SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK HASTALARDA HBA1C DEĞİŞKENLİĞİNİN NEFROPATİ GELİŞİMİ VE İLERLEMESİNE ETKİSİ

Dr. Alper Coşkun

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

İstanbul, 2019

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK HASTALARDA HBA1C DEĞİŞKENLİĞİNİN NEFROPATİ GELİŞİMİ VE İLERLEMESİNE ETKİSİ

Dr. Alper Coşkun

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Doç Dr. Taner Baştürk

Eğitim Görevlisi

Prof. Dr. Yüksel Altuntaş

İstanbul, 2019

TEŞEKKÜR

İhtisas sürecimde engin bilgi birikiminden ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum, sabrı ve hoşgörüsü ile her daim örnek aldığım, ‘gerçek bir hekim’ olmam konusunda beni teşvik eden çok kıymetli hocam Sn. Uzm. Dr. Fatih BORLU’ya,

Asistanlık hayatım boyunca öncü ve ilerici fikirlerinden istifade etme, bilgi birikimi ve tecrübesinden faydalanma imkanına eriştiğim çok kıymetli hocam eğitim sorumlumuz Sn. Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ’a,

Tez yazma sürecimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, klinik yaklaşımımın gelişmesinde desteği ve katkıları olan tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Taner BAŞTÜRK’e,

İhtisasa başladığım günden itibaren eğitimim konusunda sürekli destek olan, iyi günde ve kötü günde yanımda olan sevgili uzmanlarımız Sn. Uzm.Dr. Kemal EROL’a, Uzm. Dr. Ayda Batuan DAMAR’a, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER’e, Uzm. Dr. Ekmel Burak ÖZŞENEL'e, Uzm. Dr. Emrah Erkan MAZI’ya, Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM’a, Uzm. Dr. Yüksel Aslı ÖZTÜRKMEN’e, Uzm. Dr. Nazan DEMİR’e, Uzm. Dr. Zeki TOPRAK’a ve isimlerini sayamadığım tüm uzmanlarıma,

Rotasyonlarım esnasında tanıdığım engin bilgi ve dostluklarını benden esirgemeyen, eğitimime ve klinik yaklaşımıma çok büyük katkıları olan Sn. Prof. Dr. Hüseyin ALKIM’a, Prof. Dr. Canan ALATAŞ ALKIM’a, Prof. Dr. Kadriye KILIÇKESMEZ’e, Prof. Dr. İlyas DÖKMETAŞ’a, Doç. Dr. Tamer SAKACI’ya, Doç. Dr. Yener KOÇ’a, Doç. Dr. Elbis AHBAP’a, Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK’e, Doç. Dr. İdris KUZU’ya, Doç. Dr. Mehmet Atilla UYSAL’a, Doç. Dr. Cemal BES’e, Doç. Dr. Nilüfer ALPAY KANITEZ’e, Doç. Dr. Selda ÇELİK’e, Uzm. Dr. Mustafa SEVİNÇ’e, Uzm. Dr. Masum CANAT’a, Uzm. Dr. Esra ÇİL ŞEN’e, Uzm. Dr. Ali Rıza KÖKSAL’a, Uzm. Dr. İlker ŞEN’e, Uzm. Dr. Seval AKPINAR’a, Uzm. Dr. Aysun HALAÇOĞLU’na, Uzm. Dr. Şermin GÜVEN MEŞE’ye, Uzm. Dr. Mesut YILMAZ’a, Uzm. Dr. Aziz Ahmad HAMİDİ’ye, Uzm. Dr. Ahsen ÖNCÜL’e, Uzm. Dr. Süleyman Sezai YILDIZ’a, Uzm. Dr. Serhat SIĞIRCI’ya, Uzm. Dr. Gökhan ÇETİNKAL’a, Uzm. Dr. Betül BALABAN

KOÇAŞ'a, Uzm. Dr. Tuncay ŞAHUTOĞLU'na, Uzm. Dr. Feyza BAYRAKDAR ÇAĞLAYAN'a, Uzm. Dr. Barış HASBAL'a, Uzm. Dr. Mahmud İSLAM'a, Uzm. Dr. Perin NAZİF ÖZCAFER'e, Uzm. Dr. Emre Sedar SAYGILI'ya, Uzm. Dr. Seda EREM BASMAZ'a, Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN'a ve isimlerini sayamadığım tüm hocalarıma, uzmanlarıma,

Asistanlık sürecim boyunca kimiyle az, kimiyle çok çalışma fırsatı bulduğum, hemen hepsiyle güzel anılar biriktirdiğim sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Serdar YILDIZ'a, Uzm. Dr. Mustafa YAKARIŞIK'a, Uzm. Dr. Aykut ÖZKAN'a, Uzm. Dr. Ayşegül İLHAN'a, Uzm. Dr. Yusuf ULUSOY'a, Uzm. Dr. Mustafa ATÇI'ya, Uzm. Dr. Yusufcan KÖKSAL'a, Uzm. Dr. Onur KOÇAŞ'a, Uzm. Dr. Kübra EROL'a, Uzm. Dr. Hüseyin ÇETİN'e, Uzm. Dr. Damla ÇAKIR'a, Uzm. Dr. Ayhan IŞIK'a, Uzm. Dr. Elif GÜVEN ÇETİN'e, Uzm. Dr. Gülhan DİNÇ'e, Uzm. Dr. Canan ÖZ'e, Uzm. Dr. Melek YALÇIN'a, Uzm. Dr. Özgül PAMUKÇU CERCİZ'e, Uzm. Dr. Yusuf YILDIRIM'a, Uzm. Dr. Pembe OKAYGÜN'e, Uzm. Dr. Hatice EROĞLU'ya, Uzm. Dr. Umut KARABAY'a, Uzm. Dr. Serpil YANIK'a, Uzm. Dr. Mustafa Kemal YENİAY'a, Uzm. Dr. David OJALVO'ya, Uzm. Dr. Kübra HABİR'e, Uzm. Dr. Feride ÖZTÜRK ERİKLİ'ye, Dr. Serkan SELVİ'ye, Dr. Şermin DİNÇ SONUŞEN'e, Dr. Aykut ŞAHİN'e, Dr. Savaş ÇELEBİ'ye, Dr. Müge KURUL YENİAY'a, Dr. Gülnar ZEYNALOVA'ya, Dr. İbrahim DURAK'a, Dr. Ulviye OFLAS'a, Dr. Erhan Davut PEHLİVAN'a, Dr. Betül KAYMAK'a, Dr. Savaş DUMAN'a, Dr. Hayrettin SEVER'e, Dr. Ruken YILMAZ'a, Dr. Beyza ÖZKÖK ŞİŞMANOĞLU'ya, Dr. Zeynab HUSEYNLI'ye, Dr. Bekir UCUN'a, Dr. Nur İLDENİZ'e, Dr. Yaman SAY'a, Dr. Betül KAYGUSUZ'a, Dr. Özge YARDIMCI'ya, Dr. Samet ADA'ya, Dr. Buket DAĞGÖREN'e, Uzm. Dr. Göksel ÇELEBİ'ye, Uzm. Dr. Çağdaş Emin MAÇ'a, Uzm. Dr. Burcu DEMİRBAŞ'a, Uzm. Dr. Muhammet Ali ÖZİLBAN'a, Uzm. Dr. Gülşah ATEŞ'e, Uzm. Dr. Burçin YILDIRIM'a, Uzm. Dr. Ezgi AKTAŞ KARABAY'a, Uzm. Dr. Kübra ESEN SALMAN'a, Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya, Dr. Pelin KORKMAZ'a, Dr. Sinem GİRGİN'e, Dr. Celalettin HEREK'e, Dr. Gözde GÜNİNDİ'ye, Dr. Güner DEDE'ye, Dr. Mustafa HALTAŞ'a, Dr. Hüseyin BERTAN'a ve isimlerini sayamadığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tıpta uzmanlık eğitimine birlikte başladığım sevgili dostum Dr. Tanju KAPAĞAN'a ve aramıza sonradan dahil olan sevgili eşkıdemlerim Dr. Gökhan YAVUZBİLGE'ye ve Dr. Aslı BÜYÜKKUŞCU'ya,

Tez yazım ve tıpta uzmanlık eğitimi sürecinde her daim yanımda hissettiğim, beni çalışma konusunda teşvik eden, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili yol arkadaşım Dr. Ece ÇELEBİ'ye,

Son olarak bugüne kadar bana koşulsuz destek veren, her zaman her konuda yardımcı olan, benim iyi bir insan, iyi bir hekim olmam için elinden gelen çabayı sarfeden, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim sevgili aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...i

İÇİNDEKİLER……iv

KISALTMALAR…….....v

TABLO LİSTESİ……...viii

ŞEKİL LİSTESİ……ix

ÖZET…….x

ABSTRACT……xii

GİRİŞ VE AMAÇ……1

GENEL BİLGİLER……..2

GEREÇ VE YÖNTEM……..13

İSTATİSTİKSEL ANALİZ……17

BULGULAR……...18

TARTIŞMA……28

SONUÇ……...35

KAYNAKLAR…….....36

ÖZGEÇMİŞ……42

EKLER……...44

KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-İ	:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACR	:	Albumin kreatinin oranı
ADA	:	Amerikan Diyabet Birliği
APG	:	Açlık plazma glukozu
ARB	:	Anjiyotensin-II reseptör blokörü
BAG (IFG)	:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT (IGT)	:	Bozulmuş glukoz toleransı
CKD-EPI	:	"Chronic Kidney Disease Epidemiology Colloboration"
CV	:	Varyasyon katsayısı
DCCT	:	"Diabetes Control and Complications Trial"
DM	:	Diabetes mellitus
E2	:	17 β-östradiol
eGFR	:	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
GDM	:	Gestasyonel diyabetes mellitus
GFR	:	Glomerüler filtrasyon hızı
HBA1C	:	Glikozillenmiş hemoglobin A1c
HPLC	:	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HT	:	Hipertansiyon
IDF	:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFCC	:	Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği

İKH	:	İskemik kalp hastalığı
KBH	:	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	:	Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi
MCP-1	:	Monosit kemoatraktan protein-1
MDRD	:	"Modification of Diet in RenalDisease"
MI	:	Miyokard infarktüsü
NF-κB	:	Nükleer faktör kappa B
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi
PAH	:	Periferik arter hastalığı
PG	:	Plazma glukozu
PKOS	:	Polikistik over sendromu
RAS	:	Renin anjiyotensin sistemi
RIACE	:	Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Olaylar
RRT	:	Renal replasman tedavisi
SBÜ	:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SD	:	Standart sapma
SDBH	:	Son dönem böbrek hastalığı
SPSS	:	"Statistical Package for the Social Sciences"
SUAM	:	Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
SVO	:	Serebrovasküler olay
TGF-β	:	Dönüştürücü büyüme faktörü-Beta

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmaları

UAE : İdrar albumin atılımı

UKPDS : "United Kingdom Prospective Diabetes Study"

VKİ (BMI) : Vücut kitle indeksi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 : DM tanı kriterleri

Tablo-2 : HbA1C ile ortalama plazma glukoz değerleri arasındaki ilişki

Tablo-3 : DM'de renal patoloji sınıflaması

Tablo-4 : Albuminüri tanımı

Tablo-5 : Diyabetik nefropati ve böbrek yetmezliği evreleri

Tablo-6 : KDIGO 2002, kronik böbrek hastalığı sınıflaması

Tablo-7 : Birinci gruptaki hastaların genel özellikleri

Tablo-8 : İkinci gruptaki hastaların genel özellikleri

Tablo-9 : Her iki grup için takip süreleri, HbA1c ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı ile ilgili veriler

Tablo-10 : Birinci gruptaki hastaların izlem verileri

Tablo-11 : İkinci gruptaki hastaların izlem verileri

Tablo-12 : Tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Tablo-13 : Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1 : Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirmesi

Şekil-2 : Birinci grup için nefropati gelişimi, ikinci grup için nefropati ilerlemesi oranları

Şekil-3 : Nefropati gelişimi veya ilerlemesinin yıllara göre dağılımı

ÖZET

Amaç: HbA1c değişkenliğinin diyabetik nefropati gelişimi ve ilerlemesine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız 01.01.2007-30.12.2017 tarihleri arasında, SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM İç Hastalıkları, Nefroloji ve Endokrinoloji kliniklerine başvuran, ADA kriterleri ile DM tanısı konmuş 2000 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek 228 hasta ile yapılmıştır. Başlangıç durumuna göre, birinci grup diyabetik nefropatisi olmayan 80 hasta, ikinci grup diyabetik nefropatisi olan 148 hasta ile oluşturuldu. Hastaların 3-5 yıllık takipleri sırasında yıllık üre, kreatinin, spot veya 24 saatlik idrar albumin/protein değerleri; en az 3 ay arayla ve yılda 2-4 kez bakılan HbA1c değerleri kaydedildi. MDRD formülü ile eGFR değerleri yıllık hesaplandı. HbA1c Mean, HbA1c SD ve HbA1c CV düzeyleri en az 3 ay arayla yılda 2-4 kez hesaplandı. Diyabetik nefropati gelişimi, üriner albumin atılım ≥ 30 mg/gün veya üriner protein atılımı ≥ 150mg/gün veya GFR'nin 90 ml/dk'ın altına düşmesi olarak tanımlandı. Diyabetik nefropati ilerlemesi ise GFR düşüşüne göre evrede artma veya bazal GFR'ye göre %25 azalma olarak tanımlandı.

Bulgular: İlk grupta takipte 47 hastada diyabetik nefropati gelişmiştir. Bu hastaların 33'ünde albuminüri (proteinüri) gelişimi ile diyabetik nefropati ortaya çıkmıştır. Hastaların 14'ünde ise albuminüri (proteinüri) olmadan GFR düşüşü (101.3 ± 10.2'den 84.7 ± 4.5ml/dk'ya) ile diyabetik nefropati gelişmiştir. İkinci grupta takip sırasında 44 hastada diyabetik nefropati ilerlemesi olmuştur. Bu hastaların başlangıçta 98'inde albuminüri (proteinüri) olduğu gösterilmiştir. 27'sinde albuminüri (proteinüri) takip sürecinde hiç gelişmezken; 23'ünde takip sırasında geliştiği saptanmıştır. Birinci grupta nefropati gelişen hastaların hipertansiyon oranı, albüminüri, HbA1cSD, HbA1cMean, HbA1c CV düzeyleri nefropati gelişmeyen hastalara gore anlamlı yüksekti. (p=0,001 p=0,022 p=0,019 p=0,034). İkinci grupta nefropati ilerlemesi olan hastaların erkek cinsiyet, sigara içme oranı, sigara paket/yıl ortalamaları, proteinüri, albüminüri düzeyleri nefropati ilerlemesi olmayan hastalara göre anlamlı yüksekti. (p=0,009 p=0,012 p=0,010 p=0,001 p=0,006)

Sonuç: Çalışmamızda HbA1c değişkenliğinin diyabetik nefropati gelişiminde etkili olduğu, diyabetik nefropatinin ilerlemesi üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: HbA1c, diyabetik nefropati, HbA1c değişkenliği, albuminüri, proteinüri, eGFR

ABSTRACT

Aim: We aimed to evaluate the effect of HbA1c variability on the development and progression of diabetic nephropathy.

Materialsandmethods: In our study, 228 patients were selected by interpreted retrospectively from 2000 patients, which were diagnosed DM according to ADA criteria, who applied to SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM Internal Medicine, Nephrologia and Endocrinologia clinics between January 1, 2007 and December 30, 2017. According to the initial state, first group consisted of 80 patients without diabetic nephropathy and second group consisted of 148 patients with diabetic nephropathy. Urea, creatinine, spot or 24-hour urine albumin / protein values annually were recorded and HbA1c values at least 3 months apart and 2-4 times a year were recorded during the 3-5 years follow-up of the patients. eGFR values were calculated by MDRD formula annually. HbA1c Mean, HbA1c SD and HbA1c CV levels were calculated 2-4 times a year at least 3 months apart. The development of diabetic nephropathy was defined as urinary albumin excretion ≥ 30 mg/day or urinary protein excretion ≥ 150 mg/day or GFR less than 90 ml/min. Progression of diabetic nephropathy was defined as increased progression according to GFR decline or 25% reduction in baseline GFR.

Results: In the first group, 47 patients developed diabetic nephropathy. 33 of these patients, diabetic nephropathy has emerged with the development of albuminuria (proteinuria). In 14 patients, diabetic nephropathy developed with GFR decline (101.3 ± 10.2 to 84.7 ± 4.5ml / min) without albuminuria (proteinuria). In the second group, 44 patients had progression of diabetic nephropathy. Initially, 98 patients had albuminuria (proteinuria). In 27 patients, albuminuria (proteinuria) has not developed in the follow-up period; it was observed that it developed during follow-up in 23 patients. In the first group, hypertension rate, albuminuria, HbA1cSD, HbA1cMean, HbA1c CV levels of the patients who developed nephropathy were significantly higher than the patients without nephropathy (p=0,001 p=0,022 p=0,019 p=0,034). In the second group, male gender, smoking rate, cigarette pack / year averages, proteinuria, albuminuria levels of patients with

nephropathy progression were significantly higher than those without nephropathy. (p=0,009 p=0,012 p=0,010 p=0,001 p=0,006)

Conclusion: In our study, HbA1c variability was found to be effective in the development of diabetic nephropathy and no effect on the progression of diabetic nephropathy.

KEYWORDS: HbA1c, diabetic nephropathy, HbA1c variability, albuminuria, proteinuria, eGFR

GİRİŞ VE AMAÇ

DM (diyabetes mellitus), genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkan, çeşitli farklı tipleri olan bir hastalık tablosudur. Hastalık sürecinde mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar, periferik arter hastalığı) komplikasyonlar gelişmektedir. Bu sebeple en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir.

HbA1c (glikozillenmiş hemoglobin A1c), plazma glukoz düzeylerinin gün içinde değişimleri hakkında fikir vermemekle ve hipoglisemik atakları yansıtmamakla beraber uzun süreli glisemik kontrolün değerlendirmesinde en uygun yöntemdir. Glisemik kontrolün değişkenliği, hem glukoz değişkenliğini hem de HbA1c değişkenliğini içermektedir. Glukoz değişkenliği gün içinde veya günler arası gibi kısa süreli glisemik dalgalanmayı gösterirken, HbA1c değişkenliği ise birkaç hafta veya ay süren uzun süreli glisemik dalgalanmayı ifade etmektedir.

Glisemik değişkenlik, glisemik kontrolün bir ölçüsü olarak diyabet komplikasyonlarının güvenilir bir belirleyicisi olabilmektedir. Biz de çalışmamızda HbA1c değişkenliğinin diyabetik nefropati gelişimi ve ilerlemesine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

TANIM

DM, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkan, çeşitli farklı tipleri olan bir hastalık tablosudur. Etyolojide çok sayıda neden olmakla birlikte DM, insülinin tam ya da kısmi eksikliği veya insülin etkisindeki defektler sonucunda gelişen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Kan şekeri yüksekliğinin (hiperglisemi) kontrol altına alınamadığı durumlarda mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar, periferik arter hastalığı) komplikasyonlar gelişmektedir. Bu sebeple en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir.

EPİDEMİYOLOJİ

Nüfus artışı, yaşlılık, obezite, fiziksel inaktivite gibi nedenlerle diyabetik hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. 2013 yılında dünyada 382 milyon diyabetik hasta mevcutken 2035 yılında bu sayının 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. (1) Her geçen yıl artan insidansıyla gelecekte de en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam edeceği öngörülebilir.

Ülkemizde diyabet prevalansı ve insidansı TURDEP-1 (1997-1998) ve TURDEP-2 (2010) çalışmaları ile değerlendirilmiştir. TURDEP-1 sonuçlarına göre ülkemizde diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı %6.7 bulunmuştur. (2) TURDEP-2'de ise diyabet prevalansı %13.7, prediyabet prevalansı ise %28.7 olarak saptanmıştır. (3) TURDEP-1 çalışmasında %22.3 olan obezite sıklığının TURDEP-2'de %31.2'ye yükseldiği görülmüştür. Özetle, ülkemizde 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır.

TANI

DM kronik seyirli, tedavisi ömür boyu süren bir hastalık olduğu için başlangıç dönemindeki kesin tanı çok önemlidir. Enfeksiyon, travma, miyokard infarktüsü, stres gibi durumlarda ortaya çıkan hiperglisemi tabloları DM tanısı için yeterli kabul edilmemelidir. Hiperglisemiye neden olacak akut durumlar düzeldikten sonra tanıya yönelik testler tekrar istenmeli, kesin tanıya o zaman gidilmelidir.

Herhangi bir risk faktörü olmayan ve VKİ (vücut kitle indeksi) normal olan 40 yaş üstü erişkinlerin periyodik olarak diyabet açısından taranması önerilmektedir. VKİ >25 kg/m2 ve/veya diyabet açısından risk faktörü taşıyan bireylerde diyabet taramasına herhangi bir yaşta başlanabilir. (4) DM için risk faktörleri ailede tip 2 diyabet varlığı, yüksek riskli etnik gruba mensup olmak, insülin direnci bulguları veya insülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, PKOS veya düşük doğum ağırlığı hikayesi) ve annede diyabet veya GDM varlığıdır. Tarama sonucunda diyabet tanısı konulmasada 3 yılda 1 taramanın tekrarlanması önerilmektedir. Tip 1 DM için rutin tarama önerisi yoktur.

DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri tablo-1'deki gibidir.

Tablo-1: DM tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole IFG[**]	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C[***]	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

[*]Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. [**]2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. [***]Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

(TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017)

HBA1C VE DEĞİŞKENLİĞİ

Hemoglobin, hem ve globinden meydana gelen tetramerik yapıda bir moleküldür. Başlıca görevi akciğerlerden dokulara oksijen ve dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımaktır. (5) Hem grubu tüm hemoglobinlerde aynı yapıdadır. Ortada +2 değerlikli demir atomu ve çevresinde birbirine metil köprüleriyle bağlı 4 pirol halkasından oluşan protoporfirinden oluşur. (6) Molekülün globin kısmında her biri heme bağlı bulunan 4 adet polipeptid zincir mevcuttur. Bu polipeptid zincilerinde aminoasit sayısı ve dizilimi farklılık göstermektedir. İnsanda alfa(α), beta(β), gamma(γ), delta(δ), epsilon(ξ) ve zeta(ζ) olmak üzere 6 çeşit polipeptid zinciri tanımlanmıştır. Alfa globin zinciri 141 aminoasitten, diğer globin zincirleri ise 146 aminoasitten oluşmuştur. (7)

İnsanda normal hemoglobinler Hb A, Hb A2, Hb F, Hb Gower II ve Hb Portland'dır. Dağılımı yaklaşık Hb A: %97, Hb A2: %2.5 ve Hb F: %0.5 şeklindedir. (6) Polipeptid zincirleri kodlayan genlerde gelişen mutasyonlar sonucunda hemoglobin varyantları oluşmaktadır. En bilinenleri Hb S, Hb C, Hb E, Hb D'dir.

Hb A'nın postranslasyonel modifikasyonu sonucu minor komponentler oluşur. (8) HbA1a (HbA1a1, HbA1a2), HbA1b ve HbA1c alt birimleri katyon değiştirme kromatografisi yöntemiyle izole edilmiştir. (9) HbA1a1 ve HbA1a2 diyabetik ve non diyabetik bireylerde birbirine yakın düzeylerde bulunur. Bu sebeple tanısal değildir. HbA1b nadir olarak tercih edilmektedir. HbA1c, Hb A beta zincirinin N-terminal valin kalıntısına glukoz moleküllerinin non enzimatik eklenmesiyle meydana gelmektedir. (10) HbA1c, IFCC (Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği) tarafından tanımlanmıştır. (11) HbA1c, en fazla bulunan minor komponenttir. Total hemoglobinin %3-6'sını oluşturur. (12) Diyabetik hastalarda 2-3 kat yüksek bulunur.

HbA1c yük farklılığına dayanan (HPLC, elektroforez) ve yapısal farklılığa dayalı (afinite kromatografisi, immunhistokimyasal analizler) yöntemler ile ölçülebilmektedir. HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) en sık kullanılan metoddur. (13) HPLC ile yapılan HbA1c ölçümlerinde CV (varyasyon katsayısı) %3.5'un altında değerlerde görülmüştür. (14)

Eritrositin ortalama ömrü 120 gündür. Yaşlanmış eritrositler karaciğer, dalak, kemik iliğinde yıkılır. Hemoglobin sentezi kemik iliğinde proeritroblastlarda başlar. Retikülosit evresine kadar devam eder. Hemoglobin non enzimatik glikozilasyona uğramaktadır. Bu glikozilasyon eritrositin 120 günlük ömrü boyunca devam eder. (15) Glikozile hemoglobin 3 aylık glisemik profili gösterir. (16) HbA1c düzeyini son 1 aydaki glisemik profil %50 oranında etkiler. Diğer yarısında 1-4 ay önceki glisemik durum belirleyicidir.

Standardize edilmiş HbA1c ölçümü 2009 yılında 'International Expert Committee' tarafından diyabet tanı kriterleri arasına alınmıştır. (17) HbA1c ≥ %6.5 (48 mmol/mol) olması tanı için eşik değer kabul edilmiştir. Yani HbA1c düzeyi %6.5 ve üstü değerler diyabet tanısı koydurur. ADA kriterlerine göre HbA1c düzeyi ≥ 6.5 olanlar diyabetik, 5.7 ile 6.4 arasında olanlar prediyabetik; WHO kriterlerine göre 75 gram OGTT ile açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl ve 2. saat plazma glukozu ≥ 200mg/dL olanlar diyabetik kabul edilmiştir. (18) Yapılan birçok çalışmada tip 2 diyabet tanısında HbA1c ve açlık plazma glukoz değerlerinin benzer etkide olduğu görülmüştür.(19) HbA1c'nin APG ve OGTT ile kıyaslandığında açlık gerektirmemesi, preanalitik stabilitesinin daha fazla olması ve enfeksiyon, stres gibi akut durumlarda değişkenlik göstermemesi gibi avantajları olmakla birlikte; pahalı olması, hemoglobinopati, üremi ve anemi gibi tablolardan etkilenmesi gibi dezavantajları da mevcuttur.

DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş ölçümlerde HbA1c'deki %1'lik artış ortalama plazma glukoz düzeyinde yaklaşık 35 mg/dl artışı göstermektedir. (20) Aynı çalışmada Tip 1 DM tanılı hastalarda HbA1c düzeyinin %1 düşürülmesinin retinopati riskini %35, nefropati riskini % 24-44, nöropati riskini ise %30 oranında azalttığı saptanmıştır. (20) DCCT çalışmasında değerlendirilen HbA1c ile ortalama plazma glukoz düzeyleri arasındaki ilişki Tablo-2'de gösterilmiştir. (20) 1998 yılında yapılan UKPDS çalışmasında ise tip 2 DM tanılı hastalarda HbA1c'deki %1 düşüşün diyabete bağlı ölümlerde %25, tüm nedenlere bağlı mortalitede %7, MI riskinde %18 ve mikrovasküler komplikasyonlarda (retinopati, nefropati, nöropati) %35 oranında azalmayı sağladığı tespit edilmiştir. (21) Bazı çalışmalarda HbA1c düzeyleri ile retinopati prevelansının ilişkili olduğu gösterilmiştir. (22,23) Non diyabetik hasta

grubunda yapılan bir çalışmada da HbA1c düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki saptanmıştır. (24)

Tablo-2: HbA1C ile ortalama plazma glukoz değerleri arasındaki ilişki (20)

HbA1c (%)	6	7	8	9	10	11	12
Ort.PG (mg/dl)	135	170	205	240	275	310	345

(PG: Plazma glukozu)

HbA1c, plazma glukoz düzeylerinin gün içinde değişimleri hakkında fikir vermemekle ve hipoglisemik atakları yansıtmamakla beraber uzun süreli glisemik kontrolün değerlendirmesinde en uygun yöntemdir. WHO ve ADA, metabolik kontrolü iyi olan tip 2 diyabetik hastalar için yılda 2 kez; glisemik profili kötü olan tip 2 ve tip 1 diyabetik hastalara ise her 3 ayda bir HbA1c ölçümü önermektedir.

HbA1c düzeyini etkileyen tek biyolojik parametre plazma glukoz düzeyleri değildir. HbA1c kabaca eritrosit devir sürecini değiştiren her durumdan etkilenir. Hemolitik anemide yıkım artışına bağlı HbA1c normalden daha düşük; üremi, demir eksikliği anemisinde ise yıkım yavaşlayacağı için normalden daha yüksek saptanabilir. (25,26) Kronik böbrek yetmezliğinde karbamile hemoglobin artışı yalancı yüksek HbA1c sonuçlarına; eritrosit ömrünün kısalması, eritropoezi stimüle edici ajan kullanımı ve gereği halinde yapılan kan transfüzyonları yalancı düşük HbA1c sonuçlarına neden olmaktadır. (27)

Bazı çalışmalarda hiperbilirubinemi, hipertrigliseridemi, kronik alkolizm, kronik salisilat alımı, aşırı vitamin C alımı ve uyuşturucu kullanımının HbA1c düzeylerinde yalancı yüksek sonuçlara yol açtığı; bazı çalışmalarda da vitamin C ve vitamin E kullanımının HbA1c'de yalancı düşüklüğe sebep olduğu bildirilmiştir. (28,29) Talasemi majör ve intermediada görülen HbF yüksekliği HbA1c düzeylerinin düşük çıkmasına neden olabilmektedir. (30)

ABD'de yapılan bir çalışmada çeşitli ırk ve etnik kökene sahip tip 2 diyabetik hastaların HbA1c düzeylerine bakıldığında Afrikalı, Asyalı ve İspanyol kökenli hastaların İspanyol dışı beyaz hastalara göre HbA1c seviyelerinin daha yüksek

olduğu saptanmıştır. (31) Bazı çalışmalarda 30 yaşından sonra her 10 yılda bir HbA1c düzeylerinde ortalama %0.1'lik artış olduğu tespit edilmiştir. (32,33)

Komplikasyon gelişimini değerlendirmede ortalama HbA1c düzeylerinin en uygun test olmasıyla ilgili konu halen tartışmalıdr. DCCT'nin yaptığı bir çalışmada benzer HbA1c düzeylerine sahip iki grup karşılaştırıldığında standart tedavi alan grupta yoğun anti diyabetik tedavi alan gruba göre retinopati sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. (34) Bu durum artmış retinopati riskinin HbA1c dışındaki diğer faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir. HbA1c düzeylerinin %8-8.5 altına düşürülmesinin makrovasküler komplikasyonları azalttığına dair bir konsensus bulunmamaktadır. (35,36) HbA1c seviyelerinin düşürülmesi mikrovasküler komplikasyonları azaltmakla birlikte bu komplikasyonların gelişiminde ek glisemik faktörlerin olabileceği belirtilmiştir. (37,38) Bu bağlamda glisemik değişkenlik kavramı, glisemik kontrolün ek bir ölçüsü ve ortalama HbA1c düzeylerine kıyasla komplikasyonların öngörüsünde daha iyi bir ölçü olarak ortaya çıkmaktadır.

Glisemik değişkenlik, kısa süreli ve uzun süreli glukoz seviyelerindeki dalgalanmaların genel bir ölçüsünü ifade eder. Kısa süreli glisemik değişkenlik, gün içi ve/veya günler arası glisemik dalgalanmalar anlamına gelir ve genellikle sürekli glukoz düzeylerinin izlenmesi ile ölçülür. Uzun süreli glisemik değişkenlik ise aylar, yıllar boyunca devam eden glisemik dalgalanmalara işaret eder. Glisemik değişkenlik, poliklinik kontrollerinde bakılan HbA1c ve plazma açlık/tokluk glukoz değerleri ile ölçülür. Glukoz değişkenliği kavramı ilk olarak DCCT tarafından, her 3 ayda 1 poliklinik vizitesi sırasından bakılan ortalama glukoz düzeylerinin standart sapması olarak tanımlandı. (39)

İlerlemiş KBH'ı (kronik böbrek hastalığı) olanlarda HbA1c değişkenliğinin prognostik rolü belirsizdir. Çünkü glukoz metabolizması bozulmuştur ve HbA1c düzeyleri anemi, eritropoezi stimüle edici ajan kullanımı gibi durumlardan da etkilenmektedir. Özellikle GFR 15-20 ml/dakika olana kadar insülin klirensinde belirgin azalma olmaktadır. SDBH (son dönem böbrek hastalığı) olan hastalarda düşük HbA1c düzeyleri hiperinsülinemi varlığı ile kısmen açıklanmaktadır. Kronik böbrek hasarı olan hastalarda glikozile hemoglobin oluşumu azalır, çünkü eritrositler ömrünü %30-70 oranında kısaltır ve üremik ortamda karbamile hemoglobin

molekülleri glikozilasyona dirençli hale gelir. (40) Genç eritrositler, yaşlı eritrositlere göre daha az glikozile olmaktadır. (41) Bu hastalarda eritrosit devri hızlı olduğu için HbA1c düzeyleri yalancı düşük saptanabilir. Agresif glisemik kontrol, erken kardiyovasküler olayların önlenmesinde faydalı olsa da, kronik böbrek hasarı olan hastalarda sıkı glisemik kontrolü destekleyen sonuçlara ilişkin veri azlığı vardır ve HbA1c değişkenliği, klinik sonuçları öngörmek için normal renal fonksiyonu olan hastalarda daha yararlı bir gösterge olabilir. (42)

Glisemik değişkenlik diyabet komplikasyonları için potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Glukoz düzeyindeki ani değişikliklerin kronik hiperglisemiden bağımsız olarak oksidatif stresi tetikleyerek mikrovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Glisemik değişkenlik arttıkça hipoglisemik olay riski artmaktadır. Son yıllarda hiperglisemik pikler kadar hipoglisemik inişlerin de mikrovasküler komplikasyonlara katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Hiperglisemik ve hipoglisemik epizodlar, proinflamatuar ve oksidatif mekanizmaları tetkikleyebilir. Koagülasyon kaskadını aktifleştirebilir. Bu durumda komplikasyonların gelişimine ve ilerlemesine sebep olmaktadır. Bununla birlikte glukoz değişkenliğini değerlendirmek için genel olarak kabul edilmiş bir altın standart bulunmamaktadır. (43) Hem Tip 1, hem Tip 2 diyabet için son kanıtlar mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde sadece ortalama HbA1c düzeylerinin değil; HbA1c ortalamasından bağımsız olarak 3 aylık kontrollerde bir değerlendirilen HbA1c değişkenliğinin de etkili olduğunu göstermiştir. (44,45)

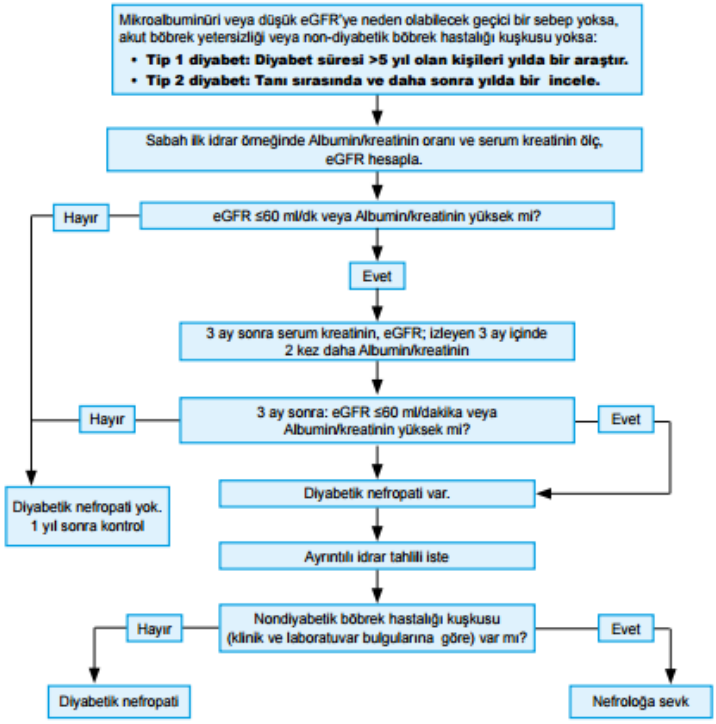
DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetli bireylerin %20-40 kadarında diyabetik nefropati görülür. DM, SDBH'ın en önemli sebebidir. (46) DM'nin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' terimi kullanılması önerilmektedir. Diyabetik nefropatide asıl patoloji glomerüldedir. Histolojik olarak mezangial genişleme, glomerüler bazal membran kalınlaşması ve glomerüler sklerozis paterni şeklinde kendini gösterebilir. Glomerül arteriollerinde hyalin birikimi sonucu gelişen nodüler görünüm ortaya çıkabilir. (Kimmelstiel-Wilson lezyonu) (47) Farklı histolojik paternlerin benzer prognostik önemi vardır. Tablo-3'te bu paternlerle ilgili bir sınıflama mevcuttur. (48)

Tablo-3: DM'de renal patoloji sınıflaması (48)

Sınıf I: İzole glomerüler bazal membran kalınlaşması
Sınıf II: Hafif (II A) veya ciddi (II B) mezangial genişleme
Sınıf III: En az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapillerglomerüloskleroz) (glomerüloskleroz<%50)
Sınıf IV: İleri diyabetik glomerüloskleroz (>%50)

Erken dönem nefropati taraması için mikroalbuminüri ölçümü ve eGFR hesaplanması gerekmektedir. Mikroalbuminüri tayini için sabah ilk alınan idrarda albumin/kreatinin oranına bakılmalı veya 24 saatlik idrarda albumin, kreatinin düzeyleri istenmelidir. Serum kreatinin düzeyine bakılarak MDRD, CKD-EPI veya Cockroft-Gault formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır.



Şekil-1: Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirmesi (TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017)

Şekil-1'de belirtildiği gibi Tip 1 DM tanılı hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlanarak yılda 1 kez, tip 2 DM tanılı hastalarda ise başlangıçtan itibaren yılda 1 kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılması önerilmektedir. Mikroalbuminüri saptanan ve/veya eGFR< 60 ml/dk olan hastalarda renal progresyonun izlenmesi için daha sık aralıklarla (3 ayda 1) diyabetik nefropati takibi yapılması gerekmektedir. Kontrolsüz HT, üriner sistem enfeksiyonu gibi mikroalbuminüriye ve/veya eGFR düşüşüne neden olabilecek geçici durumlar söz konusuysa diyabetik nefropati taraması akut süreç sonlandıktan sonraya bırakılmalıdır.

Diyabetik nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek hastalığıdır. KBH evrelemesi diyabetik nefropatide geçerlidir. Bu evreler alttaki gibi:

Evre 1: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m2 ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı

Evre 2: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m2 ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı

Evre 3: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m2 ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı

Evre 4: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m2 ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı

Evre 5: eGFR < 15 ml/dk/1.73 m2 veya RRT uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği şeklindedir.

Hipertansiyon, ödem, albuminüri ve/veya proteinüri ve böbrek yetmezliği kliniği mevcuttur. Eşlik eden diyabetik retinopatisi olmayan, GFR düzeyi diyabet süresi ile uyumsuz derecede çok düşük olan veya hızla azalan / hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom gelişen, tedaviye refrakter HT olan, idrar sedimenti zengin izlenen, semptom ve bulgular diğer bir sistemik hastalığı düşündüren, ACE-İ ya da ARB başladıktan sonraki 2-3 ay içinde GFR %30'dan fazla azalan hastalarda diyabet dışı nedenlere bağlı KBH düşünülerek ayırıcı tanıya gidilmelidir.

Diyabetik nefropati gelişimi fizyopatolojik olarak 5 evreden geçer. Bunlar;

1 - Glomerüler Hiperfiltrasyon

2 - Normoalbuminüri Evresi : (Sessiz dönem)

3 - Başlangıç halinde nefropati

4 - Açık (Aşikar) Nefropati

5 - Son Dönem Böbrek Hastalığı şeklindedir.

Tablo-4: Albuminüri tanımı

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
		UAE (mg/gün)	UAE hızı (µg/dk)
Normoalbuminüri	<30	<30	<20
Mikroalbüminüri	30-300	30-300	20-200
Makroalbüminüri	>300	>300	>200

(UAE: İdrar albumin atılımı)

Albuminüri, sıklıkla GFR'de düşüşe eşlik eder ve ileri evrede son dönem böbrek hastalığının habercisidir. (49) Ayrıca yapılan çalışmalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (50) Tablo-4'te albumüniri tanımı ile ilgili veriler mevcut.

Tablo-5: Diyabetik nefropati ve böbrek yetmezliği evreleri (51)

Evre	Ne zaman mevcuttur?	Üriner albümin atılımı mg/gün	Kan basıncı	Glomerüler filtrasyon hızı	Histolojik değişiklikler
1.Nefromegali: Hiperfiltrasyon	Teşhis sırasında	0-30	Normal	%20-50 artış	Glomerül hipertrofisi
2. Klinik latent evre	2-5yıl sonra	0-30	Normal	%20-50 artış	Bazal membran

					kalınlaşması
3.Nefropati başlangıç dönemi Mikroalbuminüri	5-15 yıl sonra	30-300	Normal veya artmış	Proteinüri ile azalır, ilk yüksek	Bazal membran kalın, mezengium geniş
4.Klinik nefropati:Proteinüri	10-25 yıl sonra	>300	Artmış	Yılda yaklaşık 10ml/dk azalma	Belirgin anormallikler
5.Son dönem böbrek hastalığı	15-30 yıl sonra	>300	Hipertansiyon	< 10 ml/dk	İlerlemiş glomerülopati

Tablo-5'te görüldüğü gibi albuminüri/proteinüri ve böbrek yetmezliği gelişmesi için ortalama 5-15 yıllık diyabet süresi gerekmektedir.

Diyabetik nefropati tedavisi 3 ana başlık altında toplanabilir. Bunlar kan basıncı kontrolü, kan şekerinin düzenlenmesi, ACE-İ veya ARB kullanımıdır. Kan basıncı kontrolünde başlangıç tedavisinde en önemli yaklaşım yaşam tarzı değişiklikleridir. (kilo vermek, tuz ve alkol alımını azaltmak ve egzersiz) Antihipertansif ilaç başlanırsa kan basıncı kontrolü yanında renal koruma da sağlanmış olur. Hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon diyabetik nefropati gelişimini hızlandırır. Tip 2 DM tanılı hastaların büyük bir çoğunluğunda komorbidite olarak hipertansiyon mevcuttur. Bu sebeple albuminüri gelişmeden önce de antihipertansif tedavi verilmelidir. Tip 1 DM tanılı hastalarda ise hipertansiyon diyabetik nefropatiye sekonder gelişir. Mikroalbuminüri gelişimi ile eş zamanlıdır.(52)

Mikroalbuminüri (30–299 mg/gün) ya da makroalbuminüri (≥300 mg/gün) saptanan hastalarda tedavide ACE-İ ya da ARB'ler önerilmektedir. Günlük protein alımı erken evre diyabetik nefropati için 0.8-1.0 g/kg olmalı, hastalığın ileri evrelerinde ise 0.8 g/kg'ı geçmemelidir. ACE-İ ya da ARB başlanan hastaların serum kreatinin ve serum potasyum düzeyleri monitörize edilmelidir. (46)

.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için İstanbul Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.03.2017 tarihli, 1433 sayılı onay yazısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamızda 01.01.2007-30.12.2017 tarihleri arasında, mevcut ismiyle SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM'a bağlı İç Hastalıkları, Nefroloji ve Endokrinoloji poliklinik ve/veya servislerine başvuran ADA kriterleri ile DM tanısı almış, sistemde verilerine ulaşılabilen 2000 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kabul etme ve hariç tutma kriterlerini karşılayan tip 2 diyabetik 228 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri;

- Hastanemizde en az 3 yıl süreyle 3-6 aylık aralıklarla düzenli takibe gelmiş olması
- Takiplerinde HbA1c, LDL kolesterol, üre, kreatinin, spot idrar veya 24 saatlik idrar albumin/protein tetkiklerinin istenmiş olması ve sonuçlarının bulunması
- 18 yaşından büyük olması

Çalışmadanhariç tutulmakriterleri;

- Tip 1 DM
- 18 yaş altı olma
- Gebelik
- Kronik karaciğer yetmezliği
- MDRD formülüyle hesaplanan eGFR düzeyinin 30 ml/dk'nın altında olması
- Solid ve/veya hematolojik malignite varlığı
- Glomerulonefrit
- Hemoglobinopatiler ve diğer hemolitik anemiler
- Renal transplantasyon öyküsü
- Renal replasman tedavisi alma
- İmmunsupresif tedavi alma olarak belirlendi.

Başlangıçta diyabetik nefropati olup olmama durumlarına göre hastalar 2 gruba ayrıldı; birinci grup başlangıçta diyabetik nefropatisi olmayan 80 hasta, ikinci grup başlangıçta diyabetik nefropatisi olan 148 hasta ile oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3-5 yıllık takipleri sırasında yıllık üre, kreatinin, spot veya 24 saatlik idrar albumin/protein değerleri; en az 3 aylık aralarla ve yılda en az 2 kez, en fazla 4 kez olmak üzere bakılan HbA1c değerleri kaydedildi. MDRD formülü ile hesaplanan eGFR değerleri yıllık ve HbA1c Mean (HbA1c ortalaması), HbA1c SD (HbA1c standart sapma) ve HbA1c CV (HbA1c varyasyon katsayısı) düzeyleri en az 3 ay arayla yılda 2-4 kez hesaplandı.

eGFR MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) FORMÜLÜ:
eGFR= 186 X ([Serum Kreatinin] -1.154) X ([Yaş] -0.203) X (0.742 kadın ise) X (1.21 siyah ırk ise)

HbA1c CV düzeyleri, HbA1c SD / HbA1c Mean formülü ile hesaplandı. (53)

Çalışmamızda ; HbA1c değişkenliğinin diyabetik nefropati gelişimine ve mevcut nefropatinin ilerlemesine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Diyabetik nefropati gelişimi, üriner albumin atılımı ≥ 30 mg/gün veya üriner protein atılımı ≥ 150mg/gün veya GFR'nin 90 ml/dk'ın altına düşmesi olarak tanımlandı. Diyabetik nefropati ilerlemesi ise GFR düşüşüne göre evrede artma veya bazal GFR'ye göre % 25 azalma olarak tanımlandı.

Böbrek yetmezliği evrelemesi KDIGO (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi) grubunun 2002 yılında yayınladığı kılavuza göre değerlendirildi. (54)

İkinci grubu oluşturan 148 hasta başlangıç durumlarına göre, 45 tanesi Evre 1 KBH, 53 tanesi Evre 2 KBH, 50 tanesi Evre 3 KBH şeklinde tespit edildi.

Tablo-6: KDIGO 2002, kronik böbrek hastalığı sınıflaması (54)

EVRE	AÇIKLAMA	GFR (ml/min/1.73 m2)
1	Normal veya artmış GFR'ye eşlik eden böbrek hasarı	>90
2	Hafif derecede azalmış GFR ve böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede GFR azalması	30-59
4	Ciddi derecede GFR azalması	15-29
5	SDBH	<15

(GFR: Glomerül filtrasyon hızı, SDBH: Son dönem böbrek hastalığı)

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, diyabet süresi dökümante edildi. VKİ, vücut ağırlığı (kg) /boy(m)^2 formülü kullanarak hesaplandı. Sigara kullanımı paket/yıl formülüne göre kaydedildi. Eşlik eden hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından hastanın öyküsü ve ilaç anamnezine başvuruldu. Hipertansiyon ve hiperlipidemi için varlığı ya da yokluğu not edildi. Özellikle albuminüri/proteinüri üzerine negatif etkisi bilinen ilaçlardan ACE–İ ve/veya ARB kullanımı olan hastalar kaydedildi. Kardiyovasküler komplikasyon değerlendirilmesinde hastanın öyküsü ve ilaç anamnezi dikkate alındı. İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve inme öyküsü bulunması not edildi.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında, en az 12 saatlik gece açlığı sonrası alınmış venöz kan örneklerinde enzimatik, kalorimetrik ve kemolüminesan immunoassay yöntemlerle Cobas E cihazında çalışılan biyokimyasal ve hormonal tetkik sonuçları alındı.

Albuminüri ve proteinüri düzeyleri değerlendirilirken spot idrar mikroalbumin/kreatinin (mikroprotein/kreatinin) ve 24 saatlik idrarda albumin/kreatinin (protein/kreatinin) düzeyleri baz alındı. Siemens Nefelometre BN prospec cihazı ile değerlendirildi. HbA1c düzeyleri Japonya'da üretilen Tosoh G-8 HPLC analyzer intraassay CV ile değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t testi ile, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı. Belirleyici faktörler lojistik regresyon analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Birinci gruptaki hastaların yaş ortalaması 57.6 ± 8.4 olup, 29'u (%36.3) erkek ve 51'i (%63.8) kadındı. Toplam takip süresi 3.9 ± 0.8 yıl olup, hastaların 31'i (%38.75) 3 yıl, 25'i (%31.25) 4 yıl, 24'ü (%30) 5 yıl süreyle takip edildi. Vücut kitle indeksi 30.4 ± 4.7 kg/m2, diyabet süresi 13.4 ± 7.6 yıl, sigara paket/yıl öyküsü 13.2 ± 26.2 idi. Ek hastalık olarak; 53'ünde (%66.3) hipertansiyon, 55'inde (%68.8) hiperlipidemi, 13'ünde (%16.3) iskemik kalp hastalığı, 1'inde (%1.3) periferik arter hastalığı mevcuttu. RAS blokörü kullanan 49 (%61.3) hasta vardı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo-7: Birinci gruptaki hastaların genel özellikleri

		Birinci grup (n=80)
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		57,6±8,4 (34-73)
Cinsiyet n (%)	Erkek	29 (36,3)
	Kadın	51 (63,8)
Sigara (paket/yıl) Ort.±SD (Min-Maks)		13,2±26,2 (0-140)
VKİ (kg/m2) Ort.±SD (Min-Maks)		30,4±4,7 (22,4-48)
Diyabet süresi (yıl) Ort.±SD (Min-Maks)		13,4±7,6 (3-47)
HT n (%)		53 (66,3)
Hiperlipidemi n (%)		55 (68,8)
İKH n (%)		13 (16,3)
PAH n (%)		1 (1,3)
SVO n (%)		0 (0,0)
ACE-İ/ARB n (%)		49 (61,3)
Üre (mg/dl) Ort.±SD (Min-Maks)		28,7±7,6 (15-49)
Kreatinin (mg/dl) Ort.±SD (Min-Maks)		0,68±0,12 (0,5-0,91)
Proteinüri (mg/gün) Ort.±SD (Min-Maks)		91,8±28,7 (40,9-148,1)
Albüminüri (mg/gün) Ort.±SD (Min-Maks)		11,1±7,1 (2,44-29,3)
eGFR (ml/dk) Ort.±SD (Min-Maks)		109,3±15,0 (90-171)

Birinci grupta takip sırasında 47 (%58.75) hastada diyabetik nefropati gelişmiştir. Bu hastaların 33'ünde (%41.25) albuminüri ve/veya proteinüri gelişimi ile diyabetik nefropati ortaya çıkmıştır. Bunların 15'inde (%18.75) takibin ikinci yılında, 14'ünde (%17.5) üçüncü yılında, 4'ünde (%5) ise dördüncü yılında

albuminüri ve/veya proteinüri geliştiği saptanmıştır. Hastaların 14'ünde (%17.5) ise albuminüri ve/veya proteinüri olmadan GFR düşüşü ile diyabetik nefropati gelişmiştir. Bu 14 hastanın bazal GFR düzeyleri 101.3 ± 10.2 ml/dk iken, takip sırasında GFR düşüşü ile nefropati geliştiği zamanki GFR düzeyleri 84.7 ± 4.5 ml/dk olarak saptanmıştır.

İkinci gruptaki hastaların yaş ortalaması 62.5 ± 7.5 olup, 57'si (%38.5) erkek ve 91'i (%61.5) kadındı. Toplam takip süresi 4.0± 0.8 yıl olup, hastaların 45'i (%30.4) 3 yıl, 53'ü (%35.8) 4 yıl, 50'si (%33.8) 5 yıl süreyle takip edildi. Vücut kitle indeksi 32.2 ± 7.5 kg/m2, diyabet süresi 16.8 ± 7.4 yıl, sigara paket/yıl öyküsü 8.5 ± 20.3 idi. Ek hastalık olarak; 129'unda (%87.2) hipertansiyon, 90'ında (%60.8) hiperlipidemi, 39'unda (%26.4) iskemik kalp hastalığı, 5'inde (%3.4) periferik arter hastalığı, 5'inde (%3.4) serebrovasküler hastalık mevcuttu. RAS blokörü kullanan 115 (%77.7) hasta vardı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuar parametreleri Tablo-8'de verilmiştir.

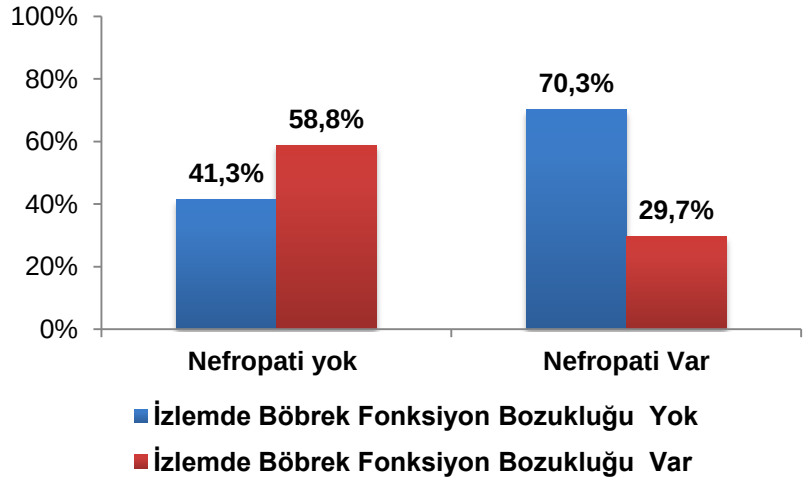
Tablo-8: İkinci gruptaki hastaların genel özellikleri

		İkinci grup (n=148)
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		62,5±7,5 (45-80)
Cinsiyet n (%)	Erkek	57 (38,5)
	Kadın	91 (61,5)
Sigara (paket/yıl) Ort.±SD (Min-Maks)		8,5±20,3 (0-120)
VKİ (kg/m2) Ort.±SD (Min-Maks)		32,2±7,5 (19,9-75)
Diyabet süresi (yıl) Ort.±SD (Min-Maks)		16,8±7,4 (4-43)
HT n (%)		129 (87,2)
Hiperlipidemi n (%)		90 (60,8)
İKH n (%)		39 (26,4)
PAH n (%)		5 (3,4)
SVO n (%)		5 (3,4)
ACE-İ/ARB n (%)		115 (77,7)
Üre (mg/dl) Ort.±SD (Min-Maks)		38,2±14,5 (14-87)
Kreatinin (mg/dl) Ort.±SD (Min-Maks)		0,99±0,33 (0,4-2,17)
Proteinüri (mg/gün) Ort.±SD (Min-Maks)		531,2±988,0 (6,5-5822)
Albüminüri (mg/gün) Ort.±SD (Min-Maks)		283,1±731,3 (4,1-4907,4)
eGFR (ml/dk) Ort.±SD (Min-Maks)		78,1±29,2 (30-184)

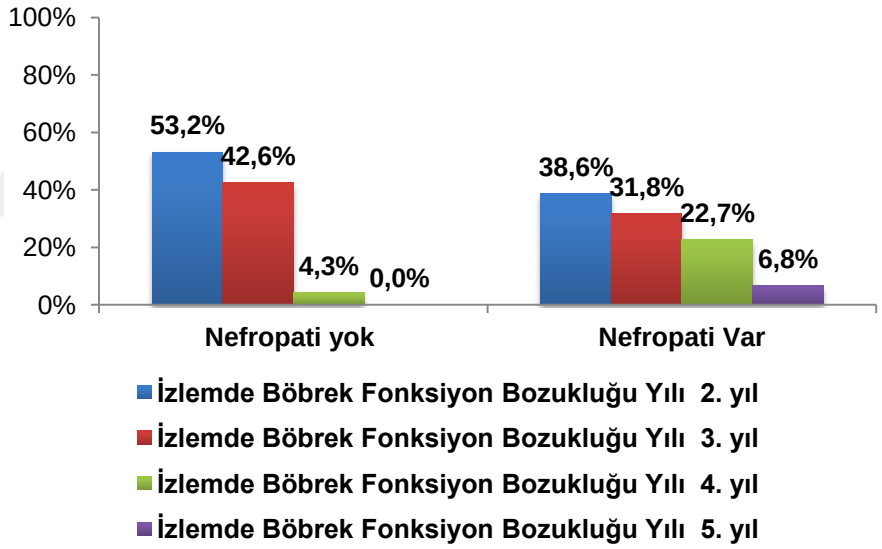
İkinci gruptaki hastaların başlangıçta 45'i (%30.4) Evre 1 KBH, 53'ü (%35.8) Evre 2 KBH, 50'si (%33.8) Evre 3 KBH idi. İkinci grupta takip sırasında 44 (%29.7) hastada diyabetik nefropati ilerlemesi olmuştur. Bu hastaların başlangıçta 98'sinde (%66.2) albuminüri ve/veya proteinüri olduğu gösterilmiştir. 27'sinde (%18.2) albuminüri ve/veya proteinüri takip sürecinde hiç gelişmezken; 14'ünde (%9.5) ikinci yılda, 3'ünde (%2) üçüncü yılda, 5'inde (%3.4) dördüncü yılda, 1'inde (%0.7) beşinci yılda albuminüri ve/veya proteinüri geliştiği saptanmıştır. Hastaların genel özellikleri Tablo 7-8-9 ve Şekil 2-3'te özetlenmiştir.

Tablo-9: Her iki grup için takip süreleri, HbA1c ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı ile ilgili veriler

		Birinci grup (n=80)	**İkinci grup (n=148)**
İzlemde Böbrek Fonksiyon Bozukluğu n (%)	Yok	33 (41,3)	104 (70,3)
	Var	47 (58,8)	44 (29,7)
İzlemde Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Yılı n (%)	2. yıl	25 (53,2)	17 (38,6)
	3. yıl	20 (42,6)	14 (31,8)
	4. yıl	2 (4,3)	10 (22,7)
	5. yıl	0 (0,0)	3 (6,8)
HbA1C Ölçüm Sayısı Ort.±SD (Min-Maks)		7,2±2,4 (4-15)	8,3±2,6 (4-15)
HbA1C Ortalama Ort.±SD (Min-Maks)		9,12±2,05 (5,56-15,6)	9,06±1,77 (5,8-14,29)
HbA1C SD Ort.±SD (Min-Maks)		1,21±0,91 (0,1-4,3)	1,10±0,67 (0,19-4,33)
HbA1C CV Ort.±SD (Min-Maks)		0,13±0,09 (0,01-0,48)	0,12±0,07 (0,03-0,41)
Adj- HbA1C SD Ort.±SD (Min-Maks)		1,11±0,82 (0,09-3,73)	1,03±0,62 (0,18-3,87)



Şekil-2: Birinci grup için nefropati gelişimi, ikinci grup için nefropati ilerlemesi oranları



Şekil-3: Nefropati gelişimi veya ilerlemesinin yıllara göre dağılımı

Birinci gruptaki hastaların takibinde nefropati gelişen hastaların hipertansiyon oranı, albüminüri, HbA1cSD, HbA1cMean, HbA1c CV ortalamaları nefropati gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. (p=0,001 p=0,022 p=0,019 p=0,034). Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde birinci gruptaki hastaların takibinde hipertansiyon oranı, HbA1cSD, HbA1cMean, HbA1c CV

ortalamaları nefropati gelişimi için risk faktörü olarak saptandı. (p=0,001 p= 0,025 p=0,043 p=0,046)

İkinci gruptaki hastaların takibinde nefropati ilerlemesi olan hastaların erkek cinsiyet, sigara içme oranı, sigara paket/yıl ortalaması, proteinüri, albüminüri ortalamaları nefropati ilerlemesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. (p=0,009 p=0,012 p=0,010 p=0,001 p=0,006) Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ikinci gruptaki hastaların takibinde erkek cinsiyet, sigara içme oranı, proteinüri, albuminüri, HbA1C Mean_IQR (>10,31) düzeyleri nefropati ilerlemesi için risk faktörü olarak saptandı. (p=0,010 p= 0,015 p=0,017 p=0,029 p=0,045)

Tablo-10: Birinci gruptaki hastaların izlem verileri

		Birinci grup		
		İzlemde Nefropati Gelişimi		
		Yok	Var	p
Yaş		55,8±9,4 (34-72)	58,9±7,5 (46-73)	0,118
Cinsiyet	**Erkek**	16 (48,5)	13 (27,7)	0,056
	Kadın	17 (51,5)	34 (72,3)	
Sigara içme		11 (44,0)	12 (36,4)	0,556
Sigara (paket/yıl)		8,5±13,1 (0-40)	16,7±32,7 (0-140)	0,950
VKİ (kg/m2)		29,6±3,3 (24-38)	30,9±5,6 (22-48)	0,276
Diyabet Süresi (yıl)		13,1±8,5 (3-47)	13,5±7,0 (3-33)	0,553
HT		15 (45,5)	38 (80,9)	0,001
Hiperlipidemi		21 (63,6)	34 (72,3)	0,408
İKH		4 (12,1)	9 (19,1)	0,402
PAH		0 (0,0)	1 (2,1)	1,000
SVO		-	-	
ACE-İ ARB		17 (51,5)	32 (68,1)	0,134
Üre (mg/dl)		26,9±6,3 (16-44)	30,0±8,1 (15-49)	0,117
Kreatinin (mg/dl)		0,71±0,11 (0,54-0,90)	0,67±0,12 (0,50-0,91)	0,118
Proteinüri (mg/gün)		84,0±26,7 (47,6-138,3)	96,0±29,5 (40,9-148,1)	0,268
Albuminüri (mg/gün)		9,4±7,0 (2-29)	12,3±7,1 (3-29)	0,022
eGFR (ml/dk)		109,7±16,2 (93-171)	109,0±14,2 (90-145)	0,844
HbA1cSD		0,92±0,66 (0,15-2,94)	1,41±1,02 (0,10-4,30)	0,019
HbA1cSD_IQR **<0,5925**		13 (39,4)	11 (23,4)	0,153
	0,5925-0,9660	7 (21,2)	6 (12,8)	
	0,9660-1,4943	7 (21,2)	12 (25,5)	
	>1,4943	6 (18,2)	18 (38,3)	
HbA1cMean		8,56±2,05 (5,73-15,60)	9,52±1,98 (5,56-13,93)	0,038
HbA1cMean_IQR **<7,6355**		13 (39,4)	8 (17,0)	0,053
	7,6355-8,9085	10 (30,3)	11 (23,4)	
	8,9085-10,3123	5 (15,2)	12 (25,5)	
	>10,3123	5 (15,2)	16 (34,0)	
HbA1c CV		0,10±0,06 (0,03-0,34)	0,15±0,10 (0,01-0,48)	0,034
HbA1c CV_IQR **<0,0713**		11 (33,3)	10 (21,3)	0,239
	0,0713-0,1080	10 (30,3)	9 (19,1)	
	0,1080-0,1510	6 (18,2)	13 (27,7)	
	>0,1510	6 (18,2)	15 (31,9)	

Tablo-11: İkinci gruptaki hastaların izlem verileri

		İkinci grup		
		İzlemde Nefropati ilerlemesi		
		Yok	Var	p
Yaş		62,6±7,9 (45-80)	62,1±6,2 (49-74)	0,819
Cinsiyet	**Erkek**	33 (31,7)	24 (54,5)	0,009
	Kadın	71 (68,3)	20 (45,5)	
Sigara içme		10 (16,9)	10 (43,5)	0,012
Sigara (paket/yıl)		6,0±19,8 (0-120)	14,9±20,5 (0-56)	0,010
VKİ (kg/m2)		31,4±6,2 (20-52)	34,1±9,7 (21-75)	0,127
Diyabet Süresi (yıl)		17,0±7,6 (5-43)	16,3±7,1 (4-35)	0,663
HT		90 (86,5)	39 (88,6)	0,727
Hiperlipidemi		63 (60,6)	27 (61,4)	0,929
İKH		27 (26,0)	12 (27,3)	0,869
PAH		4 (3,8)	1 (2,3)	1,000
SVO		3 (2,9)	2 (4,5)	0,634
ACE-İ ARB		84 (80,8)	31 (70,5)	0,168
Üre (mg/dl)		37,7±14,3 (14-87)	39,2±15,0 (21-79)	0,680
Kreatinin (mg/dl)		0,98±0,32 (0,40-1,89)	1,01±0,37 (0,50-2,17)	0,988
Proteinüri (mg/gün)		288,7±319,8 (11,6-1382,4)	1115,3±1637,2 (6,5-5822)	0,001
Albuminüri (mg/gün)		156,2±322,4 (4-2.4)	659,2±1.291,2 (9-4.9)	0,006
eGFR (ml/dk)		77,6±30,4 (34-184)	79,2±26,2 (30-137)	0,762
HbA1cSD		1,04±0,60 (0,19-3,02)	1,25±0,80 (0,34-4,33)	0,162
HbA1cSD_IQR	**<0,5925**	27 (26,0)	6 (13,6)	0,399
	0,5925-0,9660	30 (28,8)	14 (31,8)	
	0,9660-1,4943	26 (25,0)	12 (27,3)	
	>1,4943	21 (20,2)	12 (27,3)	
HbA1cMean		8,88±1,80 (5,80-14,29)	9,50±1,64 (6,72-13,48)	0,051
HbA1cMean_IQR	**<7,6355**	29 (27,9)	7 (15,9)	0,186
	7,6355-8,9085	27 (26,0)	9 (20,5)	
	8,9085-10,3123	27 (26,0)	13 (29,5)	
	>10,3123	21 (20,2)	15 (34,1)	
HbA1c CV		0,12±0,06 (0,03-0,32)	0,13±0,08 (0,04-0,41)	0,340
HbA1c CV_IQR	**<0,0713**	27 (26,0)	10 (22,7)	0,919
	0,0713-0,1080	27 (26,0)	11 (25,0)	
	0,1080-0,1510	27 (26,0)	11 (25,0)	
	>0,1510	23 (22,1)	12 (27,3)	

Tablo-12: Tek değişkenli lojistik regresyon analizi

	BİRİNCİ GRUP				İKİNCİ GRUP			
	p	OR	%95 CI (Min-Maks)		p	OR	%95 CI (Min-Maks)	
Yaş	0,100	1,048	0,991	1,107	0,667	0,990	0,944	1,038
Cinsiyet	0,059	2,462	0,966	6,271	0,010	0,387	0,188	0,798
Sigara (paket/yıl)	0,262	1,015	0,989	1,041	0,100	1,020	0,996	1,044
Sigara içme	0,557	0,727	0,252	2,102	0,015	3,769	1,295	10,975
VKİ (kg/m2)	0,287	1,066	0,948	1,200	0,087	1,048	0,993	1,106
Diyabet Süresi (yıl)	0,798	1,008	0,950	1,069	0,576	0,985	0,936	1,037
HT	0,001	5,067	1,866	13,755	0,728	1,213	0,409	3,602
Hiperlipidemi	0,409	1,495	0,575	3,883	0,929	1,034	0,502	2,130
İKH	0,405	1,717	0,481	6,133	0,869	1,069	0,483	2,369
PAH	1,000				0,632	0,581	0,063	5,355
SVO					0,612	1,603	0,258	9,944
ACE-İ ARB	0,137	2,008	0,802	5,027	0,171	0,568	0,252	1,277
Üre (mg/dl)	0,094	1,060	0,990	1,134	0,594	1,007	0,982	1,032
Kreatinin (mg/dl)	0,151	0,058	0,001	2,819	0,609	1,313	0,462	3,737
Proteinüri (mg/gün)	0,262	1,016	0,988	1,045	0,017	1,002	1,000	1,003
Albüminüri (mg/gün)	0,089	1,067	0,990	1,149	0,029	1,001	1,000	1,002
eGFR (ml/dk)	0,842	0,997	0,968	1,027	0,761	1,002	0,990	1,014
HbA1cSD	0,025	2,059	1,096	3,869	0,085	1,573	0,940	2,631
HbA1cSD_IQR	0,166				0,414			

(ref:<0,5925)								
0,5925-0,9660	0,985	1,013	0,262	3,924	0,182	2,100	0,707	6,237
0,9660-1,4943	0,261	2,026	0,592	6,933	0,200	2,077	0,679	6,354
>1,4643	0,043	3,545	1,042	12,058	0,103	2,571	0,827	7,991
HbA1cMean	0,043	1,287	1,008	1,644	0,054	1,219	0,997	1,490
HbA1cMean_IQR (ref:<0,76355)	0,064				0,197			
7,6355-8,9085	0,354	1,788	0,523	6,106	0,572	1,381	0,451	4,225
8,9085-10,3123	0,051	3,900	0,996	15,276	0,201	1,995	0,693	5,745
>10,3123	0,016	5,200	1,367	19,774	0,045	2,959	1,027	8,528
HbA1cCV	0,046	1,067	1,001	1,138	0,183	1,035	0,984	1,089
HbA1cCV_IQR (ref:<0,0713)	0,248				0,919			
0,0713-0,1080	0,987	0,990	0,286	3,430	0,853	1,100	0,401	3,017
0,1080-0,1510	0,188	2,383	0,655	8,675	0,853	1,100	0,401	3,017
>0,1510	0,120	2,750	0,767	9,857	0,505	1,409	0,515	3,855

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde başlangıçta birinci gruptaki hastaların takibinde Forward metoduyla değerlendirilen HbA1c SD ortalaması nefropati gelişimi için risk faktörü olarak saptandı. (p=0,025)

Tablo-13: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

			p	OR	95,0% C.I.	
BİRİNCİ GRUP	**Enter Metot**	DİYABET SÜRESİ (yıl)	0,601	0,982	0,917	1,051
		ACEİ-ARB	0,065	2,687	0,939	7,690
		HbA1cMean	0,212	1,395	0,827	2,355
		HbA1cSD	0,597	0,311	0,004	23,578
		HbA1cCV	0,412	1,184	0,791	1,771
	Backward Metot	ACEİ-ARB	0,079	2,437	0,903	6,573
		HbA1cMean	0,102	1,228	0,960	1,571
		HbA1cCV	0,070	1,063	0,995	1,135
	Forward Metot	HbA1cSD	**0,025**	2,059	1,096	3,869
İKİNCİ GRUP	**Enter Metot**	DİYABET SÜRESİ (yıl)	0,758	0,992	0,941	1,045
		ACEİ-ARB	0,656	0,814	0,329	2,015
		HbA1cMean	0,796	1,065	0,660	1,718
		HbA1cSD	0,637	2,601	0,049	137,015
		HbA1cCV	0,692	0,925	0,629	1,361

TARTIŞMA

HbA1c değişkenliğinin renal progresyona olan etkisinin değerlendirildiği çalışmamızda, başlangıçta nefropati olmayan birinci grubumuzda HbA1c değişkenliğinin diyabetik nefropati gelişimine etkisi olduğu görülmüştür. Başlangıçta nefropati olan ikinci grubumuzda ise HbA1c değişkenliğinin diyabetik nefropati ilerlemesine etkisi saptanmamıştır.

Glisemik kontrolün değişkenliği, hem glukoz değişkenliğini hem de HbA1c değişkenliğini içermektedir. Glukoz değişkenliği gün içinde veya günler arası gibi kısa süreli glisemik dalgalanmayı gösterirken, HbA1C değişkenliği ise birkaç hafta veya ay süren uzun süreli glisemik dalgalanmayı ifade etmektedir. (55)

Diyabetik hastaların yaklaşık %20-40'ında diyabetik nefropati gelişimi olur. (56) Diyabetik nefropatinin klasik tanımı, artan kan basıncına eşlik eden artmış idrar albumin atılımı, sonrasında glomerüler filtrasyonda azalma ve sonunda son dönem böbrek yetmezliğinin gelişmesidir. (57) Albuminüri, diyabetik nefropatinin erken belirteci olarak kabul edilmektedir. Fakat hastalarda albuminüri saptandığında, öncesinde belirgin bir glomerüler hasar gelişmiş olmaktadır. Bununla birlikte böbrek fonksiyon azalması ile albuminüri her zaman için korelasyon göstermeyebilir.

HbA1C değişkenliği, oksidatif stresi tetiklemektedir. Bu da poliol yolağı boyunca akım artışı, son glikasyon ürün prekürsörlerinin aşırı üretimi, protein kinaz C izoformlarının aşırı aktivasyonu ve heksozamin yolunun aktivite artışı olmak üzere dört ana moleküler yoldan doku ve hücre hasarına neden olmaktadır. (58,59) HbA1c değişkenliğinin diyabetik komplikasyonlara katıldığı bir başka önemli mekanizma da, kısa süreli glisemik değişkenliğin etkisinden farklılık gösteren hücresel metabolik hafızadır. (55) Glisemik değişkenliğe uzun süreli maruziyet, DNA hasarına sebep olan hücresel belirteçlerin ve tümör supresor transkripsiyon faktörü p53'ün hiperaktivasyonunu içeren zararlı bir durum oluşturarak, sürekli hiperglisemi maruziyetine göre daha büyük bir metabolik hafıza etkisine neden olmaktadır. (60)

Glisemik değişkenlik, glisemik kontrolün bir ölçüsü olarak diyabet komplikasyonlarının güvenilir bir belirleyicisi olabilir. Tip 1 DM'de HbA1c

değişkenliğinin, diyabetik komplikasyon gelişimi için HbA1c seviyelerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. (38,44) Tip 2 DM tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek ve düşük HbA1c düzeylerinin mortalite ile ilişki olduğu gösterilmiştir. (60,61,62) HbA1c değişkenliği mikroalbuminüri gelişimi, nefropati ilerlemesi ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. (44,55,63,64,65)

Gorst ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada HbA1c değişkenliği, HbA1c düzeylerinden bağımsız olarak mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite ile pozitif ilişkili saptanmıştır. (55) Penno ve ark. yaptığı RIACE (Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Olaylar) çok merkezli İtalyan çalışmasında HbA1c değişkenliğinin, HbA1c ortalamasından bağımsız olarak veya HbA1c ortalaması yerine, albuminüri ve kronik böbrek hastalığı fenotipini etkilediğini kanıtlamıştır. (66) Yun ve ark. yapmış olduğu çalışmada HbA1c değişkenliği ve Trigliserid/ HDL kolesterol oranı; üriner albumin atılımı ve eGFR ile anlamlı derecede ilişkili olarak saptanmış ve diyabetik nefropati ilerlemesi için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir. (67) Dorajoo ve ark. yapmış olduğu çalışmada diyabetik nefropati gelişimi için prediktif değeri olan parametreler bazal ACR düzeyi, hipertansiyon varlığı, ortalama HbA1c değerleri ve HbA1c değişkenliği olarak belirtilmiştir. (68)

Low ve ark. yapmış olduğu çalışmada başlangıçta diyabetik nefropatisi olmayan normoalbuminürik tip 2 diyabetik hastaların takibi sırasında diyabetik nefropati gelişenlerin %75'inde GFR düşüşü olsun ya da olmasın albuminüri gelişimi olduğu gösterilmiştir. Hastaların %25'inde ise albuminüri gelişimi olmadan GFR düşüşü ile diyabetik nefropati ortaya çıkmıştır. (69)

Bizim çalışmamızda da birinci grubun takibi sırasında nefropati gelişen hastaların hipertansiyon oranı, albüminüri, HbA1cSD, HbA1cMean, HbA1c CV düzeyleri nefropati gelişmeyen hastalara gore istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Birinci gruptaki hastaların %58.8'inde nefropati ortaya çıkmıştır. Bunların %41.3'ü albuminüri ve/veya proteinüri gelişimi ile kendini gösterirken, %17.5'u albuminüri ve/veya proteinüri gelişimi olmadan GFR düşüşü ile olmuştur. Yani nefropati oluşan hastaların yaklaşık %70'inde diyabetik nefropatinin klasik tanımına uygun olarak öncelikle albuminüri ve/veya proteinüri gelişirken, yaklaşık

%30'unda albuminüri ve/veya proteinüri gelişimi olmadan GFR düşüşü ile seyreden diyabetik nefropati gelişmiştir. Klasik tanıma uymayan bu son renal progresyon paterni ADA 2018'de bahsedilen diyabetik nefropati takibinde ACR ölçümü dışında serum kreatinin düzeyi ölçüm ve takip önerilerinin temelini oluşturur. (70)

Çalışmamızda ikinci gruptaki hastaların takibinde nefropati ilerlemesi olan hastaların erkek cinsiyet, sigara içme oranı, sigara paket/yıl ortalaması, proteinüri, albüminüri düzeyleri nefropati ilerlemesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Diyabetik nefropati gelişimi ve ilerlemesinde cinsiyet farkı mevcuttur. Erkek cinsiyet, GFR düşüşü için bağımsız bir risk faktörüdür. (71) Tip 1 DM'li kadınlarda mikroalbüminüri daha yavaş gelişmektedir. Ciddi nefropati de erkeklere oranla daha az sıklıkla görülmektedir. (72) Tip 1 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada diyabetik nefropati gelişimi açısından cinsiyetler arasındaki en büyük fark diyabetin başlangıç yaşı olarak belirtilmiştir. Erkeklerde proteinüri ve SDBH riski, diyabet başlangıç yaşı 15 ve üstü olan kadınlara göre iki kat fazla bulunmuştur. (73) Adolesan dönemi ve sonrasında salgılanan cinsiyet hormon farklılığının bu durumda etkisi olduğu düşünülmektedir. E2 (17β-östradiol) kadınlarda, testosteron erkeklerde potent cinsiyet hormonudur. Böbrek hastalığına yatkınlıktaki cinsiyet farklılıklarını açıklayan hakim hipotez, nefropati gelişimi açısından E2'nin iyi ve testosteronun kötü olmasıdır. İnsanlarda yapılan çalışmalar, hayvan modelleri ve böbrek hücre kültürü çalışmaları bu hipotezi desteklemek için kanıt sağlamıştır. (74,75,76)

Hauteclocque ve ark. yapmış olduğu çalışmada erkek hastalarda diyabetik nefropatinin daha hızlı geliştiğini ve erkek hastaların daha sık diyaliz tedavisi aldığını göstermiştir. (77) Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ikinci grubun takibinde erkek cinsiyet nefropati ilerlemesi için risk faktörü olarak bulunmuştur.

Kronik sigara içimi yoluyla nikotin maruziyeti, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını hızlandıran nedenlerden biri olarak gösterilmiştir. (78) Nikotin maruziyeti, diyabetik bireylerde oksidatif stres ve hiperlipidemiyi arttırarak mikrovasküler komplikasyon gelişme riskini arttırmaktadır. (79) Kontrolsüz diyabet ve sigara içimi ile artan oksidatif stres, vasküler endotel hücre disfonksiyonuna yol

açmaktadır. Hem hiperglisemi hem de nikotin maruziyeti nitrik oksit sentezini inhibe edip, prosklerotik ve profibrojenik bir sitokin olan TGF-β (dönüştürücü büyüme faktörü-Beta) ekspresyonunu arttırarak diyabetik nefropati patogenezinde rol oynamaktadır. (80,81) Yapılan bir meta-analizde sigara içmeye devam eden hastalarla daha önce hiç sigara içmemiş hastalar karşılaştırıldığında, hem tip 1, hem de tip 2 diyabetiklerde sigara içen hastalarda içmeyenlere göre diyabetik nefropati görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. (82) Sawicki ve ark. yaptığı çalışmada sigara paket yılı diyabetik nefropati ilerlemesi için bağımsız öngördürücü faktör olarak değerlendirilmiştir. (83)

Çalışmamızda birinci grupta sigara içimi ve sigara paket/yıl ortalaması diyabetik nefropati gelişimine etkisiz bulunmuştur. İkinci grupta ise sigara içimi ve sigara paket/yıl ortalaması diyabetik nefropati ilerlemesinde etkili olarak değerlendirilmiştir.

Proteinürinin (albuminüri) diyabetik nefropati ilerlemesini hızlandırdığı ve SDBH gelişimine etki ettiği fikrini destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu etkiyi tubuler kemokin ekspresyon artışı ve kompleman aktivasyonunu sağlayarak interstisyumda inflamatuvar hücre artışı ve sürekli devam eden fibrogenez mekanizması ile göstermektedir. (84) Diyabetik hastalarda proksimal tübül hücrelerinde artmış MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1) ekspresyonu ve NF-κB (nükleer faktör kappa B) aktivitesi olduğu belirtilmiştir. (85)Yapılan prospektif bir çalışmada, KBH tetkiki için böbrek biyopsisi yapılan hastalarda proteinüri ve MCP-1 aracılı interstisyel hasar arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. (86) Artmış proteinüri tubuler hücre apoptozuna sebep olmaktadır. Glomerül kılcal damar duvarı boyunca plazma proteinlerinin anormal geçişi, podosit hasarı ve glomerulosklerozа ilerlemeden sorumlu bir faktördür. Bununla beraber mevcut veriler proksimal tubuler hücre aktivasyonu ile birlikte interstisyel iltihap ve fibrozisin nefropati ilerlemesi üzerine olan önemini vurgulamaktadır. (87)

Albuminüri, diyabetik nefropati gelişimi ve ilerlemesi için erken bir belirteç olarak karakterize edilir. Proteinüri ise ilerleyici böbrek hastalığında evrensel bir bulgudur ve diyabetik nefropatinin şiddetini ve ilerlemesini gösteren bir ölçü olarak görülmektedir. (88) Bizim çalışmamızda üstteki çalışmayı destekler şekilde birinci

grupta nefropati gelişen hastalarda albuminüri düzeyleri, ikinci grupta nefropati ilerlemesi olan hastalarda albuminüri ve proteinüri düzeyleri nefropati gelişimi veya ilerlemesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Birinci grupta takip sırasında nefropati gelişimi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında albuminüri düzeyinde anlamlı farklılık varken, proteinüri düzeyinde anlamlı derecede farklılık bulunmaması erken hastalık dönemi ile ilişkilendirilebilir. Birinci gruptaki hastaların takibi daha uzun süre yapılabilseydi proteinüri açısından da anlamlı bir farklılık izlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Albuminüri ve/veya proteinüri kategorilerinde değişiklikler iki yönlü olabileceği için albuminüri ve/veya proteinüri değerlerindeki gerileme de çalışmamızda not edilmiştir. Bu gerileme durumu erken evre böbrek yetmezliğinde böbrek hastalığının geri dönüş potansiyeli ve/veya giderek artan RAS blokörü kullanımıyla ilişkili olabilir. (89,90)

Çalışmamızda ikinci grubun takibinde HbA1c SD ve HbA1c CV düzeylerinin nefropati ilerlemesine etkisi saptanmadı. HbA1c Mean düzeyleri ise nefropati ilerlemesi olan hastalarda nefropati ilerlemesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı yüksekti. Low ve ark. yaptığı çalışmada başlangıçta nefropatisi olan hastaların takibinde HbA1c Mean, HbA1c SD ve HbA1c CV yüksekliği renal progresyonda etkili bulunmuştur. (69) İki çalışma arasındaki farklılığın sebebi bizim çalışmamızda GFR 30-60 ml/dk olan 50 tane hastanın bulunması olabilir. Low ve ark. GFR<60 ml/dk olmasını renal progresyon olarak kabul ederken; biz çalışmamızda KBH evresinde ilerleme olmasını renal progresyon olarak kabul ettik. Yani başlangıçta evre 3 KBH olan bu 50 hasta için nefropati ilerlemesi GFR<30 ml/dk olması olarak belirlendi. Metod farklılığının sonuçları etkilemiş olması bir ihtimaldir.

ACE inhibitörü veya Aniyotensin reseptör blokörü (RAS blokörü) kullanımı, diyabetik hastalarda tek başına kan basıncı kontrolünden bağımsız ve daha etkili bir şekilde böbrek fonksiyonlarını korumaktadır. Örnek verecek olursak kaptopril ve irbesartan ile ilgili yapılan çalışmalarda bu etki gösterilmiştir. (91,92) Anjiyotensin II, hem afferent arteriollerde hem de efferent arteriollerde vazokonstriksiyona sebep

olmaktadır. Ayrıca Anjiyotensin II, MCP-1 ve TGF-β salınımını indüklemektedir. MCP-1, monosit göçünü ve makrofaj farklılaşmasını uyarmakta, hücre dışı matriks üretimini ve tubulointerstisyel fibrozisi arttırmaktadır. Bu da kronik böbrek hasarına sebep olmaktadır. RAS blokörü kullanımı, kan basıncı kontrolü sağlamakta, Anjiyotensin II'yi farmakolojik olarak indirgeyerek MCP-1 ve TGF-β salınımını azaltmaktadır. Efferent arteriolde vazodilatasyonu sağlayarak filtrasyon fraksiyonunu azaltmakta ve mikroalbuminüri gelişimini önlemektedir. Bu şekilde diyabetik nefropatide yararlı etkilerini gösterebilmektedir. (93,94) RAS blokörü kullanımı, bizim çalışmamızda Tablo-13'te görüldüğü üzere nefropati gelişimine istatistiksel olarak sınırlı düzeyde etkili saptansa da, klinik önemi yüksek olduğu için değerlendirmeye alınmıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, birinci grupta Forward metoduyla değerlendirilen HbA1c SD ortalaması nefropati gelişimi için risk faktörü olarak saptandı. Enter ve Backward metodlarıyla değerlendirilen RAS blokörü kullanımı ve Backward metoduyla değerlendirilen HbA1c CV ortalaması nefropati gelişimi için risk faktörü olarak sınırda anlamlı saptandı. HbA1c SD ve HbA1c CV ile ilgili sonuçlar Tablo-10'da bahsedilen bulguları destekler özelliktedir.

Çalışmamızın güçlü yanları; görece uzun süreli hasta takibi yapılmış olması, oldukça kapsamlı sonuçlar ve zengin verilerin varlığı, başlangıçta diyabetik nefropati olan ve diyabetik nefropati olmayan iki ayrı alt kohortun analiz edilmiş olmasıdır.

Çalışmamızda bunun yanında bazı kısıtlamalar mevcut. KDIGO 2012 kılavuzuna göre KBH, en az 3 ay süreyle GFR< 60 ml/dk olması veya ACR >30 mg/g düzeyinde saptanması olarak tanımlanmıştır. (95) Bizim çalışmaya aldığımız hastalarda albuminüri ve/veya proteinüri ve GFR değerlerinin en az 3 aydan beri devam edip etmediğini gösteremedik. Bu sebeple çalışmamızda nefropati gelişimi ya da nefropati ilerlemesi olduğundan daha fazla saptanmış olabilir.

MDRD denklemi ile GFR tahmini sırasında olabilecek ölçüm hataları göz önünde bulundurulmuştur. MDRD denklemi KBH tarama ve takibinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen; normal veya normale yakın böbrek fonksiyonu olan hastalarda eGFR'yi mevcut böbrek fonksiyonuna göre daha düşük gösterdiği

bildirilmiştir. (96) Yapılan bir çalışmada GFR tahmini için GFR<60 ml/dk olan diyabetik bireylerde MDRD'nin CKD-EPI'ye göre benzer ya da daha iyi olduğu gösterilmiştir. (97) MDRD denklemi ile renal progresyonun değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur. (98,99).

Çalışmamızın tek merkezli ve üçüncü basamak hizmet veren bir hastanede yapılmış olması diğer bir kısıtlamadır. Birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinde takip edilen komorbiditesi daha az, tedavi yanıtı ve uyumu daha yüksek olan hastalar hastanemize daha az başvuru yapmaktadır. Bu durumun bulgularımızın genellenebilirliğini etkileme derecesi net bilinmemektedir. Bu nedenle değerlendirme yapılırken bağımsız birincil kohortlarda, özellikle de birinci basamak sağlık merkezlerinde yapılacak benzer çalışmalar önem arz etmektedir.

SONUÇ

Yaptığımız çalışma diyabetik nefropatisi olmayan hastalarda albuminüri gelişimi ve/veya GFR düşüşünü öngörmede HbA1c CV'nin etkisini göstermiştir. HbA1c değişkenliği, diyabetik nefropati gelişimi için daha önce risk faktörü olarak tanımlanan ortalama HbA1c düzeyleri, idrar albumin atılımı ve hipertansiyon varlığı gibi bir risk faktörüdür. HbA1c değişkenliğinin, diyabetik nefropati gelişme riskinin erken belirlenmesinde ve nefropati gelişimi için erken dönemde koruyucu önlemlerin alınmasına imkan sağlaması açısından yeni bir belirteç olarak kabul edilebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition. 2013. http://www.idf.org/diabetesatlas.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-1556.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-180.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2014;37:14-80.
5. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Radwell VW. Harper's Biochemistry(21.th ed.)London: Long Medical Book. 1988; 55-83.
6. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. (Çev. Eds.). Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul. 1997; 100-210.
7. Bithell CT, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, Lee GR. The Abnormal Hemoglobins. Wintrobe's Clinical Hematology. 1993; 43-45.
8. McDonalt MS, Snapiro R, Bleichman M, Bunn HF. Glycosylated minor components of human adult hemoglobin. J Biol Chem. 1978;253:2327-2332.
9. Allen DW, Schroeder WA, Balog J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobins. Am J Hematol. 1994;46:245.
10. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. Biochem Biophys Res Commun. 1975; 67:103.
11. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med. 2002;40:78-89.
12. Garlick RL, Mazer JS, Higgins PJ, Bunn HF. Characterization of glycosylated hemoglobins. Revelance to monitoring of diabetic control and analysis of other proteins. J Clin Invest. 1983;71:1062.
13. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. Clin Chem. 2008; 54(2):240-248.
14. Sacks DB, Path FRC. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.2006; 837-901.
15. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins: Its role in diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, editors. Joslin' s Diabetes Mellitus, 13th edition. 1994; 136-145.
16. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. N Engl J Med. 1984; 310-341.
17. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1327-1334.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2013;36:67-74.
19. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. Diabet Med. 2007; 24:333.
20. DCCT research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. NEJM. 1993;977.

21. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulfonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352:837-853.
22. Miyazaki M, Kubo M, Kiyohara Y, Okubo K, Nakamura H, Fujisawa K, Hata Y, Tokunaga S, Iida M, Nose Y, Ishibashi T. Comparison of diagnostic methods for diabetes mellitus based on prevalence of retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. Diabetologia. 2004; 47:1411.
23. Massin P, Lange C, Tichet J, Vol S, Erginay A, Cailleau M, Eschwege E. Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels as predictors of retinopathy at 10 years: the French DESIR study. Arch Ophthalmol. 2011; 129:188.
24. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med. 2010;362:800.
25. Gram-Hansen P, Mourits-Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and acute hemolytic anemia. Ugeskr-Laeger. 1990; 152(7):477-479.
26. Nakao T, Matsumoto H, Okada T, Han M, Hidaka H, Yoshino M, Shino T, Yamada C, Nagaoka Y. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Intern Med. 1998;37:826-830.
27. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. Clin Chem. 2001;47:153-163.
28. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem. 2002;48:436-472.
29. Nathan DM, Francis TB, Palmer JL. Effects of aspirin on determination of glycosylated hemoglobin. Clin Chem. 1983;29:466-469.
30. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values.Diabetes Care. 2008; 31:1473-85.
31. Kirk JK, Bell RA, Bertoni AG, Arcury TA, Quandt SA, Goff Jr DC, Narayan KMV. Ethnic disparities: control of glycemia, blood pressure and LDL cholesterol among US adults with type 2 diabetes. Annals of Pharmacotherapy 2005;39(9):1489–501.
32. Nuttall FQ. Effect of age on the percentage of hemoglobin A1c and the percentage of total glycohemoglobin in non -diabetic persons. J Lab Clin Med 1999;134: 451-453.
33. Hashimoto Y, Futamura A, İkushima M. Effect of aging on HbA1c in a working male Japanese population. Diabetes Care 1995;18:1337-1349.
34. The Diabetes Control and Complications TrialResearch Group. The relationship of glycemicexposure (HbA1c) to the risk of developmentand progression of retinopathy in the DiabetesControl and Complications Trial. Diabetes 1995;44:968–983.
35. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability:a hemoglobin A1c-independent risk factor fordiabetic complications. JAMA 2006;295:1707–1708.
36. Cavalot F. Do data in the literature indicatethat glycaemic variability is a clinical problemGlycaemic variability and vascular complicationsof diabetes. Diabetes Obes Metab 2013;15(Suppl. 2):3–8.
37. Cheng D, Fei Y, Liu Y, et al. HbA1C variabilityand the risk of renal status progression indiabetesmellitus: a meta-analysis. PLoS One 2014;9:e115509.
38. Waden J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D,Saraheimo M, Groop PH; Finnish Diabetic NephropathyStudy Group. A1C variability predictsincident cardiovascular events,microalbuminuria,and overt diabetic nephropathy in patientswith type 1 diabetes. Diabetes 2009;58:2649–2655.
39. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. Diabetes Care 2006; 29:1486–1490.
40. Ly J., Marticorena R. & Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2004;44:715–719.

41. Uzu T, Hatta T, Deji N, Izumiya T, Ueda H, Miyazawa I, et al. Target for glycemic control in type 2 diabetic patients on hemodialysis: Effects of anemia and erythropoietin injection on hemoglobin a(1c). Ther Apher Dial 2009;13:89–94.
42. Menon V, Sarnak MJ. The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: A high-risk combination. Am J Kidney Dis 2005;45:223–232.
43. Jung HS. Clinical implications of glucose variability: Chronic complications of diabetes. 2015; 30(2):167-74.
44. Marcovecchio ML, Dalton RN, Chiarelli F, Dunger DB. A1C variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. Diabetes Care 2011;34:1011–1013.
45. Sugawara A, Kawai K, Motohashi S, et al. HbA(1c) variability and the development of microalbuminuria in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2. Diabetologia 2012;55:2128–2131.
46. [Guideline] American Diabetes Association Professional Practice Committee. American Diabetes Association clinical practice recommendations: 2013. Diabetes Care. January 2013;36 (suppl 1):S1-S110.
47. Diyabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics.Adler S Kidney Int. 2004;66(5):2095.
48. Pathologic classification of diyabetic nephropathy.Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA, Renal Pathology Society .J Am Soc Nephrol. 2010;21(4):556.
49. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. De Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, White NH, Danis RP, Davis MD, Hainsworth D, Hubbard LD, Nathan DM .Arch Intern Med. 2011;171(5):412.
50. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: Marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. VascMed 2002;7:35–43 Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated withincreased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation2004;110:32–35.
51. Pathologic classification of diyabetic nephropathy.Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA, Renal Pathology Society .J Am Soc Nephrol. 2010;21(4):556.
52. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of Type 1 diabetes on the prevelance of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. J Am Soc Nephrol 1996; 7:930-7.
53. Mosca A, Lapolla A, Gillery P. Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2013; 51(4):753–766.
54. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. 2002; 39:S1.
55. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, Heatlie G, Loke Y, Rutter MK, Mamas MA. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2015; 38(12):2354-69.
56. Osama Gheith, Nashwa Farouk, Narayanan Nampoory, Medhat A Halim, Torki Al-Otaibi. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. J Nephropharmacol. 2016; 5(1): 49–56.
57. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. Postgrad Med J. 2004; 80(949):624-33.

58. Chang CM, Hsieh CJ, Huang JC, Huang IC. Acute and chronic fluctuations in blood glucose levels can increase oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2012; 49(Suppl 1):S171–S177.
59. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54(6):1615–1625.
60. Schisano B, Tripathi G, McGee K, McTernan PG, Ceriello A. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. Diabetologia. 2011;54(5):1219–26.
61. Currie CJ, Peters JR, Tynan A. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010; 375:481–9.
62. Skriver MV, Stovring H, Kristensen JK.Short-term impact of HbA1c on morbidity and all-cause mortality in people with type 2 diabetes: a Danish population-based observational study. Diabetologia 2012; 55:2361–70.
63. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. Diabetologia 2012; 55:636–43.
64. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, Hwang SJ, Yang YC, Lee YS, Shin SJ, Tai TY. HbA(1c) variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. Diabetologia. 2012; 55:3163–72.
65. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, Yoshida N, Nyumura I, Toya K, Hayashi T, Hanai K, Tanaka N, Ishii A, Iwamoto Y. Fluctuations in HbA1c are associated with a higher incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2012; 3:148–55.
66. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. Diabetes Care. 2013; 36:2301–2310.
67. Yun KJ, Kim HJ, Kim MK, Kwon HS, Baek KH, Roh YJ, Song KH. Risk Factors for the Development and Progression of Diabetic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Advanced Diabetic Retinopathy.Diabetes Metab J. 2016; 40(6):473-481.
68. Dorajoo SR, Ng JSL, Goh JHF, Lim SC, Yap CW, Chan A, Lee JYC. HbA1c variability in type 2 diabetes is associated with the occurrence of new-onset albuminuria within three years. Diabetes Res Clin Pract, 2017;128:32-39.
69. Low S, Tai ES, Yeoh LY, Liu YL, Liu JJ, Tan KH, Fun S, Su C, Zhang X, Subramaniam T, Sum CF, Lim SC. Onset and progression of kidney disease in type 2 diabetes among multi-ethnic Asian population. J Diabetes Complications. 2016; 30(7):1248-54.
70. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2018; 41(Suppl. 1):105–118.
71. Jacobsen P, Rossing K, Tarnow L, Rossing P, Mallet C, Poirier O, et al. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. Kidney Int Suppl. 1999;71:S101–5.
72. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes. 1990; 39:1116–24.
73. Harjutsalo V, Maric C, Forsblom C, Thorn L, Waden J, Groop PH. Sex-related differences in the long-term risk of microvascular complications by age at onset of type 1 diabetes. Diabetologia. 2011;54:1992–9.
74. Sullivan JC, Semprun-Prieto L, Boesen EI, Pollock DM, Pollock JS. Sex and sex hormones influence the development of albuminuria and renal macrophage infiltration in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;293:R1573–9.

75. Dixon A, Maric C. 17beta-Estradiol attenuates diabetic kidney disease by regulating extracellular matrix and transforming growth factor-beta protein expression and signaling. Am J Physiol Renal Physiol. 2007; 293:F1678–90.
76. Maggie K. Diamond-Stanic,Young H. You, Kumar Sharma. Sugar, Sex, and TGF-β in Diabetic Nephropathy. Semin Nephrol. 2012; 32(3): 261–268.
77. de Hauteclocque A, Ragot S, Slaoui Y, et al. The influence of sex on renal function decline in people with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2014; 31:1121–1128.
78. Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care. 1978; 1:146–149.
79. Hua P, Feng W, Ji S, Raij L, Jaimes EA. Nicotine worsens the severity of nephropathy in diabetic mice: implications for the progression of kidney disease in smokers. Am J Physiol Renal Physiol. 2010; 299:F732–F739.
80. Esmatjes E, Flores L, Lario S, Clària J, Cases A, Iñigo P, Campistol JM. Smoking increases serum levels of transforming growth factor-beta in diabetic patients. Diabetes Care. 1999; 22:1915–1916.
81. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. Diabetes. 2008; 57:1446–1454.
82. Jiang N, Huang F, Zhang X. Smoking and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Oncotarget. 2017; 8(54):93209-93218.
83. Sawicki PT, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care. 1994 Feb;17(2):126-31.
84. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G.How does proteinuria cause progressive renal damage? JASN. 2006; 17(11):2974-2984.
85. Mezzano S, Aros C, Droguett A, Burgos ME, Ardiles L, Flores C, Schneider H, Ruiz-Ortega M, Egido J. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19:2505-12.
86. Eardley KS, Zehnder D, Quinkler M, Lepenies J, Bates RL, Savage CO, Howie AJ, Adu D, Cockwell P. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. Kidney Int. 2006; 69: 1189-97.
87. Abbate M, Zoja C, Rottoli D, Corna D, Tomasoni S, Remuzzi G. Proximal tubular cells promote fibrogenesis by TGF-beta1-mediated induction of peritubular myofibroblasts. Kidney Int. 2002;61:2066-77.
88. Chang SS. Albuminuria and diabetic nephropathy. Pediatr Endocrinol Rev. 2008; 5 Suppl 4:974-9.
89. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. The New England Journal of Medicine, 1998; 339(2):69-75.
90. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. Acta Diabetologica, 2014;51(6):905-15.
91. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1993; 329(20):1456-62.
92. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345(12):870-8.
93. Mogensen CE. Renoprotective role of ACE inhibitors in diabetic nephropathy. Br Heart J. 1994; 72(3 Suppl): S38–S45.
94. Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. Diabetes Care. 2003; 26(8):2421-5.
95. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2013; 3(1):1–150.

96. Chudleigh RA, Dunseath G, Evans W, Harvey JN, Evans P, Ollerton R. How reliable is estimation of glomerular filtration rate at diagnosis of type 2 diabetes? Diabetes Care. 2007;30:300–305.
97. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aïssa A, Dubourg L. Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients. Diabetes Care. 2011; 34(6):1320-2.
98. Altemtam N, Russell J, El Nahas M. A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). Nephrol Dial Transplant. 2012; 27(5):1847-54.
99. Hoefield RA, Kalra PA, Baker PG, Sousa I, Diggle PJ, Gibson MJ, O'Donoghue DJ, Middleton RJ, New JP. The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26(3):887-92.

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Alper COŞKUN

Doğum tarihi: 03/12/1990

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları kliniği

E-posta adresi: alpercoskun90@mynet.com

Telefon: 0507 438 1294

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite ve fakülte: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2013

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar:

İstanbul Gaziosmanpaşa Toplum Sağlığı Merkezi

İstanbul Gaziosmanpaşa Yıldıztabya Aile Sağlığı Merkezi

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği

D. TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği - 2014

E. UZMANLIK TEZİ

Diyabetik hastalarda HbA1c değişkenliğinin nefropati gelişimi ve ilerlemesine etkisi

F. MESLEKİ KURS VE EĞİTİM PROGRAMLARI

11 . Uludağ İç Hastalıkları Kış Kongresi 08-11 Mart 2015, Uludağ, Bursa, Türkiye

17. Ulusal İç Hastalıkları kongresi 14-18 Ekim 2015, Belek, Antalya , Türkiye

Geleneksel İç Hastalıkları Günleri & İnteraktif Güncelleştirme 16-19 Mart 2017, Sakarya, Türkiye

2. Ulusal Diyabet Akademisi 03-05 Kasım 2017, Bafra, Kıbrıs

Geleneksel İç Hastalıkları Günleri & İnteraktif Güncelleştirme 15-18 Mart 2018, Sakarya, Türkiye

20. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 09-13 Mayıs 2018, Bafra, Kıbrıs

EKLER

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:1433 **Tarih: 07/03/2017**
Konu: Onay yazısı

Uzm.Dr.Fatih BORLU

"Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda glisemik variyabilite ve renal progresyona etkisinin retrospektif olarak araştırılması" isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Doç.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
Etik Kurul Başkan Yardımcısı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda glisemik variyabilite ve renal progresyona etkisinin retrospektif olarak araştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Uzm.Dr.Fatih BORLU**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Dahiliye Kliniği**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL X	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Doç.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda glisemik variyabilite ve renal progresyona etkisinin retrospektif olarak araştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.02.2017		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:757**	**Tarih: 07/03/2017**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	**Endokrinoloji**	**SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM İç Hastalıkları ABD**	E X	K ☐	E X	H ☐	E	H X	
Yard.Doç.Nezaket Eren	**Biyokimya**	**Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD**	E	K X	E	H X	E X	H	
Doç.Dr.Z.Yıldız Yıldırmak	**Çocuk**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.H.Kübra Elçioğlu	**Farmakoloji**	**Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E	H X	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	**Halk Sağlığı**	**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	**Fizyoloji**	**Acıbadem Üniv.Fizyoloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	**Etik Deontoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Doç.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda glisemik variyabilite ve renal progresyona etkisinin retrospektif olarak araştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	**Tekstil**	**Serbest Üye**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	**Nöroloji**	**Bilim Üniv.Nöroloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Uzm.Dr.Aslı Aksu Çerman	**Dermatoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Doç.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.