA1c varyabilite ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Üstelik bu ilişkinin, ortalama HbA1c değerinden ve diğer klasik risk faktörlerinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Kısa dönem glisemik varyabilite, gün içi veya ardışık günler arasındaki glisemik dalgalanmaları ifade ederken; uzun dönem glisemik varyabilite, aylar ya da yıllar boyunca gözlenen değişimleri yansıtır ve çoğunlukla vizitler arasında ölçülen HbA1c değerlerindeki farklılıklar üzerinden değerlendirilmektedir (90–92).

Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kronik böbrek hastalığının (KBH) giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermektedir. CREDIT çalışmasına göre, Türk toplumunda KBH prevalansı %15,7 olarak saptanmış; bu hastaların %26,6'sında diyabet varlığı belirlenmiştir. Diyabetik bireylerde KBH oranı %32,4 olup, bu oran diyabetik olmayan bireylere göre yaklaşık 2,5 kat daha yüksektir. Türkiye Nefroloji Derneği'nin 2019 Böbrek Kayıt Sistemi raporuna göre ise, o yıl hemodiyalize başlayan hastaların %39'unda diyabet (tip 1 veya tip 2) mevcuttur. Bu oran, ülkemizde her beş diyaliz hastasından ikisinin diyabetik olduğunu göstermekte ve diyabetin renal komplikasyonlar açısından oluşturduğu ciddi yükü açıkça ortaya koymaktadır (25).

Albüminüri, kronik böbrek hastalığının (KBH) erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, mikroalbüminüri düzeylerindeki artışın yalnızca eGFR düşüşüyle değil, aynı zamanda mortalite, miyokard enfarktüsü ve son

dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskinde de bağımsız bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (23,24). Bununla birlikte, albüminüri uygun tedavi yaklaşımlarıyla düzeltilebilen (20), dolayısıyla erken tanı ve müdahaleyle klinik seyri olumlu yönde değiştirilebilen bir parametredir.

Bu nedenle albüminüri varlığının erken dönemde saptanması, yüksek riskli hastaların belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, albüminürisi bulunan erken evre tanılı tip 2 diyabet hastalarda HbA1c varyabilitesinin belirgin biçimde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, HbA1c varyabilitesinin albüminüri gelişiminin erken bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Lee ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada, HbA1c varyabilitesinin böbrek fonksiyon kaybıyla yakından ilişkili olduğu ve yüksek HbA1c-CV değerlerine sahip hastalarda eGFR düşüş hızının belirgin biçimde arttığı bildirilmiştir. Dikkat çekici olarak bu ilişki, ortalama HbA1c düzeyi iyi kontrol altında (<%7) olan bireylerde dahi gözlenmiştir. Araştırmacılar, erken dönemde glisemik dalgalanmaların azaltılmasının uzun vadede böbrek fonksiyonlarını koruyabileceğini önermektedir (93).

Benzer biçimde, Cardoso ve ark. (2018) tarafından yürütülen Rio de Janeiro Kohort çalışmasında, uzun dönem HbA1c değişkenliğinin hem mikro- hem makrovasküler komplikasyonlar açısından ortalama HbA1c'den bağımsız güçlü bir öngördürücü olduğu ve komplikasyon riskini daha doğru yansıttığı gösterilmiştir (94).

Chiu ve ark. (2020) da altı yıllık izleminde, HbA1c varyabilitesi yüksek olan tip 2 diyabetli bireylerde mikroalbüminüriden (A2) makroalbüminüriye (A3) ilerleme riskinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu bulgu, glisemik istikrarsızlığın sadece mevcut metabolik durumu değil, aynı zamanda hastalığın progresyon hızını da etkileyebileceğini göstermektedir. Bulgular, HbA1c varyabilitesinin özellikle diyabetik böbrek hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde erken dönemde hedeflenmesi gereken bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (95).

Çalışmamızın sonuçlarını destekleyen bir başka araştırma olan CREDENCE çalışmasının post hoc analizinde, tip 2 diyabet ve kronik böbrek hastalığı bulunan bireylerde HbA1c varyabilitesinin majör klinik sonlanımlar üzerindeki etkisi

değerlendirilmiştir. HbA1c varyabilitesi yüksek olan hastalarda kardiyovasküler olaylar ve böbrek hastalığı progresyonu riskinin anlamlı biçimde arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, HbA1c ortalamasından bağımsız olarak glisemik dalgalanmaların klinik sonuçlar açısından önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir (96).

HbA1c varyabilitesinin nedenlerine bakıldığında, sosyodemografik ve davranışsal etkenlerin de belirleyici olabileceği görülmektedir. Teh ve ark. (2025), Malay etnisitesi, insülin kullanımı ve yüksek trigliserid düzeylerinin HbA1c varyabilitesini artırdığını; bu durumun muhtemelen tedaviye uyum, beslenme alışkanlıkları veya metabolik heterojenlik ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (97). Mellergård ve ark. (2020) tarafından yapılan prospektif çalışmada ise erkek cinsiyet ve yüksek vücut kitle indeksinin HbA1c varyabilitesini anlamlı biçimde artırdığı; medeni durum veya eğitim düzeyi gibi değişkenlerin ise etkili olmadığı bildirilmiştir (98).

Çalışmamızda, insülin kullanımının HbA1c varyabilitesiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Özellikle Q4 (yüksek varyabilite) grubunda insülin kullanım oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla da paralellik göstermektedir. Nitekim, Türkiye'den bildirilen verilerde de insülin kullanan veya oral antidiyabetik tedaviye ek olarak insülin kullanan hastalarda HbA1c varyabilitesinin anlamlı biçimde arttığı ve kötü glisemik kontrolün bu artışla paralellik gösterdiği bildirilmiştir (99).

Bu çalışmada HbA1c varyabilitesi arttıkça diyabetik böbrek hastalığı sıklığının yükseldiği ve bu gruplarda HDL-kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Literatürde de benzer biçimde, düşük serum HDL-kolesterol düzeylerinin Tip 2 diyabetli bireylerde albüminüri gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (Sun et al., 2018). HDL, endotel bütünlüğünün korunmasında, damar duvarında antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (100). Zhang ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında da düşük TG/HDL oranının (< 0,911) mikroalbüminüriye karşı koruyucu etki gösterdiği, HDL düzeyinin yükseltilmesi veya trigliserid düzeyinin azaltılmasının bu riski belirgin ölçüde azaltabileceği belirtilmiştir (101).

Bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, diyabetik böbrek hastalığın ilerleyişinde dislipidemik profilin —özellikle düşük HDL düzeylerinin— önemli bir

katkı sağladığı, dolayısıyla lipid metabolizmasının yakından izlenmesinin ve uygun müdahalelerin renal korunma açısından klinik değer taşıdığı düşünülmektedir. Çalışmamızda HbA1c varyabilitesi yüksek olan hastalarda LDL kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, glisemik değişkenliği fazla olan hastalarda, kardiyometabolik risklerin farkında olunarak tedaviye daha fazla özen gösterildiğini ve lipid düşürücü tedavilerin daha sık veya etkin kullanıldığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu grupta diyabet kontrolünün güçlüğü, klinisyenlerin daha titiz bir takip ve intensif tedavi yaklaşımı uygulamasına neden olmuş olabilir.

Çok değişkenli analiz sonuçları, HbA1c varyabilitesinin albüminüri ile lipid parametrelerden bağımsız ve anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Lipid parametreleri (HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid) albüminüri ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bu bulgu, HbA1c varyabilitesinin albüminüri üzerindeki etkisinin hiperlipidemi gibi metabolik faktörlerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Başka bir ifadeyle, lipid profili sabit düzeylerde tutulsa dahi artmış glisemik dalgalanmalar böbrek hasarı riskini anlamlı şekilde artırabilmektedir. Bu sonuçlar, glisemik istikrarsızlığın diyabetik böbrek hastalığının gelişiminde doğrudan bir belirleyici olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızın sonuçlarını destekleyen bir başka araştırmada, Raman ve ark. (2016), çocuk ve adölesan tip 1 diyabetli bireylerde HbA1c varyabilitesi ile mikroalbüminüri gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırmada, HbA1c düzeylerindeki dalgalanmanın, ortalama HbA1c değerinden bağımsız olarak mikroalbüminüri gelişme riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (102). Bu sonuç, glisemik kontrolün yalnızca ortalama HbA1c düzeyine değil, zaman içindeki istikrarına da bağlı olduğunu ve HbA1c varyabilitesinin erken böbrek hasarının (albüminüri) potansiyel bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da HbA1c varyabilitesi yüksek olan hastalarda albüminüri sıklığının anlamlı biçimde arttığı görülmüştür. Bu paralel bulgular, HbA1c varyabilitesinin diyabetik böbrek hastalığının erken dönemde tanımlanmasında klinik olarak önemli bir gösterge olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda incelenen hastaların diyabet süresi en fazla beş yıl ile sınırlıydı; bu nedenle elde edilen bulgular, HbA1c varyabilitesinin hastalığın erken döneminde

dahi klinik olarak anlamlı sinyaller verebileceğini düşündürmektedir. Glisemik dalgalanmaların bu evrede saptanması, ilerleyen dönemlerde gelişebilecek mikrovasküler komplikasyonlar açısından öngörü değeri taşıyabilir. Erken dönemde HbA1c varyablitesinin artması, glisemik kontrolün stabil olmadığını ve böbrek hasarı gibi kronik komplikasyonların patogenezinde rol oynayabilecek metabolik stres süreçlerinin başlamış olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle HbA1c varyabilitesi, özellikle diyabet süresi kısa olan hastalarda, klasik risk faktörlerinin yanında erken bir uyarı göstergesi olarak değerlendirilebilir. Erken dönemde bu varyabiltenin tanımlanması ve azaltılmasına yönelik stratejiler, diyabetik böbrek hastalığının önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemli katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda yer alan hastaların ortalama HbA1c düzeyi 7,52 ± 1,43 olup, genel olarak glisemik kontrolün kabul edilebilir sınırlar içinde olduğu bir hasta profili dikkat çekmektedir. Ancak, bu görece iyi ortalama HbA1c düzeyine rağmen HbA1c varyabilitesindeki artışla birlikte albüminüri sıklığında anlamlı bir yükseliş saptanmıştır. Örneğin, HbA1c ortalaması Q1 grubunda 6,64 ± 1,03, Q2 grubunda ise 7,27 ± 1,36 olarak bulunmuş; her iki grup da iyi glisemik kontrol düzeyine sahip olmasına karşın, yapılan analizlerde Q1 ve Q2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Buna göre, ortalama HbA1c değerleri hedef aralıkta kalsa bile, HbA1c varyabilitesindeki artışın albümin/kreatinin oranını anlamlı biçimde yükselttiği gösterilmiştir. Bu bulgu, glisemik varyabilitenin ortalama HbA1c'den bağımsız olarak albüminüri gelişimi açısından önemli bir belirteç olabileceğini ve böbrek hasarının erken dönemde öngörülmesinde klinik değere sahip olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, tek merkezde homojen bir hasta grubundan elde edilen verilerin kullanılması; HbA1c varyabilitesinin ölçütlerle (SD, CV) analiz edilmesi ve ek olarak CV değerine göre hastaların dört çeyrek (quartile) gruba ayrılarak grup karşılaştırmalarının yapılması ve örneklemin klinik pratiği yansıtacak büyüklükte olması sayılabilir.

Önceki çalışmalarda HbA1c varyabilitesi ile albüminüri arasındaki ilişkinin genellikle daha uzun diyabet süresine sahip hasta gruplarında incelendiği görülmektedir. Buna karşılık, çalışmamızın erken dönem tip 2 diyabetli bireylerde bu ilişkiyi değerlendirmiş olması, literatürdeki mevcut verilerden farklı ve özgün bir

yaklaşım sunmaktadır. Elde edilen bulgular, glisemik varyabilitenin hastalığın erken evrelerinde dahi renal etkilerle ilişkili olabileceğini göstermekte ve bu yönüyle diyabetik böbrek hastalığının erken tanı ve risk değerlendirmesi alanında literatüre anlamlı bir katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, kesitsel tasarımı nedeniyle değişkenler arasındaki nedensellik ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca, ilaç başlama ve kesilme zamanları, doz farklılıkları, tedaviye uyum düzeyi ve hipoglisemi sıklığı gibi olası karıştırıcı faktörler kontrol edilememiştir. HbA1c ölçümlerinin sayısı ve ölçüm aralıklarındaki heterojenlik de varyabilite indekslerinin doğruluğunu etkileyebilecek bir diğer kısıtlılıktır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu sınırlılıkların giderilebilmesi için, prospektif kohort tasarımlar kullanılarak HbA1c ölçümlerinin belirli aralıklarla standardize edilmesi ve eGFR düşüş hızı gibi renal sonlanımların uzun dönemli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Günlük poliklinik pratiğinde hastalar çoğunlukla yalnızca en güncel HbA1c değerine göre değerlendirilse de çalışmamızın sonuçları HbA1c'nin geçmiş ölçümleri arasındaki değişkenliğinin de dikkate alınmasının önemli olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, yalnızca güncel glisemik kontrolün değil, zaman içindeki HbA1c varyabilitesinin da diyabetik böbrek hastalığı riskini öngörmede değerli olabileceğini düşündürmektedir.

Özellikle yüksek HbA1c varyabilitesine sahip hastalarda (örneğin Q4 benzeri profillerde) erken ve düzenli albüminüri taraması yapılmalı ve tekrarlayan ölçümlerle doğrulanmalıdır. Glisemik dalgalanmaları azaltmaya yönelik yaklaşımlar — ilaç uyumunun güçlendirilmesi, hipoglisemi ataklarından kaçınma, tedavi rejimlerinin basitleştirilmesi, uygun kombinasyonların seçimi ve yaşam tarzı düzenlemeleri — albüminüri gelişimini yavaşlatma potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak, bu çalışma HbA1c varyabilitesinin diyabetik böbrek hastalığı ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermekte ve bu parametrenin klinik açıdan dikkate değer bir risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bulgular, HbA1c varyabilitesinin yalnızca mevcut metabolik durumu yansıtmakla kalmayıp, albüminüri gelişimi açısından erken risk belirteci olabileceğini ortaya koymaktadır. HbA1c varyabilitesinin erken dönemde tanımlanması ve minimize edilmesi, uzun vadede renal komplikasyonların gelişimini önlemeye veya ilerlemesini yavaşlatmaya katkı

sağlayabilir. Bu sonuçlar, diyabet yönetiminde sadece ortalama HbA1c hedeflerinin değil, glisemik stabilitenin de izlem ve tedavi stratejilerinde dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

# 6. SONUÇ

Bu çalışmada Tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c varyabilitesinin albüminüri ile ilişkisi incelenmiş ve HbA1c varyabilitesi artışıyla albüminüri sıklığının anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. HbA1c varyabilitesinin, yalnızca ortalama glisemik düzeyin değil, glisemik istikrarsızlığın da böbrek hasarı açısından önemli bir belirteç olduğunu ortaya koyduğu söylenebilir. Bulgular, glisemik kontrolün sürdürülebilirliğinin ve dalgalanmaların azaltılmasının diyabetik böbrek hastalığı önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılmasında klinik olarak değerli olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, çalışmamızda değerlendirilen hasta grubunun diyabet süresi en fazla beş yıl ile sınırlı olması, HbA1c varyabilitesinin hastalığın erken döneminde dahi renal komplikasyon riskine işaret edebilecek potansiyel bir erken belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak nedensel ilişkiyi doğrulamak ve karıştırıcı etkenleri dışlamak için geniş örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Association AD. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1).
2. Gaede P, Vedel P, Larsen N. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348(5):383–93.
3. Li S, Nemeth I, Donnelly L. Visit-to-visit HbA1c variability is associated with cardiovascular disease and microvascular complications in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2020;43(2):426–32.
4. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. Front Endocrinol (Lausanne. 2023;14(1161521).
5. Satman I. TURDEP-II: secular trends in diabetes prevalence in Turkey. Diabetes Care. 2013;36(2):362–9.
6. 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.
7. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Diabetes-related complications: a toll too high. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(9).
8. Lucier J, Mathias PM. Type 1 diabetes. [Updated 2024 Oct 5 [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/
9. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel. Diabetes. 2020;69(10):2037–47.
10. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus—An overview. Int J Mol Sci. 2024;25(3).
11. Association AD. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of care in diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1).
12. Stone SI, Balasubramanyam A, Posey JE. Atypical diabetes: what have we learned and what does the future hold? Diabetes Care. 2024;47(5):770–81.
13. BS QR, ES V, H M. Gestational diabetes.
14. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A clinical update on gestational diabetes mellitus. Endocr Rev. 2022;43(5):763–93.
15. Metabolizma Derneği TE. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu—2024. Ankara: TEMD; 2024.
16. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia among patients with type 2 diabetes: epidemiology, risk factors, and prevention strategies. Curr Diab Rep. 2018;18(8).
17. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular

complications in patients with diabetes and prediabetes. Biomed Res Int. 2017;2017(7839101).
18. Zhu J, Hu Z, Luo Y, Liu Y, Luo W, Du X, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. Front Endocrinol (Lausanne. 2023;14(1265372).
19. Wong TY, Cheung CM, Larsen M. Diabetic retinopathy. Nat Rev Dis Primers. 2016;2(16012).
20. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. Diabetes Obes Metab. 2020;22(Suppl 1):3–15.
21. Keen H, Chlouverakis C, Fuller JH, Jarrett RJ. The concomitants of raised blood sugar: studies in newly detected hyperglycaemics. II. Urinary albumin excretion Guy's Hosp Rep. 1969;118(4):247–54.
22. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. Am J Epidemiol. 2008;167(10):1226–34.
23. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. JAMA. 2010;303(5):423–9.
24. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001;286(4):421–6.
25. Derneği TN. Diyabetik Böbrek Hastalarında Hipergliseminin İlaçlarla Yönetimi: Uzman Görüşü Raporu 2020 [İnternet]. Ankara: TND; 2020. Available from: https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/TND_Diyabetik_Bobrek_Hiperglisemi_Yoonetimi_Raporu_2020.pdf
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2022;102(5S).
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2024;114(2S).
28. Stephenson JM, Fuller JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM: EURODIAB IDDM Complications Study Group and WHO Multinational Study. J Diabetes Complications. 1994;8(3):166–73.
29. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes: Oxford Regional Prospective Study. Diabetes Care. 1999;22(3):495–502.
30. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the UKPDS 64. Kidney Int. 2003;63(1):225–32.
31. Association AD. Nephropathy in diabetes (Position Statement. Diabetes Care. 2004;27(Suppl 1).
32. Eknoyan G. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the NKF and NIDDK. Am J Kidney Dis. 2003;42(4):617–22.
33. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL. Microalbuminuria and potential confounders: variability of urinary albumin excretion. Diabetes Care. 1995;18(5):572–81.
34. Levey AS, Coresh J, Balk E. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney

disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003;139(2):137–47.

35. Nazar CM. Diabetic nephropathy: principles of diagnosis and treatment. J Nephropharmacol. 2014;3(1):15–20.
36. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: new risk factors and improvements in diagnosis. Rev Diabet Stud. 2015;12(1–2):110–8.
37. IH B, TC R, PA C. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: the DCCT/EDIC study. Arch Intern Med. 2011;171(5):412–20.
38. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Biomed Res Int. 2021;2021(1497449).
39. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2005;16(Suppl 1).
40. Krishan P, Chakkarwar VA. Diabetic nephropathy: aggressive involvement of oxidative stress. J Pharm Educ Res. 2011;2(1):35–41.
41. Khazim K, Gorin Y, Cavaglieri RC, Abboud HE, Fanti P. The antioxidant silybin prevents high glucose-induced oxidative stress and podocyte injury in vitro and in vivo. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;305(5).
42. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread. Int J Mol Sci. 2019;20(15).
43. Tucker PS, Scanlan AT, Dalbo VJ. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015(806358).
44. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M. Urinary excretion of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a predictor of diabetic nephropathy. Diabetologia. 2002;45(6):877–82.
45. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2012;23(3):507–15.
46. Singh R, Singh AK, Alavi N, Leehey DJ. Mechanism of increased angiotensin II levels in glomerular mesangial cells cultured in high glucose. J Am Soc Nephrol. 2003;14(4):873–80.
47. Navar LG, Inscho EW, Majid SA, Imig JD, Harrison-Bernard LM, Mitchell KD. Paracrine regulation of the renal microcirculation. Physiol Rev. 1996;76(2):425–536.
48. Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, Kelly DJ. The renin–angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. Diabet Med. 2003;20(8):607–21.
49. Yacoub R, Campbell KN. Inhibition of RAS in diabetic nephropathy. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2015;8:29–40.
50. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. Nat Rev Nephrol. 2011;7(12):684–96.
51. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Fuentes M, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Rev Nephrol. 2011;7(6):327–40.

52. Cui W, Min X, Xu X, Du B, Luo P. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetic nephropathy. J Diabetes Res. 2017;2017(3797802).
53. Tan SM, Haan JB. Combating oxidative stress in diabetic complications with Nrf2 activators: how much is too much? Redox Rep. 2014;19(3):107–17.
54. Jiang T, Huang Z, Lin Y, Zhang Z, Fang D, Zhang DD. The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Diabetes. 2010;59(4):850–60.
55. Menne J, Park JK, Boehne M. Diminished loss of proteoglycans and lack of albuminuria in protein kinase C-alpha-deficient diabetic mice. Diabetes. 2004;53(8):2101–9.
56. Ohshiro Y, Ma RC, Yasuda Y. Reduction of diabetes-induced oxidative stress, fibrotic cytokine expression, and renal dysfunction in protein kinase Cβ-null mice. Diabetes. 2006;55(11):3112–20.
57. Plantinga LC, Tuot DS, Powe NR. Awareness of chronic kidney disease among patients and providers. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(3):225–36.
58. Fox CS, Muntner P, Chen AY. Use of evidence-based therapies and short-term outcomes in patients with myocardial infarction and chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Registry. Circulation. 2010;121(3):357–65.
59. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903–13.
60. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, Group CS. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1993;329(20):1456–62.
61. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF, Group EMCS. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in insulin-dependent diabetes mellitus. JAMA. 1994;271(4):275–9.
62. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ. The impact of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors on diabetic patients with and without early nephropathy. Kidney Int. 2012;81(7):674–83.
63. D Z, G R, HH P. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in diabetic nephropathy. Circulation. 2004;110(8):921–7.
64. The Diabetes Control and Complications Trial 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):977–86.
65. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes on nephropathy: the EDIC study. JAMA. 2003;290(16):2159–67.
66. Group ADVANCEC, S Z, J C. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. Diabetologia. 2012;55(3):636–43.
67. Pugliese G, Penno G, Natali A. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology J Nephrol. 2020;33(1):9–35.
68. Graham GG, Punt J, Arora M. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 2011;50(2):81–98.
69. Singh G, Can AS, Pioglitazone CR. 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/

books/NBK544287/

70. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323–34.
71. Grune J, Beyhoff N, Smeir E. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. Hypertension. 2018;71(4):599–608.
72. Pitt B, Kober L, Ponikowski P. Safety and tolerability of BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and kidney disease: a randomized trial. Eur Heart J. 2013;34(31):2453–63.
73. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219–29.
74. Pálsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2014;21(3):273–80.
75. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early diabetic nephropathy. Am J Med Sci. 2008;335(4):284–91.
76. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care. 2004;27(7):1761–73.
77. Gillery P. A history of HbA1c through clinical chemistry and laboratory medicine. Clin Chem Lab Med. 2013;51(1):65–74.
78. Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Slingerland RJ. Haemoglobin A1c: historical overview and current concepts. Diabetes Res Clin Pract. 2013;99(2):75–84.
79. Wang M, Hng TM. HbA1c: more than just a number. Aust J Gen Pract. 2021;50(9):628–32.
80. Larsen ML, Hørder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1990;323(15):1021–5.
81. Sartore G, Ragazzi E, Caprino R, Lapolla A. Long-term HbA1c variability and macro-/microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. Acta Diabetol. 2023;60(6):721–38.
82. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010;375(9718):895–905.
83. Forbes A, Murrells T, Mulnier H, HbA1c SAJM. HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(6):476–86.
84. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the DCCT. Diabetes Care. 2008;31(11):2198–202.
85. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM. A1C variability predicts incident cardiovascular events and microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes. 2009;58(11):2649–55.
86. Gu J, Pan JA, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. Prognostic impact of HbA1c variability on long-term outcomes in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1).
87. Sugawara A, Kawai K, Motohashi S. HbA1c variability and the development of microalbuminuria in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2. Diabetologia. 2012;55(8):2128–31.

88. Hsu CC, Chang HY, Huang MC. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. Diabetologia. 2012;55(12):3163–72.
89. Yan Y, Kondo N, Oniki K. Predictive ability of visit-to-visit variability of HbA1c for the development of diabetic kidney disease. J Diabetes Res. 2022;2022(6934188).
90. Mao Y, Zhong W. HbA1c variability as an independent risk factor for microvascular complications in type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2024;18(2):380–8.
91. Gorst C. Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2015;38(12):2354–69.
92. Hermann JM, Hammes HP, Rami-Merhar B. HbA1c variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: a multicenter analysis on 35,891 patients. PLoS One. 2014;9(3).
93. Lee CL, Chen CH, Wu MJ, Tsai SF. Variability of glycated hemoglobin is associated with renal function decline in type 2 diabetes. Ther Adv Chronic Dis. 2020;11(2040622319898370).
94. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1).
95. Chiu WC, Lai YR, Cheng BC. HbA1c variability is strongly associated with macroalbuminuria development in type 2 diabetes mellitus: a six-year follow-up study. Biomed Res Int. 2020;2020(7462158).
96. Zhu Y, Jun M, Fletcher RA. Variability in HbA1c and risk of major clinical outcomes in type 2 diabetes with CKD: post hoc analysis from the CREDENCE trial. Diabetes Obes Metab. 2025;27(6):3531–5.
97. Teh X, Yeoh A, Abdul Samad A. Determinants of HbA1c variability among type 2 diabetes patients in Malaysian primary care. Sci Rep. 2025;15(25379).
98. Mellergård E, Johnsson P, Eek F. Sociodemographic factors associated with HbA1c variability in type 2 diabetes: a prospective cohort study. BMC Endocr Disord. 2020;20(102).
99. M VK, M T, O TC, A O. Frequency and determinants of HbA1c variability in type 2 diabetic patients. Metab Syndr Relat Disord. 2021;19(7):372–7.
100. Sun X, Xiao Y, Li PM. Association of serum HDL cholesterol with microalbuminuria in type 2 diabetes patients. Lipids Health Dis. 2018;17(1).
101. Zhang X, Hu H, He L. Association between triglyceride to HDL cholesterol ratio and microalbuminuria in the Chinese population. Sci Rep. 2024;14(1).
102. Raman S, Dai H, DeLurgio SA. High HbA1c variability is associated with early risk of microalbuminuria in children with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2016;17(6):398–406.