



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DAHİLİYE KLİNİĞİ**

Eğitim Görevlisi: Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU

**HEMODİYALİZE GİREN TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA HbA1c VE DİĞER METABOLİK
PARAMETRELERİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Jale YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2014



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DAHİLİYE KLİNİĞİ**

Eğitim Görevlisi: Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU

**HEMODİYALİZE GİREN TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA HbA1c VE DİĞER METABOLİK
PARAMETRELERİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Jale YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Başol CANBAKAN**

ANKARA-2014

ÖNSÖZ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki ihtisas sürem içinde, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen başta eski klinik şefim sayın Uzm. Dr.Erdal ESKİOĞLU'na, dahiliye eğitimi dışında da her anlamda yanımda olan, desteğini üzerimizden hiç eksik etmeyen sevgili ablam, sayın hocam Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU ÖZKAN'a ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum, tezimde de büyük emeği geçen saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Başol CANBAKAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm 2. Dahiliye Kliniği asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize en içten teşekkürlerimi belirtmek isterim.

Bugünlere gelmemde tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan anne ve babama sevgi ve minnetlerimi sunmayı borç bilirim.

Son olarak tezim ve asistanlık süresince en büyük destekçim olan biricik eşim, hayat arkadaşım Fatih YILDIZ'a ve yaşam enerjim, oğlum Yusuf Yağız'a sonsuz teşekkürler...

Dr. Jale YILDIZ

Ankara 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİL DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI	3
2.2. İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.3. DİYABET SINIFLAMASI.....	4
2.4. DİYABET TANISI.....	5
2.4.1. Tam Testi Olarak HbA1c	6
2.5. DİYABET TEDAVİSİ	7
2.5.1. Oral Antidiyabetikler	7
2.5.1.1. İnsülin Salgılatıcılar	7
2.5.1.2. İnsülin Duyarlılaştırıcılar	8
2.5.1.3. Barsaktan Karbonhidrat Emilimini Yavaşlatanlar	10
2.5.1.4. İnsülinomimetik İlaçlar.....	10
2.5.2. İnsülin	11
2.5.2.1. Kısa etkili regüler insülin.....	12
2.5.2.2. Kısa etkili analog insülinler	12
2.5.2.3. Orta etkili insülinler	12
2.5.2.4. Uzun etkili analog insülinler.....	13
2.5.2.5. Karışım insülinler	13

2.6. TEDAVİNİN TAKİBİ	13
2.7. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI	15
2.7.1. Akut Komplikasyonlar	15
2.7.2. Kronik Komplikasyonlar	16
2.7.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	16
2.7.2.1.1. Koroner Arter Hastalığı (KAH)	16
2.7.2.1.2. Serebrovasküler Hastalık	17
2.7.2.1.3. Periferik Damar Hastalığı	17
2.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	18
2.7.2.2.1. Nefropati	18
2.7.2.2.2. Retinopati	20
2.7.2.2.3. Nöropati	21
2.8. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI	21
2.9. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETYOLOJİSİ	21
2.10. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ SINIFLAMASI	22
2.11. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI	23
2.11 KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA TEDAVİ	25
2.12 KBH VE DİYABET İLİŞKİSİ	26
2.13 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLANLARDA DİYABET TEDAVİSİ	28
3. MATERYAL VE METOD	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	43
7. ÖZET	44
8. KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	:	Anjiotensin Converting Enzim
ADA	:	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
ALT	:	Alanin Amino Transferaz
APG	:	Açlık Plazma Glukozu
Ca	:	Kalsiyum
CRP	:	C-Reaktif Protein
DCCT	:	Diabetes Control and Complications Trial
DKA	:	Diyabetik ketoasidoz
DM	:	Diyabetes Mellitus
DPP4-i	:	Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri
EASD	:	European Association for the Study of Diabetes (Avrupa Diyabet Çalışma Birliği)
GFR	:	Glomeruler Filtrasyon Hızı
GIP	:	Gastric İnhibitör Polipeptid
GLP	:	Glukagon Like peptid
Hb	:	Hemoglobin
HbA1c	:	Hemoglobin A1c
HDL	:	High Density Lipoprotein
HHD	:	Hiperozmolar hiperglisemik durum
HPLC	:	Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
HT	:	Hipertansiyon
IDF	:	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IFCC	:	International Federation of Clinical Chemistry (Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu)
IFG	:	Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
IRMA	:	İntraretinal mikrovasküler anormallikler
K/DOQI	:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KBY	:	Kronik Böbrek Yetmezliği
LA	:	Laktik asidoz
LDL	:	Low Density Lipoprotein
NGSP	:	National Glycohemoglobin Standardization Program (Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı)
NPH	:	Neutral Protamine Hagedorn
OAD	:	Oral Anti Diyabetik
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi
P	:	Fosfor
PG	:	Plazma Glukozu
PPAR	:	Peroksizom Proliferator Aktive Reseptör
PTH	:	Parathormon
SDBY	:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SMBG	:	Self Monitoring Blood Glucose
SU	:	Sülfonilüre
TBT	:	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TEMED	:	Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
TURDEP	:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
WHO	:	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** Bozulmuş renal fonksiyonların glisemik kontrol üzerine etkisi26
- Şekil 2.** Kalantar-Zadeh ve ark. çalışmasında HbA1c mortalite ilişkisi (izole ve diğer değişkenlerle birlikte)38
- Şekil 3.** Williams ve ark. çalışmasında HbA1c mortalite ilişkisi (izole ve diğer değişkenlerle birlikte)39



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	5
Tablo 2. Glisemik kontrol hedefleri.....	15
Tablo 3. Exitus olan ve yaşıyan hastaların laboratuvar verilerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	33



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 1. Tüm hasta gurubunda mortalite oranı	31
Grafik 2. Exitus olan ve yaşayan hastaların yaş ortalamaları	32
Grafik 3. Exitus olan ve yaşayan hastaların HbA1c ortalamaları.....	32
Grafik 4. HbA1c gruplarına göre mortalite oranları.....	33
Grafik 5. Albumin ilişkili mortalite.....	34
Grafik 6. Exitus olan ve yaşayan hastaların ortalama LDL kolesterol değeri	35
Grafik 7. Hemoglobin gruplarına göre mortalite oranları	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) ortak özelliği hiperglisemi olan ve başta karbonhidratlar olmak üzere, birçok metabolik bozukluğu içine alan heterojen bir hastalıktır (1).

DM'nin birçok farklı tipi vardır, bu tiplerin oluşmasında genetik zemin, çevresel faktörler ve hayat tarzı etkilidir. DM etyolojisine bağlı olarak insülin sekresyonunda azalma ve glukoz yapımında artma gibi faktörler hiperglisemiye katkıda bulunur (2). DM'ye eşlik eden metabolik bozukluk pek çok organı ilgilendiren fizyopatolojik değişikliklere ve buna bağlı olarak, kişi ve toplum üzerinde ciddi bir sağlık yüküne neden olmaktadır (3). Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının, nontravmatik ekstremitte amputasyonlarının ve erişkin körlüklerinin başta gelen nedeni DM'dir (4).

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir (5). Ülkemizde diyabet tahmini prevalansı yüzde 13,7 dir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yetişkinler arasındaki tahmini prevalans ise yüzde 4,4 ile 17,9 (ortalama yüzde 8,2) arasında değişmektedir (6).

DM giderek artan sıklığıyla ve komplikasyonlarıyla dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite sebebi olmaya aday gibi görünmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarla diyabetik hastalarda hedef HbA1c düzeyleri belirlenmiştir. Tedaviler bu hedeflere ulaşmak üzere yoğunlaşmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) böbrek fonksiyonlarının irreversible azalması sonucu ortaya çıkan, azalmış yaşam kalitesine yol açan, ülkemizde ve dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur (7). Giderek artan sıklığı, ciddi morbidite ve mortalite oranlarına ve yüksek tedavi maliyetine yol açmaktadır. KBY etyolojisinde diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar önemli yer tutar. Türkiye'de de kronik böbrek yetmezliğinin en sık sebebi bu üç kronik hastalıktır (8,9).

Genel popülasyondaki Tip 2 DM hastalarında tedavi hedefleri, ulaşılması gereken HbA1c düzeyleri ve bunun mortalite üzerine etkileri çeşitli klavuzlarda net olarak vurgulanmışken, zaten kardiyovasküler açıdan yüksek risk faktörlerine sahip olan son dönme böbrek yetmezlikli (SDBY) Tip 2 DM hastalarında kan şekeri hedefleri, ulaşılması istenen HbA1c düzeyi ve bunun mortalite ilişkisi ile ilgili net veriler mevcut değildir.

Bu çalışma bu grup hastalarda HbA1c ile mortalite ilişkisini ortaya koymayı ve hedeflenmesi gereken HbA1c düzeylerini bulmayı amaçlamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (10).

DM etiyojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özelliktedir ve bir sendromdur (11).

Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar (1).

2.2. İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabetes mellitusun tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi şarttır (12).

Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik olduğundan gelişmiş ülkelerde bile diyabetlilerin bilinmeyen diyabetlilere oran 2/1 dir. Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) yaptığı çalışmalar doğrultusunda diyabetli hasta sayısının 21. yüzyılın ilk çeyreğinde de 300 milyona ulaşması beklenmektedir (13,33).

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)'e göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı ise %6.7 bulunmuştur (14). 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, yeni tamamlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de diyabet sıklığı 12 yılda %90

artarak 13,7 ye ulaşmıştır (15). Bu rakam, diyabet nüfusumuzun 6.5 milyonu aştığına işaret etmektedir (16).

2.3. DİYABET SINIFLAMASI

TEMED'nin 2013 de yayınladığı kılavuza göre diabet 4 klinik sınıfa ayrılmıştır (10):

I-Tip 1 Diyabet: Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (tip 1A), %10 kadarında nonimmün (tip 1B) beta-hücre yıkımı vardır (10).

Tip 1A diyabet: Riskli doku grubu yatkınlığı zemininde çevresel tetikleyici faktörler (virüs, toksin, emosyonel stres vs.) ile tetiklenen otoimmünitenin pankreas beta-hücrelerini harap etmesidir. Beta-hücre hasarı ilerleyicidir (10).

Tip 1B diyabet: Otoimmünite dışındaki bazı nedenlerden dolayı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir (16).

II-Tip 2 Diyabet: İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir (10).

III- Gestasyonel diyabet: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabettir (10).

IV - Diğer Spesifik Tipler

A: Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

B: İnsülin etkisinde genetik defekt

C: Ekzokrin pankreas hastalıkları

D: Endokrinopatiler

E: Enfeksiyonlar

F: İmmün diyabetin bilinmeyen formları

G: İlaç ya da kimyasallara bağlı durumlar

H: Diyabetle birlikteliği olan bazı genetik sendromlar (10).

2.4. DİYABET TANISI

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır.

Son olarak 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri aşağıdaki gibi benimsenmiştir (10).

Tablo 1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında 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.stPG (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.

2.4.1. Tanı Testi Olarak HbA1c

HbA1c'yi tespit etme yöntemleri; yük farklılığına göre ayrıştırma (ion-exchange chromatography, elektroforez ve izoelektrik odaklanma), yapısal farklılıklara göre (affinity chromatography ve immunoassay) ve kimyasal analizdir (colorimetry ve spectrometry). Metotların hepsinde sonuç total hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edilir. Eğer kuralına uygun yapılırsa bu metotların hepsi ile yapılan ölçümler doğru kabul edilirler. Fakat WHO ve ADA HbA1c ölçümünün yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) ile yapılmasını önermektedir (81,82).

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle HbA1c'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Özellikle açlık plazma glukoza (APG) ile diyabet tanısı almayan bazı kişilerde, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile diyabet tanısı konulduğu halde, standardizasyon sorunları sebebi ile HbA1c normal (<6%) bulunabilmekteydi. Ancak son yıllarda HbA1c'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabilmesi gündeme gelmiştir (10).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA1c kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar HbA1c \geq 6.5 (\geq 48 mmol/mol) ile birlikte APG \geq 126 mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir. Bununla beraber HbA1c'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında,

testin tanı amaçlı kullanımının ülkemiz için de şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (10).

2.5. DİYABET TEDAVİSİ

Diyabet tedavisinde amaç, gün içerisinde glisemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyon gelişme riskinin azaltılması, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabetli hastalarda yaşam kalitesinin düzeltilmesidir. Tedavide yaşam tarzı önerilerine (tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite) ilave olarak oral antidiyabetikler (OAD) veya insülin kullanılır (16).

2.5.1. Oral Antidiyabetikler

2.5.1.1. İnsülin Salgılatıcılar

Bu grupta pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını arttıran sulfonilüreler (SU) ile glinidler bulunmaktadır. SU'lar uzun yıllar boyunca T2 DM tedavisinde kullanılmış en eski grup OAD ajanlardır. Beta hücreleri üzerindeki özel reseptörlerine bağlanarak pankreastan insülin salgılanmasını arttırarak etki gösterirler (17). Klinik kullanımda en sık ve önemli yan etkileri hipoglisemi, kilo alma ve hepatotoksisitedir (18). Açlık plazma glukozunda 40-60 mg/dl, Hb A1c'de ise %1-2 düşme sağlarlar (19).

Glinidler (meglitinidler/hızlı etkili insülin sekretegoları) pankreas beta hücrelerinde SU'lar ile benzer biçimde, ATP-bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunun 1. fazını arttırarak etkilerler. Bu nedenle etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır. Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir (17). Açlık plazma glukozunda 30

mg/dl, Hb A1C'de ise %1-1,5 düşme sağlarlar (19). Yan etkileri SU'lara göre daha az hipoglisemi ve kilo almakla birlikte bulantı, diyare ve baş dönmesidir.

2.5.1.2. İnsülin Duyarlılaştırıcılar

Bu grupta insülin direncini azaltan biguanidler ve tiazolidindionlar bulunmaktadır. Biguanidler (metformin) ağırlıklı olarak karaciğerde, tiazolidindionlar ise daha çok yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösterirler (10).

Metformin: APG'de yaklaşık 50 mg/dl, A1C'de ise %1.5 azalma sağlar. İnsülin salınımını etkilemediğinden hipoglisemi nadiren görülmektedir. Diğer antidiyabetik ajanların aksine kilo alımına neden olmaz, hatta hafif düzeyde kilo kaybına neden olur veya kilonun sabit kalmasını sağlar. En önemli yan etkileri bulantı, kusma, gaz, karın ağrısı, diyare, metalik tat hissi gibi gastrointestinal şikâyetler ve uzun süreli kullanımda vitamin B12 eksikliğidir. Bu etkiler düşük dozda başlanıp yavaş doz artışlarıyla genellikle 15 gün sonra kaybolmaktadır (20).

Kontrendikasyonları:

Renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >1.4 mg/dl veya GFR<%30)

Karaciğer yetersizliği

Laktik asidoz öyküsü

Kronik alkolizm

Kardiyovasküler kollaps, akut miyokard infarktüsü

Ketonemi ve ketonüri

Tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği

Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)

Periferik damar hastalığı

Major cerrahi girişim

Gebelik ve emzirme dönemi

İleri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş) (10)

Tiazolidindionlar (Glitazonlar): PPAR- γ (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ) agonistleridir. Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dl, HbA1c'yi %0.5-1.4 düzeyinde düşürürler (21). En önemli yan etkileri ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında), sıvı retansiyonu, kilo artışı, LDL-kolesterol artışı (rosiglitazonda daha fazla), transaminazlarda yükselme, postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artış, KV olay (fatal ve nonfatal Mİ) riskinde artış, mesane kanseri riskinde minimal artıştır (10).

Kontrendikasyonları:

Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 X normal üst sınır) olan vakalar New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre sınıf I-IV'te olan konjestif kalp yetersizliği vakaları

Kronik ağır böbrek yetersizliği

Gebelik

Tip 1 diyabetliler

Maküla ödemi riski bulunan kişiler

Adolesan ve çocuklar (10)

2.5.1.3. Barsaktan Karbonhidrat Emilimini Yavaşlatanlar

İnce barsakta α -glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler. Akarboz, miglitol ve vogliboz bu grupta yer alan ilaçlardır. Açlık plazma glukozunda 20-30 mg/dl, A1C'de %0,5-0.7 azalma yaparlar. Tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidirler. Tedavide %20 oranında gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar (21).

Kontrendikasyonları:

İnflamatuvar barsak hastalığı

Kronik ülserasyon

Malabsorbsiyon

Parsiyel barsak obstrüksiyonu

Siroz

Gebelik

Laktasyon

18 yaş altı diyabetliler (10)

2.5.1.4. İnsülinomimetik İlaçlar

Amilin Analogları: Bir beta-hücre hormonu olan amilinin sentetik analogu olan pramlintid insülin tedavisine destek amacıyla ABD'de kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde üç kez subkütan enjeksiyon gerektirir (16).

İnkretin Bazlı İlaçlar: Tip 2 DM'de önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan inkretinmimetik ilaçlar -glukagon benzeri peptid-

1 reseptör agonistleri (GLP- 1A: Glucagon like peptid-1 agonist) ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ)- inkretin hormonları taklid etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek üzere geliştirilmiştir (10).

İnkretinler gıda ile alınan karbonhidratlara cevap olarak ince barsak K ve L hücrelerinden salgılanırlar. Pankreastan insülin salgısını arttırırlar, gastrik boşalmayı yavaşlatırlar, T2DM’de artmış olan postprandial glukagon salgısını baskırlar ve merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileriyle gıda alımını azaltırlar.

Endojen GLP-1’in yarılanma ömrü DPP-IV enziminin neden olduğu yıkım nedeniyle oldukça kısadır (1-2 dk). Eksenatid ve Liraglutid, DPP-IV etkisine dirençli, uzun etkili GLP-1 analoglarıdır. Subkütan yolla kullanılırlar. GLP-1 analoglarının başlıca yan etkileri bulantı, kusma ve diyaredir. Glukoz-bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar. Kilo kaybettirici etkileri de bulunmaktadır (17, 22, 34).

DPP-IV inhibitörleri olan sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ise oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Bu grup ilaçlar kilo açısından metformin ve akarboz gibi nötr etkilidir. Glukoz-bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar (16).

2.5.2. İnsülin

DM’de insülin tedavisi, diyet ve oral antidiyabetik kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamadığı, çeşitli stresler nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda ve tüm Tip 1 DM’li hastalarda uygulanır (23).

İnsülin glukozun hücre içine girişini sağlar, glikojen depolanmasını artırır, hepatik glukoz çıkışını baskırlar, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder. Böylece plazma glukozunu düşürmüş olur (24).

Günümüzde diyabet tedavisinde kullanılan insülin recombinant DNA tekniği kullanılan (insan insülini, insülin analogları) ve sığır ve domuz insülini ile domuzdan elde edilen semisentetik insülinlerdir (25).

2.5.2.1. Kısa etkili regüler insülin

Regüler insülin, kısa etkili insülinin prototipidir. Etkisinin başlaması 30-60 dakika, zirve etkisi 2-4 saat, etki süresi 5-8 saattir. Etki başlangıç süresi göz önünde bulundurularak yemekten 30 dakika önce yapılması gereklidir. İntravenöz kullanılabilen tek insülin tipidir. Diyabetik ketoasidoz - hiperglisemik koma tedavisi ve cerrahi girişimler sırasında intravenöz infüzyonla uygulanır (26,27).

2.5.2.2. Kısa etkili analog insülinler

Genetik olarak modifiye edilmiş insülin tipleridir. Bu modifikasyon daha hızlı absorpsiyona neden olarak daha kısa sürede insülinin etkisinin başlamasını ve etkinin daha kısa sürmesini sağlamaktadır. Regüler insüline göre avantajları fizyolojik insülin sekresyonunu daha iyi taklit etmeleri ve daha az hipoglisemiye neden olmalarıdır. Bu grupta insülin glulisin, lispro ve aspart yer alır (26,27).

2.5.2.3. Orta etkili insülinler

Cilt altından emilimlerini geciktirmek amacıyla modifiye edilmişlerdir. NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insülinde protamin, lente serisinde ise çinko katılmıştır. Lente insülin %30 semilente ve %70 ultralente insülinlerden oluşan stabil bir karışımdır. Lente insülinin etkisi NPH insülininden daha geç başlar ve daha uzun sürer. Ortalama etki süresi 12-16 saattir (26,27).

2.5.2.4. Uzun etkili analog insülinler

Genetik olarak modifiye edilmiş insülin tipleridir. NPH insüline göre daha uzun süreli ve pik oluşturmeyen bir insülin etkisi sağlarlar. Tedaviye bağlı gelişen hipoglisemi (özellikle de geceleri gelişen) insidansını azaltırlar. Uzun etkili analogların pregestasyonel ve gestasyonel diyabet vakalarında kullanılması önerilmemektedir. Bu grupta insülin detemir ve glarjin yer alır (28).

2.5.2.5. Karışım insülinler

Piyasada farklı insülin tipleri ile önceden hazırlanmış karışım insülin preparatları bulunmaktadır. Bu karışımlar hasta uyumunu kolaylaştırır ve günlük enjeksiyon sayısını azaltırlar (29).

2.6. TEDAVİNİN TAKİBİ

Yapılan tedavinin etkinliğinin takibinde ve belgelenmesinde iki metod bulunmaktadır. Birincisi kan glukozunun hasta tarafından takibidir. Tip1 diyabetliler, gebe (GDM veya pregestasyonel) diyabetliler ve bazal-bolus insulin tedavisi kullanan tip 2 diyabetli hastalarda günde 3-4 kez öğün öncesi ve kişiye göre gerektiğinde öğün sonrasında, ayrıca haftada bir gün gece yatarken ve ayda bir gün sabaha karşı saat 02-04 arasında, yalnızca bazal insulin ile birlikte OAD kullanan tip 2 diyabetli hastalarda en azından günde 1 kez ve değişik zamanlarda evde glukoz takibi (Self Monitoring Blood Glucose: SMBG) yapılmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve OAD ile izlenen tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrol düzeyi, tedavi şekli ve kişisel özelliklere göre haftada 3-4 kez SMBG önerilmelidir (10). İkincisi HbA1c ölçümüdür. Plazma glukoz düzeylerinin ölçümünün yanısıra glikolize HbA1c ölçümü de yapılmalıdır. A1c normalde total hemoglobinin %4-6'sını teşkil eder. Glukolize hemoglobinlerin yarı ömrü, dolaşımdaki eritrositlerin

yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle A1c, 8-12 haftadaki kan glukoz durumunu yansıtır. Birkaç aylık ortalama kan glukoz düzeyini yansıtmaması ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar için kuvvetli prediktivitesinin olması nedeniyle tüm diyabetiklerde tanı aşamasında ve takipte kullanılmalıdır (30, 31, 38). Ortalama 3 aylık periyotlarla bakılması önerilmektedir. Ancak hedef glisemik düzeylerde stabil seyreden hastalar için yılda iki kez yeterli iken, stabil seyretmeyen ve hedefe ulaşılamayan hastalar veya diyabetik gebeler gibi daha sık takip edilmesi gerekenlerde 3 aydan daha sık olarak da ölçülebilir.

Bununla birlikte A1C kullanımını sınırlayan bazı özellikler mevcut olabilir. Klinik ile uyumlu olmayan A1C düzeylerinde eritrosit turn overini etkileyen kan kaybı, hemoliz gibi ek patolojiler veya hemoglobin varyantlarının varlığı araştırılmalıdır (30).

Düşük değer ölçümüne yol açan faktörler:

- ✓ Azalmış eritrosit yaşam süresi
- ✓ Hemoliz
- ✓ Demir eksikliği
- ✓ Eritropoetin tedavisi
- ✓ Malnütrisyon

Yüksek değer ölçümüne yol açan faktörler:

- ✓ Hb karbamilasyonu
- ✓ Asidoz
- ✓ Üremi (32)

Glisemik kontrol hedefleri tabloda gösterildiği gibidir.

Tablo 2. Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef ¹⁾	Gebelikte
A1C	≤%6.5 (≤48 mmol/mol)	≤%6.5 (tercihen ≤%6; ≤42 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	70-120 mg/dl	60-95 mg/dl
Öğün sonrası 1.stPG	-	<140 mg/dl ^{1)**} (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.stPG	<140 mg/dl	120 mg/dl

2.7. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

2.7.1. Akut Komplikasyonlar

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetin acil durumları şu başlıklar altında incelenebilir:

Diyabetik ketoasidoz (DKA)

Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)

Laktik asidoz (LA)

Hipoglisemi

DKA ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur (10).

LA, ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur.

Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve OAD) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar (10).

2.7.2. Kronik Komplikasyonlar

DM'nin kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki ana başlıkta incelenebilir.

2.7.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Hızlanmış ateroskleroza bağlı komplikasyonlar olup diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetli ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır (10).

2.7.2.1.1. Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Diyabet kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür (25). Tip 2 diyabetlilerde özellikle KAH riski nondiyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir (34).

Korunma için iyi bir diyabet regülasyonu ve diğer risk faktörlerinin (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, nefropati) tedavisi yaşamsal önem taşır. Antiagregan ajanlar profilaksi amacıyla kullanılabilir (35, 39).

2.7.2.1.2. Serebrovasküler Hastalık

Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyrederek ve daha yaygın lezyonlar oluştururlar. Diyabette trombosit agregasyon yeteneği artmıştır. Diyabetiklerde fibrinojenin yarı ömrünün kısalması olmasına rağmen fibrinojen düzeyinin yüksek oluşu, karaciğerde fibrinojen üretiminin artışı ile açıklanabilir (40).

Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olayları da sorgulamalıyız. İyi metabolik kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir (33).

2.7.2.1.3. Periferik Damar Hastalığı

Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümen daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adı verilir (41). Sıklığı yaşla orantılı olarak artar. Diyabet makroanjiopatinin ortaya çıkmasını daha da hızlandırır (42). Ateroskleroz normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabetiklerde ise her iki cinstede aynı sıklıkta görülür. Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında diyabetik hastalarda ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete özgüdür, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkaçıcı bir arterittir. Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir.

Tip 2 diyabette makroanjiopati lezyonları daha çok distal arterlerde görülür. Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları alt ekstremité iskemisi, empotans ve intestinal anginayı kapsar. Bacaklardaki gangren insidansı diyabetiklerde aynı yaşdaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır. Diyabetin neden olduğu veya hızlandırdığı periferik arter hastalığının klinikte en sık rastlanılan şekli diyabetik

ayaktır. Ortopedi kliniklerinde non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının %50'sinin nedeni diyabetik ayaktır (32, 43).

2.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.7.2.1.1. Nefropati

Diyabetik nefropati (DN) diyabetin en önemli komplikasyonlarından birisidir ve günümüzde son dönem böbrek yetmezliğine yol açan en sık nedendir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar diyabetik nefropatinin renal replasman tedavisine başlanan hastaların 1/3'ünün etiyolojik nedeni olduğunu göstermektedir. SDBY nin en önde gelen nedeni olan diyabetik nefropati “sessiz epidemi” olarak adlandırılmaktadır (44). Diyabetik nefropatinin gelişme olasılığı kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, glomerüler hiperfiltrasyon veya genetik yatkınlığa bağlı olarak artmaktadır (45). Nefropatinin yaşam boyu gelişme riskinin T1 DM ve T2 DM için kabaca eş değer olduğu düşünülmektedir (46). Diyabetik nefropati 3-6 yıllık sürede en az iki defa kalıcı albuminüri varlığında düşünülmesi gereken bir durumdur. Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde hiperglisemi, ileri evrelerinde hipertansiyon patolojik süreçte etkili olmaktadır. Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliği yanında kardiyovasküler hastalık sıklığını da arttırdığından önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalık sessiz bir şekilde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediğinden Tip 2 DM li hastaların tanı anından itibaren Tip 1 DM li hastalarinsa 5 yıllık bir süreden itibaren mikroalbuminüri yönünden taranması gerekmektedir(1,47).

Yapılan çalışmalarda böbrek hastalığının klinik seyrinin her iki diyabet tipinde de aynı olduğu ileri sürülmektedir (48). Tip 1 diyabetiklerin %30-40'ında son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Tip 2 diyabetiklerde bu oran %10-15'dir. Bu sonuç; diyabet sıklığının artışı, diyabet yaşının uzaması ve böbrek yetmezliği tedavisinin daha iyi yapılabilir olmasıyla ilişkilidir (49).

Diabetik nefropati, artmış glomerüler permeabilite nedeniyle belirli proteinlerin aşırı ekskresyonu ile karakterizedir ve bu glomerül hasarının derecesi ile koreledir. Nefropatinin en erken göstergesi 30-300 mg/gün veya 20-200 µg/dk albüminin idrarda görülmesidir (49, 50, 51).

Diabetik nefropatinin ortaya çıkışını kolaylaştıran risk faktörlerinden biri kötü glisemik kontroldür. HbA1c > %7.5 ve açlık plazma glukoza >140 mg/dl olması risk faktörüdür. Diyabetik kişilerde HbA1c düzeyleri ile albüminüri arasında sıkı ilişki vardır. Tedavi ile glisemik kontrolü yapılmaya çalışılan diabetik hastalarda HbA1c düzeyinin %1 düşmesi bile mikroalbüminüri ve proteinüri riskini %24-44 azaltmaktadır (52).

Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen GFR evrelerine göre değerlendirilir:

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

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

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

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

Evre 5: GFR <15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır (10).

Mogensen diyabetik nefropatiyi klinik gidişine göre 5 evrede sınıflamıştır:

Evre 1: Hipertrofi ve hiperfiltrasyon dönemi

Evre 2: Normoalbuminürik sessiz dönem

Evre 3: Mikroalbuminüri evresi

Evre 4: Aşıkâr nefropati evresi

Evre 5: SDBY evresi (1)

Diyabetik nefropatinin tedavisinde en önemli ilk adım, yoğun insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonudur (52). Tedavide kan basıncı kontrolünün sağlanması önemlidir. ACE inhibitörleri ve angiotensin reseptör blokerlerinin mikroalbuminüri ile aşıkâr proteinüriyi azaltması açısından kullanılması ön görülmektedir. Bu etkisini hem glomerül içi basıncını düşürerek hem de doğrudan bazal membran geçirgenliğini değiştirerek göstermektedir. Öte yandan ACE inhibitörlerinin, kardiyoprotektif etkilerinin de olması antihipertansif tedavide seçilmeleri için ikinci bir avantajdır. Proteinden kısıtlı diyet nefropatinin seyrini yavaşlatmaktadır. ADA başlangıç diyabetik nefropatide 0,8-1,0 g/kg/gün, daha ileri nefropatide ise 0,8 g/kg/gün şeklinde protein kısıtlaması önermektedir. Tüm diyabetik hastalarda GFR 10-12 ml/dk'nın altına inince hemodiyaliz ve diğer renal replasman tedavilerine başlanmalıdır (1).

2.7.2.1.2. Retinopati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır (10, 53).

2.7.2.1.3. Nöropati

Diyabetik nöropati sinir sisteminin belirli bölgelerini etkileyen heterojen bir sendromdur. Diyabetin en sık rastlanan kronik ve sorunlu komplikasyonudur. Bozulmuş glukoz toleransı ile de beraber görülebilir. Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyuşal polinöropati infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir (1, 10).

Nöropati tedavisi için çabuk ve doğru tanı konulmalı, semptomlara yönelik tedavi yapılmalı, ağrılı nöropatilerde non-spesifik analjeziklerle tedaviye başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda spesifik ağrı tedavisi uygulanmalıdır (1).

2.8. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağılı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon değerinde azalma sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma meydana gelir. Üremi ise kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri kapsar (54).

Kronik böbrek hastalığının görülme sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır. Türk Nefroloji Derneğı 2011 yılı sonu itibariyle Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren SDBY nokta prevalansını milyon nüfus başına 816 olarak saptadığını açıklamıştır. Renal replasman tedavisi insidansı ise 139 olarak hesaplanmıştır (55).

2.9. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETYOLOJİSİ

KBH’nın nedenlerinin dağılımı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Türk nefroloji derneğinin 2011 kayıtlarına göre ülkemizde %36,5 ile diyabet başı

çekmektedir -bu hastaların %4,84'ü tip 1DM, %31,7'si tip 2 DM'dir- İkinci sırada %27,4 ile hipertansiyon, üçüncü sırada %7,3 ile glomerulonefritler gelmektedir. Polikistik böbrek hastalığı, piyelonefrit, amiloidoz diğer nedenleri oluşturur (55). ABD'de de benzer şekilde ilk 3 sırayı diyabet, hipertansiyon ve glomerulonefrit almaktadır (56).

2.10. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ SINIFLAMASI

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) rehberleri kronik böbrek hastalıklarını GFR'ye göre beş evrede sınıflandırmaktadır:

Evre 1: Mikroalbüminüri/proteinüri, hematüri veya histolojik değişikliklerin yansıttığı birkaç böbrek zedelenmesi kanıtı ile normal veya artmış GFR.

Evre 2: GFR da hafif azalmayla birlikte böbrek zedelenmesi (60-89 ml/dk/1.73 m²)

Evre 3a: İlimli derecede GFR azalması (45-59 ml/dk/1,73 m²)

Evre 3b: Orta derecede GFR azalması (30-44 ml/dk/1,73 m²)

Evre 4: GFR de ciddi azalma (15-29 ml/dk/1,73 m²)

Evre 5: Böbrek yetmezliği (GFR<15 ml/dk/1,73 m²)

Hastaların klinik semptom ve bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (54).

2.11. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI

Nefronların geri dönüşümsüz kaybı sonucu hiperkalemi, metabolik asidoz, hipertansiyon, erken ateroskleroz, anemi, koagülopati, malnütrisyon, hiperlipidemi, nöropatiler, renal osteodistrofi, endokrin bozukluklar ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi komplikasyonlar gelişmeye başlar (57). Bunun sonucu olarak hastaların mortalite ve morbiditedesinde artış olur.

Hiperkalemi: Potasyum dengesi kronik böbrek hastalığında genelde GFR 10-20 ml/dk altına inmedikçe bozulmaz. Bununla beraber belli durumlarda daha yüksek GFR'de artmış hiperkalemi riski vardır. Bunlar hemoliz, travma, hiporeninemik hipoaldosteronizm, asidemik durumlar, potasyumdan zengin diyeti, potasyum sekresyonunu azaltan ilaç (ACEİ, ARB, spironolakton gibi) kullanımındır (58).

Asit-baz bozuklukları: Nefronların geri dönüşümsüz kaybı nedeniyle diyetle alınan proteinlerin metabolizması sonucu oluşan asitin atılımı sağlanamaz. Aşırı hidrojen iyonları kemikteki büyük kalsiyum karbonat ve fosfat depolarınca tamponlanır ki bu durum renal kemik bozukluklarına katkıda bulunur (59).

Hipertansiyon: Renal kitle kaybı sonucu su ve tuz retansiyonuna bağlı olarak hipertansiyon gelişir. Hipertansiyonunun kontrolü su ve tuz kısıtlaması ve farmakolojik tedavilerle sağlanabilir. KBH'lı hastalarda hedef kan basıncı 130/80 mmHg'dan düşük olmalıdır (60).

Konjestif Kalp Yetmezliği: KBY'li hastalar yüksek kardiyak debili olmaya meyillidirler. Onlarda her zaman aşırı extrasellüler sıvı, diyaliz için arteriyovenöz fistül ve anemi vardır. Hipertansiyona ek olarak bu anormallikler miyokardın iş yükünü ve oksijen gereksiniminin arttırır. KBY hastaları aynı zamanda hızlanmış ateroskleroz sürecindedirler. Tüm bu faktörler sol ventrikül hipertrofisine ve dilatasyonuna neden olur (61).

Anemi: KBH'da gelişen anemi karakteristik olarak normokrom ve normositiktir. Başlıca GFR 20-40 ml/dk ya düştüğünde klinik olarak anlamlı hale

gelen eritropoetin azalmasına bağlı meydana gelir. Birçok hastada aynı zamanda demir eksikliği de vardır. Düşük dereceli hemoliz ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kan kaybı ve hemodiyalizin de anemi gelişmesinde rolü vardır. Ulusal klavuzlara göre hedef hemogloblin 11-12 gr/dl olarak ayarlanmalıdır. Bu amaçla hemogloblin 11 gr/dl olan hastalara rekombinant eritrosit stimüle edici ajanlar başlanır (62).

Koagülopati: KBH'da koagülopati esas olarak trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak meydana gelir. Trombositler anormal adezyon ve agregasyon gösterirler. Klinik olarak peteşi, purpura ve cerrahi işlem sırasında artmış kanama eğilimi vardır (58).

Nörolojik komplikasyonlar: KBY'li hastalarda üremik toksinlerin agregasyonuna bağlı ensefalopati gelişebilir. Yakın bir zamanda diyaliz gereksinimi olan veya diyaliz tedavisi alan hastaların yaklaşık %65'inde nöropati bulunur. Periferik nöropatiler kendilerini sensorimotor ve izole veya multipl mononöropati olarak gösterir. Hastalarda huzursuz bacak sendromu, Derin tendon reflekslerinde kayıp olabilir. Diyalize erken başlamak periferik nöropatileri önleyebilir ancak diyalize yanıt değişkindir. Diğer nöropatiler ise impotans ve otonomik fonksiyon bozukluğudur (57).

Mineral metabolizması bozuklukları: Kalsiyum, fosfor ve kemik bozuklukları kronik böbrek hastalığının kemik mineral bozuklukları olarak adlandırılır. En sık tespit edilen bozukluk osteitis fibrosa sistikadır. Aslında bu bozukluk sekonder hiperparatiroidizmin kemik değişiklikleridir. GFR normal değerinin %25 altına düştüğünde fosfor atılımı bozulur. Hiperfosfatemi hipokalsemiye yol açar. Sonuçta parathormon (PTH) sekresyonu uyarılır ki PTH'nın fosfatürik etkisi vardır ve bu etkiyle serum fosforunu normaleştirmeye çalışır. Bu sürekli olan süreç PTH seviyesinin yükselmesine ve yüksek kemik döngüsüne neden olur.

Osteomalazi renal osteodistrofinin düşük kemik döngüsüyle beraber olan formudur. Böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla beraber böbrek 25

hidroksikolekalsiferolün 1.25 dihidroksi formuna dönüşmesi azalır, bu durum hipokalsemiye ve anormal kemik mineralizasyonuna yol açar.

Adinamik kemik hastalığı düşük kemik döngüsü bozukluğudur. Son dönem böbrek hastalığına yaklaşmış hastaların %25 den fazlası minimal osteoid oluşumu ve kemik remodellinginin azaldığına ait kanıtlar gösterirler (58).

Endokrin bozukluklar: KBH lı hastalarda GFR 10-20 mg/dl altına indiğinde glukoz intoleransı meydana gelir. Bunun sebebi dolaşımdaki insülin seviyesinin insülinin renal klirensinin azalmasından dolayı artması ve periferik insülin rezistansıdır.

KBH'lı hastalarda libido azalması ve impotans sıktır. Erkeklerde testesteron seviyesi azalmıştır, kadınlar sıklıkla anovulatuvarıdır (58).

2.11 KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA TEDAVİ

Kronik böbrek hastalıklı hastada diyet uygulaması tedavinin temelini oluşturur. Hastaya göre protein, potasyum, tuz, su, fosfor ve magnezyum kısıtlaması yapılmalıdır (63).

Konservatif yöntemlerin etkisiz kaldığı hastalarda renal replasman tedavileri düşünülmelidir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ya da renal transplantasyondur. SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler (7).

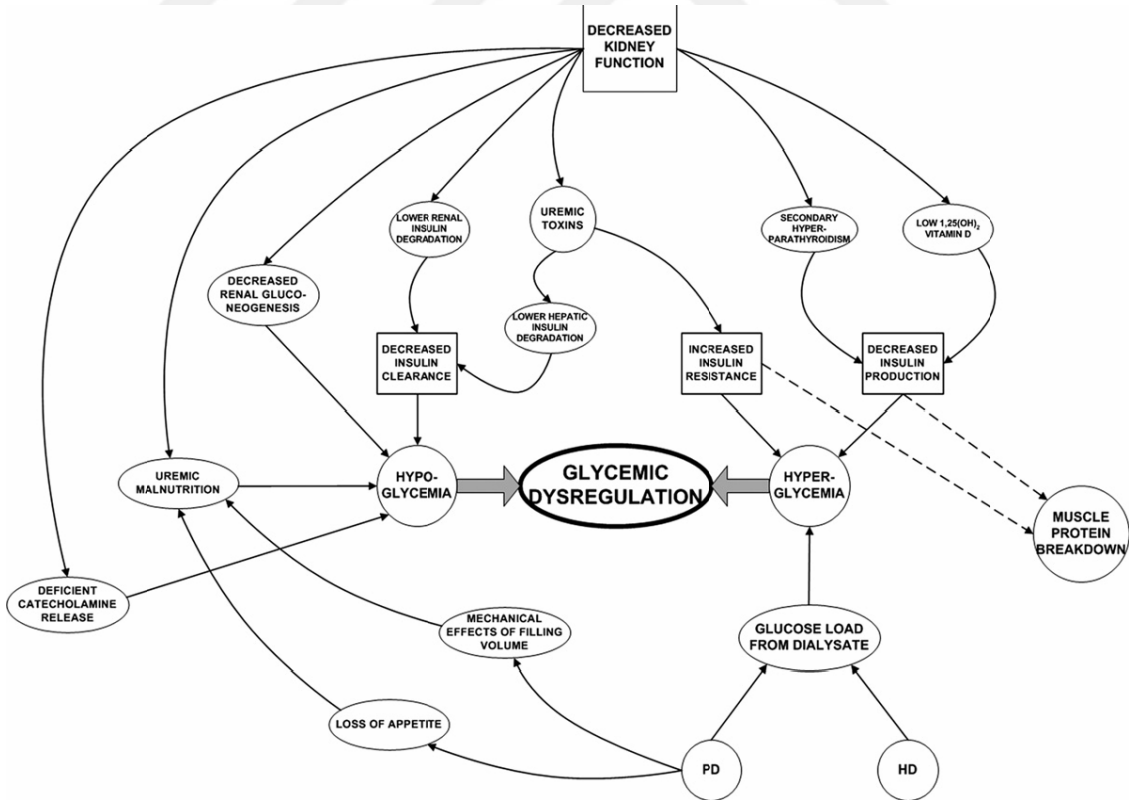
Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solid değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Diffüzyon konsantrasyon farkına bağlı olarak solütlerin yer değiştirmesi, ultrafiltrasyon ise hidrostatik basınç ile birlikte suyun ve suyu takiben solütlerin membranın diğer tarafına hareketidir(64).

2.12 KBH VE DİYABET İLİŞKİSİ

DM, son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir ve her yıl SDBY'li diyabetik hastaların oranı giderek artmaktadır (65). Türk nefroloji derneğinin ulusal kayıtlarına göre hemodiyaliz merkezlerindeki diyabetik hasta oranları:

- 1991 yılında: %4
- 2002 yılında: %18
- 2009 yılında %32.7
- 2012 yılında %35,88 olarak tespit edilmiştir (55).

KBY; diyabet dışı nedenle böbrek yetmezliği gelişen bir hastada bozulmuş açlık kan şekeri ve bozulmuş glikoz toleransına yol açarken diyabete bağlı böbrek yetmezliği gelişen bir hastada ise hipoglisemi ve hiperglisemi eğilimini artırır.



Şekil 1. Bozulmuş renal fonksiyonların glisemik kontrol üzerine etkisi (80)

Diyabetik diyaliz hastalarında hemodiyaliz veya periton diyaliz tedavilerinden hangisinin daha iyi seçim olduğunu söylemek güçtür. Diyabetik diyaliz hastalarında halen en yaygın renal replasman tedavi modeli hemodiyalizdir fakat bu tedavi modelinde damar giriş yolu problemleri, intradiyalitik hipotansiyon gibi klinik problemler sık görülür. Ayrıca periton diyaliz tedavisi alan diyabetik diyaliz hastalarında da periton membran geçirgenliğinde artma, ultrafiltrasyon yetersizliği gibi komplikasyonlar gelişebilir ve bu durum periton diyalizinde teknik yetersizliklere yol açabilir. Periton diyaliz tedavisinin SDBY’li diyabetik hastalarda başlangıç tedavisi olarak uygun olabileceğini gösteren -daha iyi kan basıncı kontrolü ve intraperitoneal insülin kullanımı ile diyabetik kontrolün düzelmesi, rezidüel renal fonksiyonun korunması- birçok faktör mevcuttur. Özellikle genç diyabetiklerde periton diyalizi ile mortalitenin hemodiyaliz tedavisine göre azaldığı bilinmektedir (65).

Diyalize giren diyabetik hastalarda glisemik kontrolün en iyi göstergesi çeşitli kısıtlamalar olsa da HbA1c’dir. Diyaliz hastalarında sürekli üremik ortam, metabolik asidoz, eritrosit yarı ömrünün kısalması, anemi, ESA kullanımı ve kan transfüzyonları HbA1c’yi yanlış etkileyebilmektedir.

Diyaliz hastalarında glisemik kontrol göstergesi olarak kullanılabilen diğer parametreler ise fruktozamin ve glikolize albumindir (66).

Fruktozamin son 2-3 haftalık dönemi gösterir. Ancak yüksek ürat düzeyi ölçümleri olumsuz etkiler, yine protein düzeyinin düşük olduğu durumlarda (nefrotik sendrom) yalancı şekilde düşük düzeydedir. HbA1c’ye üstün değildir (65,66).

Glikozile albuminin ise glisemik kontrolün belirlenmesinde terapötik sınırları netleşmemiştir. Ayrıca anlamlı proteinürisi olan hastalarda ve periton diyalizi yoluyla protein kaybeden hastalarda yalancı olarak düşük düzeylerde çıkabilir (65,66).

2.13 KRONİK BÖBBREK HASTALIĞI OLANLARDA DİYABET TEDAVİSİ

Bu hastalarda tedavi bireyselleştirilmelidir. Metfomin kullanımı GFR < 30 veya kreatinin 1,4 mg/dl nin üzerinde olduğu durumlarda kontrendikedir. GFR 30-45 ml/dk aralığında doz %50 oranında azaltılmalıdır. SU'lerden en güvenli ajan glipiziddir. Bu ajanla hipoglisemi riski glimepid ve glibenklamide göre daha azdır. Repaglinid ve nateglinidin metabolizmalarının böbrekten bağımsız olmaları nedeniyle diyabetik nefropatide kullanımları güvenlidir. TEMD e göre repaglinid GFR <15 ml/dk ise tercihen kullanılmamalı, nateglinid GFR <15 ml/dk ise kontrendike, GFR 15-30 ml/dk aralığında doz tercihen %50 oranında azaltılmalıdır. Akarbozun kullanımı GFR <25 ml/dk ise kontrendikedir. Glitazonların KBY de kullanımları mümkün olup bu ilaçların nefropati üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Pioglitazon GFR <30 ml/dk ise tercihen kullanılmamalıdır. DPP-4 inhibitörlerinin kullanımları böbrek yetmezliğinin düzeyine göre kısıtlanmalıdır. GLP-1 analogları ise GFR 30-50 ml/dk aralığında doz %50 oranında azaltılmalı, GFR <30 ml/dk ise kontrendikedir (10).

Böbrek yetmezliği olan hastalar için en güvenilir tedavi seçeneği insüлиндür. GFR >50 ml/dk ise insülinde doz değişikliği yapılmaz. GFR <10-50 ml/dk ise doz %25, GFR <10 ml/dk ise %50 azaltılmalıdır (67, 68). KBH'lı hastalarda başlangıçta insülin direnci ile birlikte insülin gereksinimi artar ancak ileri böbrek yetmezliğinde insülinin yarılanma ömrü uzadığı için tedavi dozu daha az olarak planlanmalı, bu hastalar hipoglisemi yönünden de takip edilmelidir (69,83).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Özel Keçiören Diyaliz Merkezi ve Özel Etlik Diyaliz Merkezi'nde Ocak 2012-Temmuz 2013 tarihleri arasında hemodiyalize girmiş diyabetik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. İncelenen toplam 118 dosyadan 94'ü çalışmaya dahil edilip 24'ü çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar (94 hasta):

1. En az 6 ay hemodiyalize girmiş
2. En az 2 kez rutin laboratuvar ölçümleri yapılmış tip 2 diyabetik hastalar

Çalışma dışı bırakılan hastalar (24 hasta):

1. 6 aydan kısa süre takip edilenler
2. Farklı nedenlerle rutin laboratuvar ölçümleri eksik yapılanlar
3. Dosya verileri yetersiz olan hastalar
4. Tip 1 DM tanılı hastalar

Hasta takip formuna hastaların demografik özellikleri, vasküler girişi yolu, ne kadar süredir hemodiyalize girdiği (hemodiyaliz başlangıç tarihi), aylık laboratuvar ölçümleri (kreatinin, total kalsiyum, fosfor, albumin, HDL, LDL, trigliserit, hemoglobin, lökosit, CRP) ve 3 ayda 1 kez yapılan laboratuvar testleri (HbA1c, ferritin, PTH) kaydedildikten sonra SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programına aktarıldı. Bu ham veriler, eksik ve yanlışlardan ayıklanıp ileri incelemeleri yapıldı.

Hemoglobin A1C değeri plazmada HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile TOSOH G7 cihazı ile ölçüldü. Kreatinin ölçümü, Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe

geliştirilmiş Jaffe metoduyla kinetik olarak; serum albümini ölçümü Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe bromocresol green (BCG) metoduyla; diğer biyokimyasal testler Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe yapıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama +/- standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Takip süresi içinde hastalar exitus olanlar ve yaşayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında demografik özellikler, HbA1c değerleri ve diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı fark olup olmadığında bakıldı. Grup sayısı iki olduğundan gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testiyle, normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

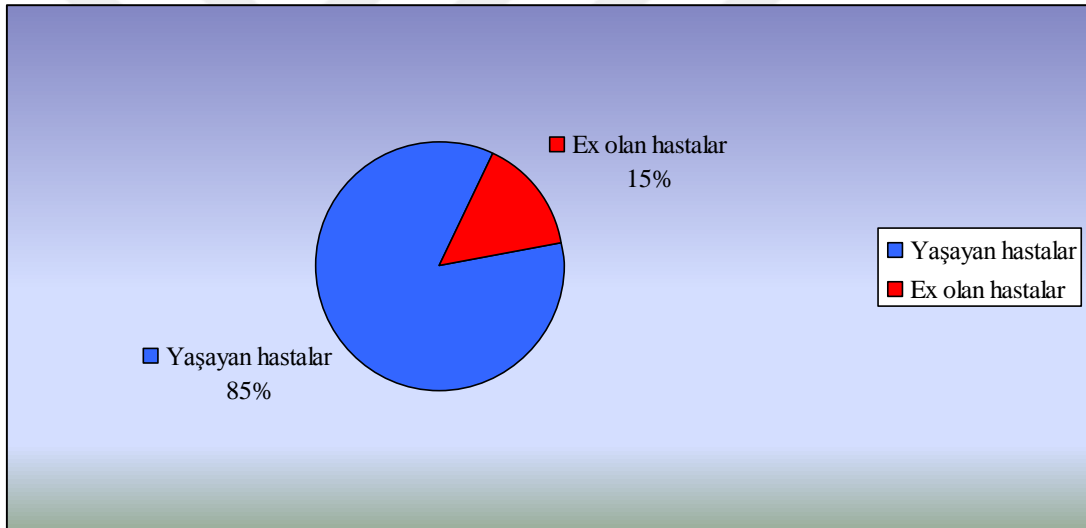
Yaşam olasılıkları Kaplan Meier yöntemine göre hesaplanmıştır. Yaşam süresini etkileyen faktörler Log rank testine göre araştırıldı. Çok değişkenli cox regresyon ile yaşam süresini etkileyen bağımsız faktörler belirlenmiştir.

$P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

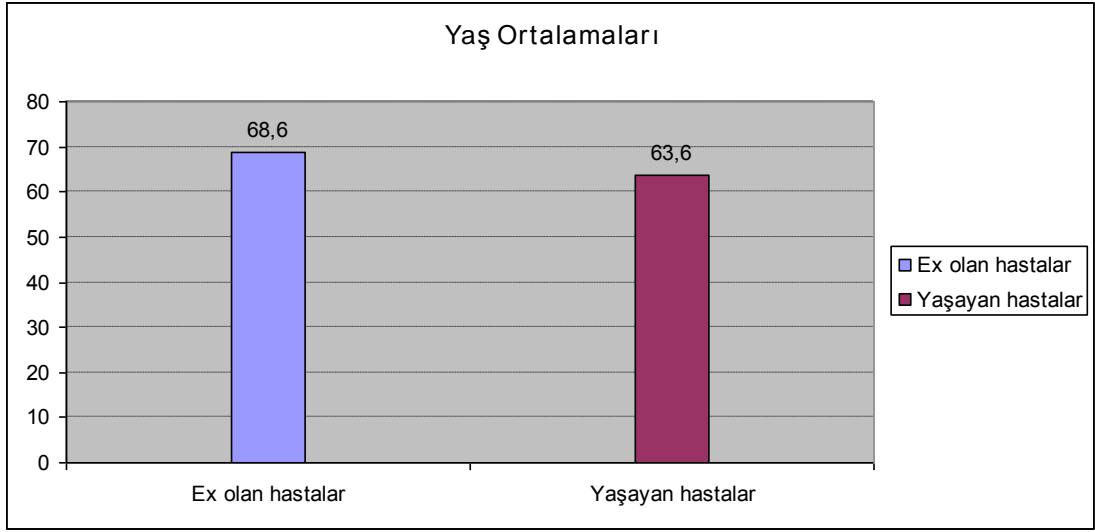
Çalışmamızda Özel Keçiören Diyaliz Merkezi ve Özel Etlik Diyaliz Merkezi'nde Ocak 2012-Temmuz 2013 tarihleri arasında hemodiyalize girmiş 118 diyabetik hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. İncelenen hastalardan 94'ü çalışmaya alınma kriterlerine uygun bulunarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 51(%54,2)'i erkek 43 (%45,8)'ü kadın olup yaş ortalaması 64,4 (27-90) idi. Ortalama HbA1c değeri 7,27 (5,03-11,41) olarak bulundu. 82 (%86,3) hastada vasküler giriş yolu olarak fistül, 12 (%13,7) hastada ise kateter kullanılmıştı. Çalışmaya alınan 94 hastadan 14 (%14,8)'inin exitus olduğu görüldü.



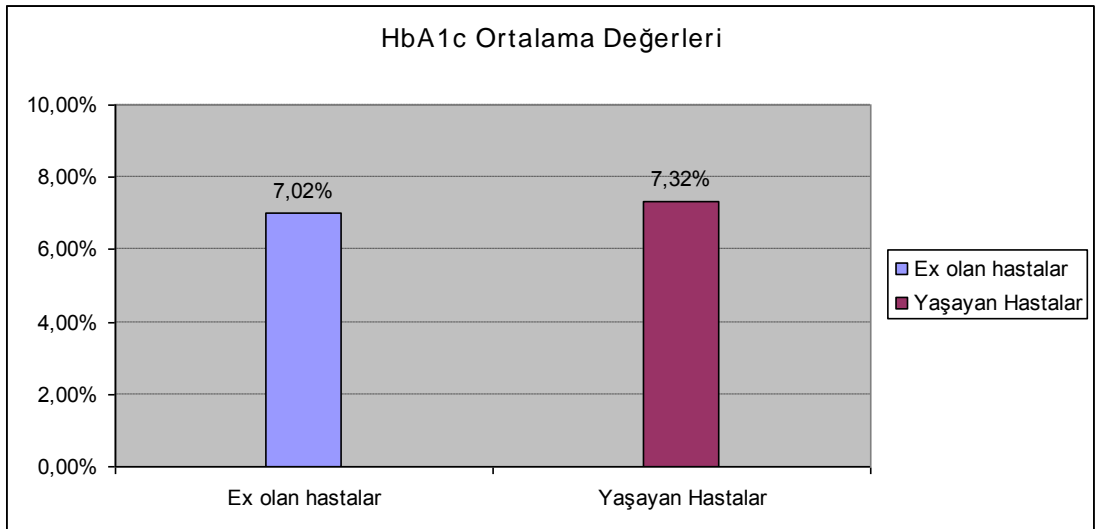
Grafik 1. Tüm hasta gurubunda mortalite oranı

Yaşayan ve exitus olan hastalar karşılaştırıldığında; exitus olanların ortalama yaşı 68,6 iken yaşayan hastaların ortalama yaşı 63,6 idi. İki grup arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,345).

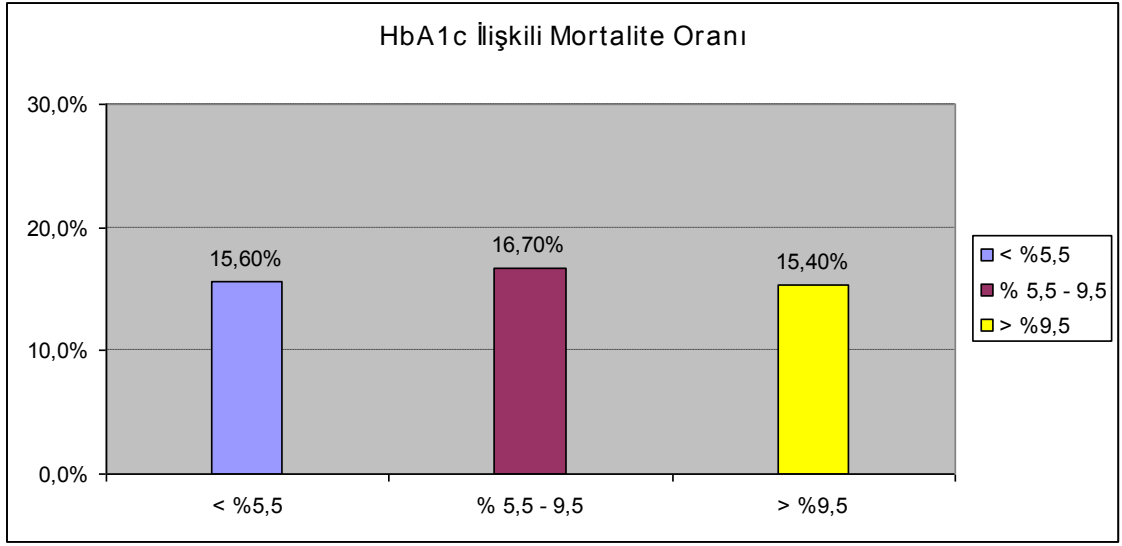


Grafik 2. Exitus olan ve yaşayan hastaların yaş ortalamaları

Exitus olan hastaların diyaliz öncesi bakılan ortalama HbA1c değeri %7,02 iken yaşayan hastaların diyaliz öncesi bakılan ortalama HbA1c değeri %7,32 idi. İki grup arasında ortalama HbA1c açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,99). Cox regresyon yaşam analizi kullanılarak hastalar HbA1c değerlerine göre alt gruplara (HbA1c <5,5 – HbA1c 5,5-9,5 arası ve HbA1c >9,5) ayrıldığında da mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmadı.



Grafik 3. Exitus olan ve yaşayan hastaların HbA1c ortalamaları



Grafik 4. HbA1c gruplarına göre mortalite oranları

Vasküler giriş yolunun mortalite ile ilişkisinin incelenmesinde fistül ya da kateter kullanımının mortalite üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Exitus olan hastalarda fistül kullanımı %86,7 iken yaşayan hasta grubunda bu oran %86,2 ile benzerdi. (p:0,99) Kateter kullanımı exitus olan hastalarda %13,3 iken yaşayan hastalarda %13,8 idi. (p:0,91).

Tablo 3. Exitus olan ve yaşayan hastaların laboratuvar verilerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Exitus olanlar	Yaşayan Hastalar	P değeri
HbA1c	%7,02	%7,32	0,99
Kreatinin	2,49	2,65	0,10
Total Kalsiyum	8,54	8,72	0,19
Fosfor	4,69	4,81	0,49
PTH	220,5	256,05	0,45
Albumin	3,76	3,91	0,27
Ferritin	568,7	537,0	0,63
LDL	84,7	100,9	0,045
HDL	35,03	35,82	0,60
Trigliserit	156,8	205,3	0,055
Hb	10,7	11,1	0,10
Lökosit	7,752	7,830	0,90
CRP	29,8	17,7	0,01

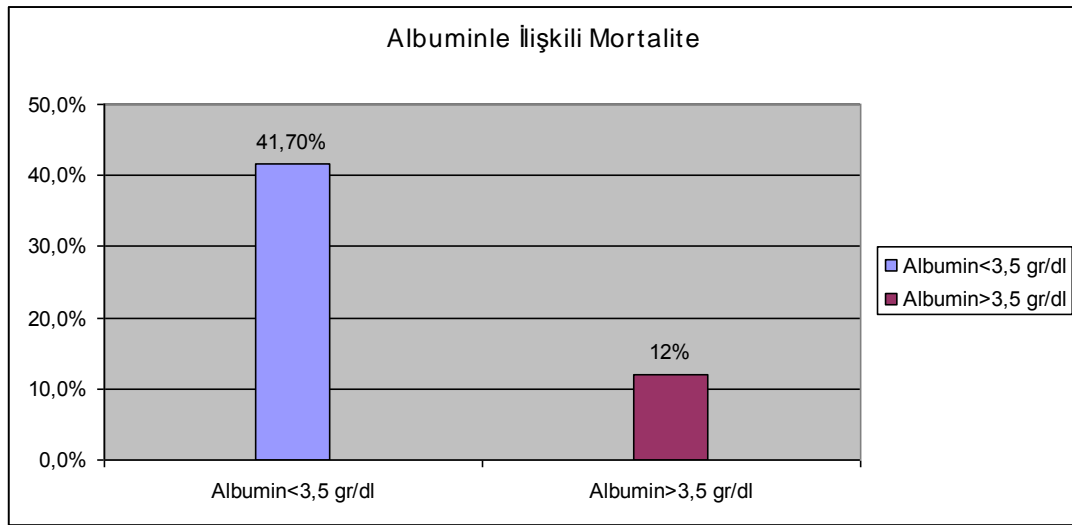
Exitus olanların ortalama diyaliz sonrası kreatinin değeri 2,49 iken yaşayan hastaların ortalama kreatinin değeri 2,65 idi. İki grup arasında kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,105).

Exitus olanların ortalama total kalsiyum değeri 8,54 iken yaşayan hastaların ortalama total kalsiyumu 8,72 idi. İki grup arasında total kalsiyum değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,197).

Exitus olanların ortalama fosfor değeri 4,69 iken yaşayan hastaların ortalama fosfor değeri 4,81 idi. İki grup arasında fosfor değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,493).

Exitus olanların ortalama PTH değeri 220,5 iken yaşayan hastaların ortalama PTH'si 256,05 idi. İki grup arasında PTH değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,459).

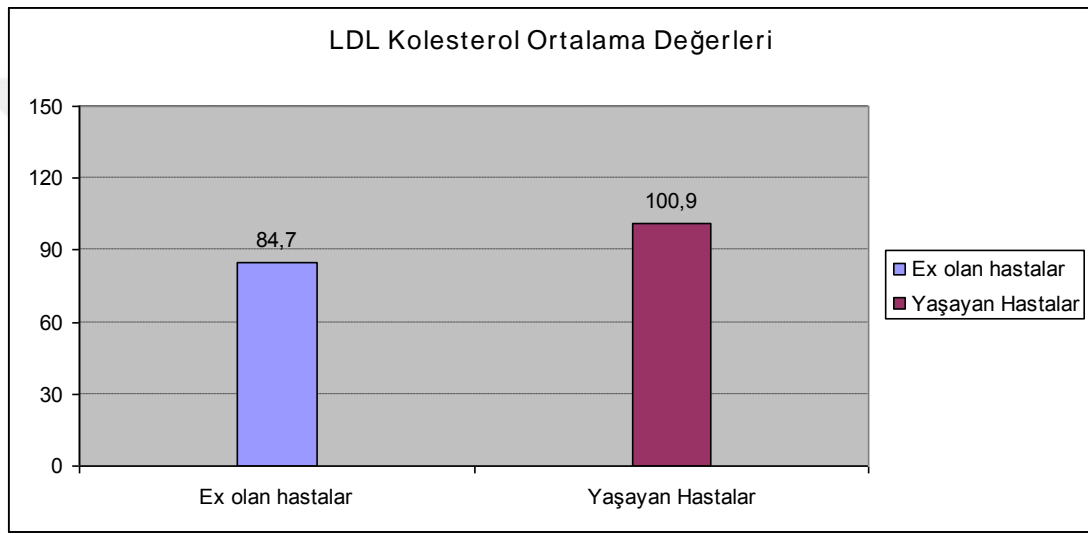
Exitus olanların ortalama albumin değeri 3,76 iken yaşayan hastaların ortalama albumini 3,91 idi. İki grup arasında albumin değerleri açısından anlamlı fark yoktu. (p:0,27) Hastalar albumin değerlerine göre <3,5 gr/dl ve >3,5 gr/dl olarak gruplandırıldığında ise; albumin<3,5 gr/dl olan grupta mortalite oranının %41,7 iken albumin>3,5 gr/dl olan grupta bu oranın %12 ile belirgin olarak daha düşük olduğu görüldü. Bu oran istatistiksel açıdan da anlamlıydı (p:0,021).



Grafik 5. Albumin ilişkili mortalite

Lipid parametrelerine bakıldığında exitus olanların ortalama HDL değeri 35,03 iken yaşayan hastaların ortalama HDL değeri 35,82 idi. İki grup arasında HDL değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,603).

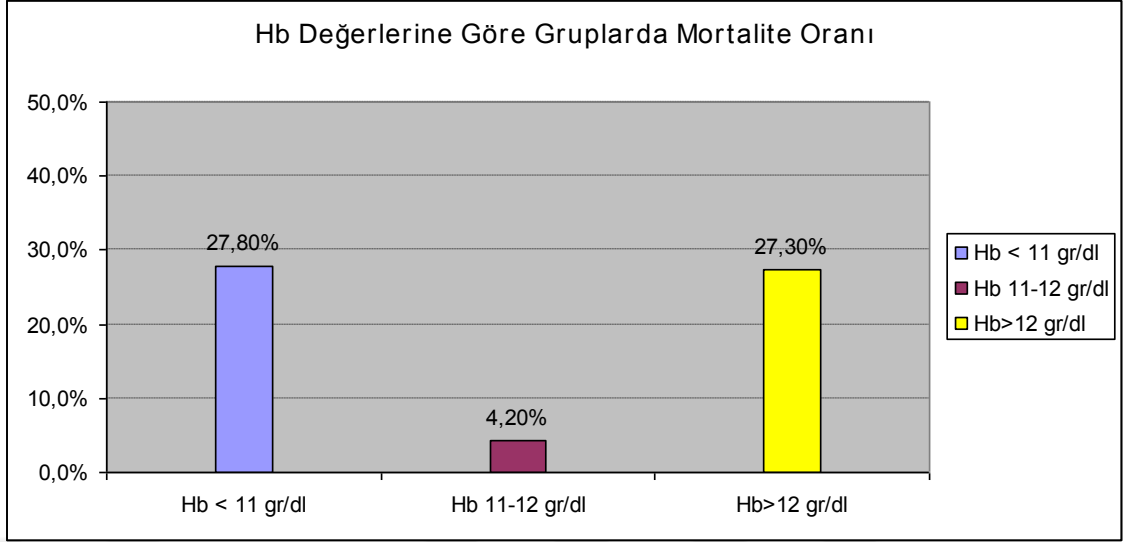
Exitus olanların ortalama LDL değeri 84,75 iken yaşayan hastaların ortalama LDL değeri 100,9 idi. İki grup arasında LDL değerleri açısından anlamlı fark saptandı (p:0,045). LDL değerine göre >100 mg/dl ve <100 mg/dl olarak gruplandırıldığında LDL>100 olanlarda mortalite oranının %9,5 LDL<100 olanlarda %20,8 olduğu görüldü. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,13).



Grafik 6. Exitus olan ve yaşayan hastaların ortalama LDL kolesterol değeri

Exitus olanların ortalama trigliserit değeri 156,8 iken yaşayan hastaların ortalama trigliserit değeri 205,3 idi. İki grup arasında trigliserit değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,055).

Exitus olanların ortalama hemoglobini 10,77 iken yaşayan hastaların ortalama hemoglobin değeri 11,19 idi. İki grup arasında hemoglobin değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p:0,103). Hb değerlerine göre <11 gr/dl, 11-12 gr/dl, >12 gr/dl olarak gruplandırıldığında en az mortalitenin Hb:11-12 gr/dl aralığında olan hastalarda %4,2 ile gerçekleştiği, diğer iki grupta mortalite oranlarının (sırasıyla %27,8 ve %27,3) benzer olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel açıdan da anlamlı bulundu (p:0,007).



Grafik 7. Hemoglobin gruplarına göre mortalite oranları

Exitus olanların ortalama CRP değeri 29,8 iken yaşayan hastaların ortalama CRP değeri 17,7 idi. İki grup arasında CRP değerleri açısından anlamlı fark vardı (p:0,019).

Exitus olanların ortalama lökosit değeri 7,752 iken yaşayan hastaların ortalama lökosit değeri 7,830 idi. İki grup arasında lökosit değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,908).

Exitus olanların ortalama ferritin değeri 568,7 iken yaşayan hastaların ortalama ferritin değeri 537,0 idi. İki grup arasında ferritin değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,632).

5. TARTIŞMA

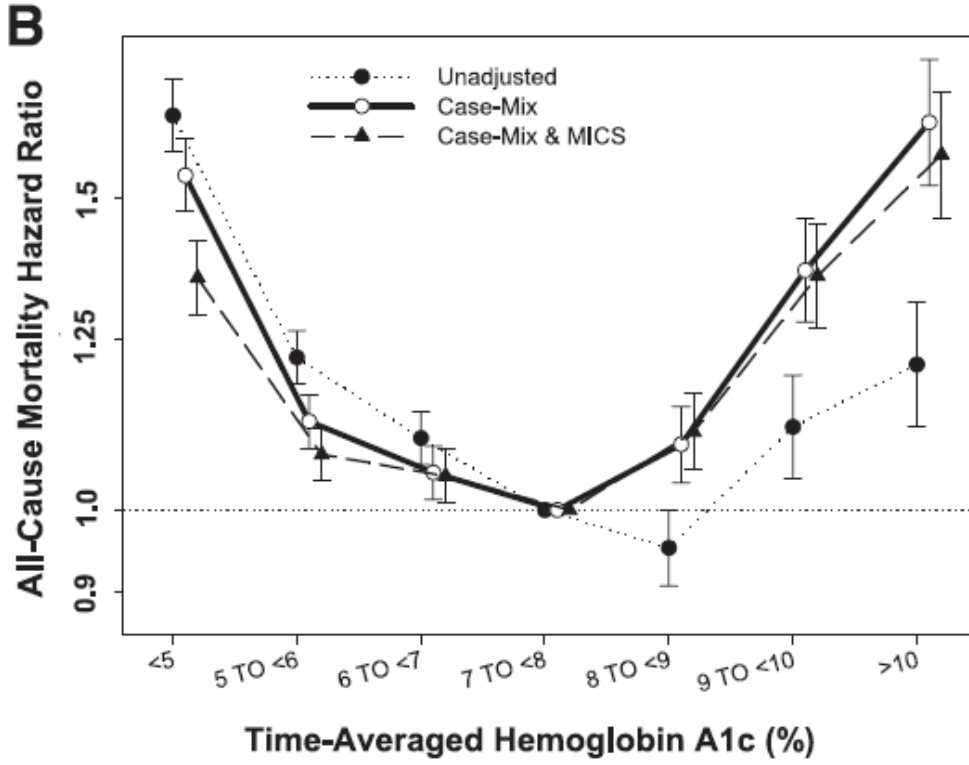
KBY etyolojisinde DM, HT ve glomeruler hastalıklar önemli yer tutmaktadır ve KBY’de mortalitenin yüksek olmasında DM ve kardiyovasküler hastalıklarla olan birlikteliğinin önemi büyüktür.

Sabin Shurraw ve ark. 2010 yılında yayınlanan çalışmasında; Kanada’da 21 hemodiyaliz merkezinde hemodiyalize girmekte olan 1484 Tip 2 DM tanılı hasta retrospektif olarak araştırılmış. 2001-2007 yılları arasındaki verileri incelenen bu hastalar HbA1c değerlerine göre üç gruba (<%7, %7-9, >%9) ayrılmış. Sadece HbA1c düzeylerinin dikkate alındığı unadjusted modelde HbA1c düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiş. Yaş, cinsiyet, etnik köken, hemodiyalize başlangıç tarihi, komorbid hastalıklar ve laboratuvar verileri (albumin, lipid düzeyleri, hemoglobin, crp) gibi mortalite üzerinde etkili olabilecek diğer faktörlerin dahil edildiği adjusted (düzeltilmiş) analizde de Hb1C düzeyleri ile mortalite arasında ilişki görülmemiş. Genel diyabetik popülasyonda HbA1c değerindeki artışla birlikte mortalitede artış beklenirken bu çalışmada fark görülmemesinin sebebi olarak kronik böbrek yetmezlikli hastaların farklı özellikler gösteren spesifik bir hasta grubu olması gösterilmiş.(hemodiyaliz hastalarında hiperlipidemi ve beden kitle indexi ile mortalite arasındaki ilişkinin normal hasta popülasyona göre zıt sonuçlarının olması da örnek olarak verilmiş) (70).

Taiwan’da Mai-Szu Wu ve ark. tek merkezli çalışmasında düzenli hemodiyalize giren 137 tip 2 DM tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiş, hastalar hemodiyalizden önceki HbA1c değerlerinde göre kötü glisemik kontrol (HbA1c>%10) ve iyi glisemik kontrol (HbA1c %5-10) grubu olarak iki gruba ayrılmış. 10 yıllık takip süresinde yüksek plazma glukoz düzeyine sahip hastalardaki (HbA1c>%10) mortalitenin, daha iyi kontrol altındaki gruba (HbA1c %5-10 arası) göre 1,3 ve 5 yıllık takiplerin hepsinde daha yüksek olduğu bildirilmiş (p<0,001) (71).

Kalantar-Zadeh ve ark. ABD’de yaptıkları çalışmada ise 2001-2006 yılları arasında 54.757 (%96 tip 2 DM) hemodiyalize giren diyabetik hasta retrospektif olarak incelemiş; unadjusted (yalnızca HbA1c) ve case-mix adjusted (HbA1c’ye ek

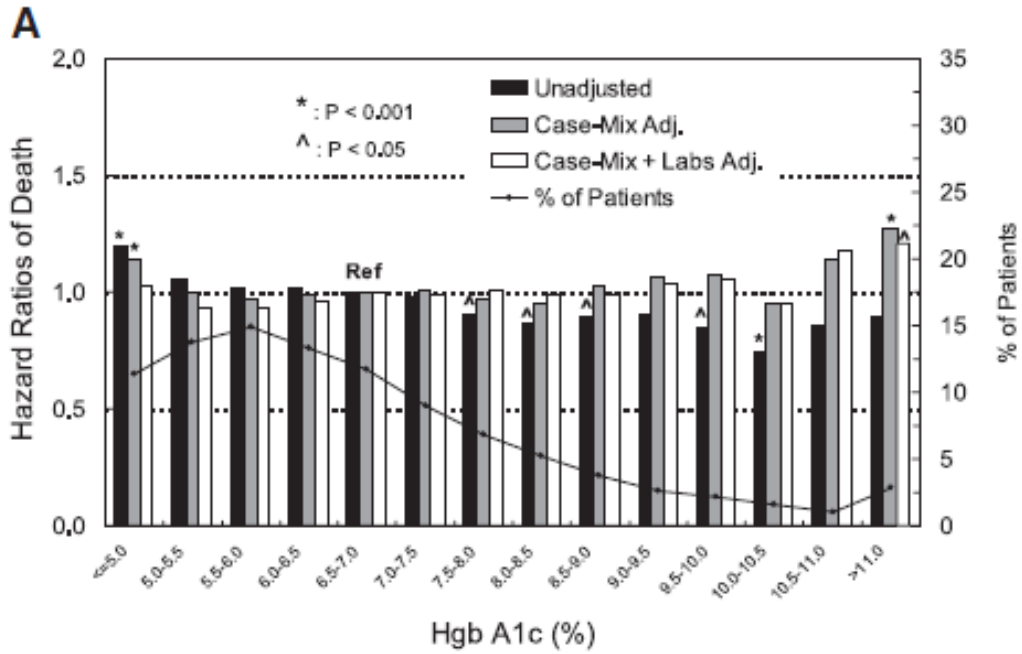
olarak yaş, cinsiyet, etnik köken gibi hasta özellikleri ve albumin, crp, lipid düzeyleri gibi mortaliteyi etkileyebilecek diğer faktörlerin eklendiği) olarak iki istatistikî model kullanılmış. Case-mix adjusted modelde HbA1c değerlerine göre hastalar %1'lik aralıklarla 7 gruba ayrıldığında, %8-8.9, %9-9.9 ve >%10 gruplarında HbA1c değeri %7-7.9 grubuna göre sırasıyla %11, %36 ve %59'luk mortalite riskinde artış gözlenmiş. Benzer simetride %6-6.9, %5-5.9 ve <%5 HbA1c'ye sahip hasta gruplarında da sırasıyla %5, %8, %35'lik mortalite artışı saptanmış. Çok düşük (HbA1c <%5, HR 1,35) ve çok yüksek (HbA1c >%10, HR 1,59) plazma glukoz düzeylerinin mortalite üzerinde belirgin olumsuz etkiye sahip olduğu görülmüş (72).



Şekil 2. Kalantar-Zadeh ve ark. çalışmasında HbA1c mortalite ilişkisi (izole ve diğer değişkenlerle birlikte)

Williams ve ark.'nın Massachusetts'te 24.875 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada (%94,5 tip 2 DM) 3 yıllık takip sonunda hastalar HbA1c değerlerine göre %0,5 lik aralıklarla alt gruplara ayrılmış (< %5,0'ten başlayıp, > %11'de sonlanmak üzere). Yaş, cinsiyet, etnik köken, vücut yüzey alanı, diyalize başlangıç tarihi, vasküler giriş yolu gibi bireysel faktörlerin ve albumin, hemoglobin, lökosit,

kalsiyum, fosfor, kreatinin, Kt/V oranı gibi mortalite üzerine etkili diğer faktörlerin de incelendiği bu çalışmada yalnız başına HbA1c (unadjusted), kişisel faktörlerle birlikte HbA1c (case-mixed adjusted) ve diğer laboratuvar verileri ve kişisel faktörlerle birlikte (case-mixed adjusted + lab adjusted) modellerinde HbA1c'nin mortalite üzerine etkisi incelenmiş. Standard cox analizde HbA1c <%5 olan hastalarda unadjusted modelde görülen mortalite artışının (HR:1,20) case-mix + lab adjusted modelde gözlenmediği; HbA1c > %11 olan hastalarda ise case-mix adjusted (HR:1,28) ve case-mix + lab. adjusted (HR:1,21) modellerde görülen mortalite artışının unadjusted modelde gözlenmediği bildirilmiş. Zaman bağımlı (time-depending adjusted) model kullanılarak yapılan cox analizde de HbA1c < %5 olan hastalarda mortalite artışının belirgin olduğu görülmüş (p<0,001) (73).



Şekil 3. Williams ve ark. çalışmasında HbA1c mortalite ilişkisi (izole ve diğer değişkenlerle birlikte)

Literatürdeki hemodiyalize giren diyabetik hastalardaki HbA1c'nin mortalite üzerine etkisine yönelik bu farklı sonuçlara ek olarak bizim çalışmamızda exitus olan ve yaşayan hastaların ortalama HbA1c değerleri arasında fark bulunmadı. HbA1c değerine göre hastalar alt gruplara (<5,5, 5,5-9,5 >9,5) ayrıldığında da benzer sonuç elde edilerek mortalite açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Çok yüksek ve çok

düşük HbA1c değerine sahip hastalarda mortalitenin artması beklenirken bizim çalışmamızda bu sonucun ortaya çıkmaması hasta sayısının kısıtlılığı ve uç değerlere sahip (<5,5 ve >9,5) hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Yine izlem süresinin farklılığı, çalışmalara alınan hasta özelliklerinin ve çalışmaya dahil edilen ek faktörlerin değişkenliği de farklı sonuçların ortaya çıkmasında etkili olmuş olabilir.

Hemodiyaliz hastalarında hiperlipidemi ile mortalite arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Johns Hopkins Üniversitesi'nden Liu ve ark.'nın 823 hemodiyaliz hastasında 3 yıllık izleme yaptıkları prospektif bir çalışmada, yaş, cinsiyet, etnik köken, crp ve serum albumin düzeylerini de içeren cox adjusted analizde tüm hasta grubunda düşük serum kolesterol düzeyi ile yüksek mortalite arasında ilişki olduğu bulunmuş (p:0,09). Bu ilişkinin inflamasyon ve malnutrisyon varlığında daha anlamlı olduğu bildirilmiş (p:0,03). Kolesterol düzeyi ile mortalite arasındaki bu paradox ilişkinin, malnutrisyon ve sistemik enfeksiyona sekonder olduğu belirtilmiştir (74). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da yaşayan hastaların LDL ortalaması 100,9 mg/dl exitus olan hastaların ortalama LDL değeri 84,75 mg/dl olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark bulundu (p:0,045).

2009 yılında yayınlanan, de Mutser ve ark.'nın Hollanda'da, 38 diyaliz merkezinde, 700 düzenli hemodiyalize giren hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada hastalar 2 yıl süreyle izlenmiş. 3 aylık periyotlarla düzenli olarak malnutrisyon, inflamasyon parametreleri ve protein alımları takip edilen bu hastalarda; albumin düzeyindeki her 1 gr/dl düşüşün %47'lik mortalite riskinde artışa sebep olduğu bildirilmiş. İnflamasyon parametrelerinin eklendiği adjusted modelde bu risk artışının %30'a; yaş, cinsiyet, etnik köken gibi hasta özelliklerinin de eklenmesiyle de %9'a gerilediği görülmüş. Başlangıçta hesaplanan mortalite riskindeki bu artışta, malnutrisyondan çok inflamasyonun etkili olduğu görülmüş (75). Bizim çalışmamızda da serum albumin seviyesine göre hastaların karşılaştırılmasında albumin <3,5 gr/dl olan grupta mortalitenin belirgin yüksek olduğu görüldü.(p:0,021) Kalantar-Zadeth ve ark. ABD'de yaptıkları çalışmada da HbA1c < %6 olan hastalardaki mortalite artışının hipoalbuminemik hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiş, bu durum malnutrisyon ve inflamasyonla açıklanmaya çalışılmış (72).

Japonya'da Iseki ve ark. yaptığı 163 hastalık prospektif bir çalışmada yaklaşık 6 yıl süreyle hastalar izlenmiş ve serum CRP düzeylerine göre <10 ve >10 mg/l olarak iki gruba ayrılmış. 5 yıllık survival oranı CRP düzeyi yüksek olan grupta %44,4 diğer grupta %82,5 olarak bulunmuş (p<0,0001). CRP düzeyi yüksek grupta mortalite riskinin 3,45 kat daha fazla olduğu belirtilmiş. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, diyalize başlangıç tarihi, serum albumin gibi diğer mortalitede etkili faktörler eklendiğinde mortalite riskinin 3,48'e yükseldiği, bu nedenle CRP'nin mortalitede bağımsız, önemli bir prediktör faktör olduğu vurgulanmış.(76) Bizim çalışmamızda da hastalar CRP değerine göre <5 ve >5 olarak iki gruba ayrıldığında exitus olan hastaların %86,7'sinin CRP>5 olan grupta olduğu görüldü. Exitus olan hastaların ortalama CRP değerinin istatistiki açıdan anlamlı ölçüde yaşayan hastalardan daha yüksek olduğu saptandı (p:0,019).

İtalya'da Di Lorio ve ark.nın 111 diyaliz merkezinde toplam 2201 hastanın dahil edildiği 2004 yılında yayınlanan bir çalışmasında; vasküler giriş yollarının mortalite ve morbidite üzerine etkisinin karşılaştırılmış. Santral venöz kateterin arteryovenöz fistüle göre mortalitede ve yatış oranlarında daha kötü sonuçları olduğu bulunsa da bu farkın yaş, cinsiyet, malnutrisyon, komorbid hastalıkların eklenmesiyle yapılan analizde ortadan kalktığı bildirilmiş. Böylelikle santral venöz kateter kullanımının arteryovenöz fistüle göre mortaliteyi arttırdığına dair bir sonuç elde edilememiş (77). Charmaine E.lok ve Robert Foley'in 2013 yılında American Society of Nephrology'de yayınlanan yazısında hemodiyaliz hastalarında 3 aylık mortalitenin kateter kullanımında %9.7 ile en yüksek oranda görüldüğü, bu oranın arteryovenöz greftte %4.8 ve arteryovenöz fistülde %3.1 olduğu bildirilmiş. Katetere bağlı ölümlerin %26'sının ilk 1 yıl içinde görüldüğü vurgulanmış (84). Her ne kadar bizim çalışmamızda muhtemelen hasta sayısının azlığına bağlı olarak vasküler giriş yolunun mortalite ile ilişkisi net olarak gösterilememiş olsa da bu grup hastalarda arteryovenöz fistülün daha doğru bir seçim olacağı inancındayız.

Wei Yang ve ark.nın ABD'de 2007 yılında yaptıkları 34,693 hemodiyaliz hastasının retrospektif olarak incelendiği bir kohort çalışmada, hemodiyalize giren hastalarda Hb düzeyi ile mortalite ve morbidite ilişkisi incelenmiş. Hb değeri 11-12,5 gr/dl aralığında olan hastaların en düşük mortalite ve yatış oranlarına sahip olduğu

görülmüş. Standard değer üzerindeki her 1 gr/dl Hb artışının mortalitede %33 risk artışına sebep olduğu bildirilmiştir(78). Robinson ve ark.nın ABD’de 5517 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada mortalitede etkili olabilecek 45 potansiyel değişkenin de (demografik özellikler, laboratuvar verileri, aldığı medikal tedaviler, vs) eklendiği adjusted analizde aneminin mortalite üzerine etkisi araştırılmış. 11-12 gr/dl’nin referans olarak alındığı çalışmada Hb 10-11 gr/dl olanlarda %22, Hb 9-10 gr/dl olanlarda %25, Hb < 9 olanlarda %74’lük mortalite riskinde artış saptanmış (79). Bizim çalışmamızda da exitus olan hastaların anlamlı olarak daha anemik seyrettiği görülürken, en düşük mortalitenin 11-12 gr/dl aralığında Hb değerine sahip hastalarda gerçekleştiği görüldü.



6. SONUÇLAR

1. Hemodiyalize giren tip 2 DM'li hastalarda HbA1c ile mortalite arasında ilişki kurulamadı.
2. Bu grup hastalarda CRP düzeyindeki artışın mortalitede artışa sebep olduğu;
3. Hiperkolesterolemi ile mortalite arasında ters bir ilişki olduğu;
4. Hipoalbuminemi ($alb < 3,5$ gr/dl) hastalarda mortalitenin arttığı;
5. Hb 11-12 gr/dl arasında mortalitenin en düşük olduğu görüldü.

Hasta sayısının az ve takip süresinin kısa olmasına bağlı olarak HbA1c ile mortalite arasında ilişki bulunamamakla birlikte; albumin, lipid, Hb, CRP gibi parametrelerin öneminin az sayıda hasta sayısı ile bile gösterilebilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Diyabetes mellitus yol açtığı akut ve kronik komplikasyonlar nedeniyle etkili tedavi edilmesi gereken, insidansı giderek artan ve ciddi sağlık harcamalarına yol açan sağlık problemlerinden biridir. HbA1c ise hastalığın takibinde kullandığımız en önemli laboratuvar parametresidir. Genel popülasyonda DM yönetiminde tedavi hedefleri net olarak bilinirken, yol açtığı komplikasyonlardan biri olan nefropatiye bağlı düzenli hemodiyalize girmekte olan hastalarda ulaşılması gereken hedef HbA1c değerleri net olarak belirlenememiştir. Biz bu çalışmada düzenli hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli diyabetik hastalarda hedeflenmesi gereken HbA1c düzeyini ve mortalitede etkili olabilecek diğer faktörleri belirlemeye çalıştık.

Materyal ve metod: Çalışmamızda Özel Keçiören Diyaliz Merkezi ve Özel Etlik Diyaliz Merkezi'nde Ocak 2012-Temmuz 2013 tarihleri arasında hemodiyalize girmiş diyabetik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek toplam 94 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, vasküler girişi yolu, hemodiyalize başlangıç tarihi, aylık laboratuvar ölçümleri (kreatinin, total kalsiyum, fosfor, albumin, HDL, LDL, trigliserit, hemoglobin, lökosit, CRP) ve 3 ayda 1 kez yapılan laboratuvar testleri (HbA1c, ferritin, PTH) hasta takip formuna kaydedildi. Hastalar exitus olan ve yaşayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmanın esas amacı olan hemodiyalize giren diyabetik hastalardaki hedef HbA1c düzeyini bulmak için öncelikle yalnızca exitus olan ve yaşayan hastaların ortalama HbA1c değerleri karşılaştırıldı. Sonra mortalite üzerine etkili olduğu bilinen diğer faktörlerin de eklendiği cox regresyon analizi ile hastalar HbA1c düzeyine göre üç gruba (<%5,5, %5,5-9,5, >%9,5) ayrılarak mortalite ile arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Yaşayan ve exitus olan hastaların ortalama HbA1c değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Diğer faktörlerin de eklendiği cox-regresyon analizinde HbA1c'ye göre gruplanan hastalar (<%5,5, %5,5-9,5, >%9,5) arasında mortalite açısından fark olmadığı görüldü.

Diğer faktörler incelendiğinde CRP yüksekliğinin ve hipoalbuminemisinin mortalite üzerinde etkili olduğu hiperlipidemi ile mortalitenin de ters korelasyon gösterdiği görüldü. Enfeksiyon ve malnütrisyonun KBY'li hastalardaki bilinen olumsuz etkisi bizim çalışmamızda da gösterilmiş oldu. Hb düzeylerinin de mortalite üzerinde etkisi olduğu; en düşük mortalitenin %4,2 ile Hb 11-12 gr/dl aralığındaki hastalarda gerçekleşirken, bu değerin üstünde ve altında mortalitenin istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı gözlemlendi.

Sonuçlar: Genel diyabetik popülasyonda ulaşılması hedeflenen HbA1c düzeyleri bilinirken KBY'li diyabetik hastaların farklı özellikler gösteren spesifik bir hasta grubu olması nedeniyle bu aralık net olarak belirlenememiştir. Çalışmamızda bu grup hastalarda HbA1c düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir. Bazı literatür verilerine göre çok yüksek ($HbA1c > \%9,5$) ve çok düşük ($HbA1c < \%5,5$) ortalama plazma glukoz düzeyine sahip hastalarda mortalitede artış beklenirken bizim çalışmamızda bu farkın görülmeişinin sebebi olarak hasta sayısının kısıtlılığı ve çok yüksek ve düşük HbA1c'ye sahip hastaların oldukça az olması olarak görüldü. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmaların daha güvenilir ve tedavide yol gösterici sonuçlar ortaya koyacağına inanmaktayız.

8. KAYNAKLAR

1. Metin Özata: Metabolizma ve Diyabet, 2. Baskı, 2011.
2. Masharani U, Karam JH, German MS. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Greenspan, FS, Gardner DG, Basic and Clinical Endocrinology, 7th ed, 2004, Mc Graw-Hill Inc., NY, pp:658-746.
3. Mc Culloch DK, Robertson RP. Pathogenesis of Type 2 DM. UpToDate ver 17.3:2010.
4. Powers AC, Diabetes Mellitus. In: Jameson JL, Harrison's Endocrinology Mc Graw-Hill Co., Pennsylvania, 2006, pp:283-29.
5. ADA Position Statement. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2009; 32 (suppl 1) S62-S67.
6. Cory, S, Ussery-Hall, A, Griffin-Blake, S, et, al. Prevalence of selected risk behaviors and chronic diseases and conditions-steps communities, United States, 2006-2007. MMWR CDC Surveill Summ 2010; 59:S1.
7. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları, 1996: 769-776.
8. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Türkiye'de Nefroloji – Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2012.
9. Mauri JM, Cleres M, Vela E. Design and validation of a model to predict early mortality in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1690-1696.

10. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu- 2013. (Yazım Komitesi: Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S ve Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu) 6. Baskı.
11. Başkal N. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması. Edit: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2.baskı 2005: 342-349.
12. Yenigün M, Altuntaş Y, Her Yönüyle Diabetes Mellitus 2. Baskı, 2001: 403-404,435.
13. King H. Rewers M. and WHO Diabetes Reporting group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes care 1993; 16: 157-17.
14. Satman I, Yılmaz T, Şengül A. Population- based study of Diabetes and risk characteristics in Turkey. Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.
15. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Yilmaz T, et al; The TURDEP-II Study Group Diabetes epidemic in Turkey; Results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II) Poster: A-11-2498. 47 th EASD Annual Meeting, 12-16 Sept 2011, Lisbon, Portugal. Diabetologia 2011; 54(Suppl 1): P2498.
16. Prof.Dr. Nevin Dinçdağ İç Hastalıkları Dergisi 2011, 18: 181-223.
17. Longo R. Understanding oral antidiabetic agents. American Journal of Nursing, 110 (2): 49-52.
18. Erol Ç, İç hasalıkları, bölüm 13; S:3805-3806.
19. Feld S. Endocr prac. 2002;8; 41-82 + Nathan DM et al. Diabetes care 2006; 29; 1963-72.

20. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA*, 287 (3): 360-372, 2002.
21. Nathan DM et al. *Diabetes care* 2006; 29; 1963-72.
22. Philippe J, Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents. *Int J Clin Pract*, 63 (2) 321-332, 2009.
23. Gardner D. Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8 ed: Mc Graw-Hill Medical, 2007:661-747.
24. Weir GC. Insulin therapy and its complications. In: Kenneth BL, ed. Principles and practice of endocrinology metabolism. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins; 2001, p:1348-60.
25. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14 ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:585-792.
26. Doç. Dr. M. Ayhan Karakoç, Uzm. Dr. Ceyla Konca, *Türk eczacılar birliği dergisi* 23: 14-18, 2010.
27. Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 11 ed: Saunders, 2007:1329-1389.
28. Barnett A.H. A review of basal insulines. *Diabetic Med.*2003; 20; 873-85.
29. 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* 48: 436-472, 2002.
30. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 65 321:405-412, 2000.

31. Clinical Biochemistry 40: 1398-1405, 2007, J Am Soc Nephrol 18:896-903, 2007.
32. Bağriacık: Tanı, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı. Novo Nordisk diyabet servisi yayınları, 1997.
33. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.
34. Sodeman WA. TM: Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal, 1. Baskı Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara, 1992 Cild 2.
35. King H. Aubert RF. Herman WH; Global burden of diabetes, 1995-2025. Diabetes care 1998; 21:1414-1431.
36. Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. Current medical research and opinion, 23 (4): 945-952, 2007.
37. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346:393-403, 2002.
38. Greene DA. Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. Am J Med, 80 (suppl 5a) 39-52, 1986.
39. Heller RS, Clarke P, Daly H, Davis I, Mc Culloch DK, Allison SP, Tattersall RB. Group education for obese patients with type II DM, greater success at less. Cost. Diabetes Medicine 5,552-556, 1998.
40. Garber AJ. Diabetes Mellitus "Internal Medicine", editor: Stein Jlt, Mosby – Year Book, St. Louis, Missouri, 1994; P:1391- 92.
41. Bağriacık N. Diabet ve tedavisi. Nurettin Uyca. Basım 1988.

42. Tüzün M; Diabetik ayak ve tedavisi; 2-6, 12-24 1998.
43. Themis Zelmanovitz, Fernando Gerchman, Amely PS Balthazar, Fulvio CS Thomazelli, Jorge D Matos and Luis H Canani: Diabetic nephropathy Diabetology & Metabolic Syndrome 2009, 1:10.
44. Dronovalli S, Duka I, Bakris GL: The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008-4: 44-452.
45. Ritz E, Rychlik I, editors. Nephropathy in type 2 diabetes. Oxford Press: Oxford, 1999; 45-6.
46. Mochhai Ravid, Hilel Savin, Itzhak Jutrin, Tamin Bental, Bernard Katz, Michael Lishner. Nephropathy in type 2 Diabetes. Annals of Internal Medicine. 118 P:577-581.
47. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven year prospective study. the microalbuminuria Collaborative Study Group. Diabet med 1999, 16:918-925.
48. Parving H. Treatment strategies for the high risk combination of Type 2 Diabetes and Microalbuminuria "4th International Symposium on type 2 diabetes mellitus". 1995; 64-66.
49. David S.H. Bell, MB Jimmy Alele. Postgraduate Medicine Symposium. Dealing with Diabetic nephropathy. Postgraduate Medicine 1999; (2):105.
50. Diabetes Forum, Diabetic nephropathy, American Diabetes Association Clinical Practice Recommendation, 2001.
51. DCCT research group, NEJM 1993;329:977 + UKPDS Group, Lancet 1998;352;837.

52. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive Blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), *Lancet* 352, 837-853,1998.
53. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-43.
54. Türk Nefroloji Derneği Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı.
55. Türk Nefroloji Derneği- 2012 Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation in Turkey.
56. KDIGO, Summary of recommendation statements, *Kidney Int* 2013; 3 (Suppl):5 + National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1.
57. Levey AS et al; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med.*2003 Jul 15;139(2):137-147.
58. Meyer TW et al. Uremia. *N Engl J Med.*2007 Sep 27;357(13):1316-2.
59. Klahr S, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Primary and secondary results of modification of diet in renal disease study. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 138-142.
60. Go AS et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 Sept 23;351(13): 1296-305.

61. Schiffrin E et al. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007 Jul 3;116(1):85-97.
62. Fox CH et al. A quick guide to evidence-based chronic kidney disease care for the primary care physician. *Postgrad Med*.2008 Jul 31;120 (2):E01-6.
63. Mitch WE, Walser M. Nutritional therapy for the uremic patient. In: Brenner BM, (eds), *The Kidney*. WB Saunders Co., Philadelphia, 1996, pp 2382-2424.
64. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: *Nefroloji El Kitabı* 3. Basım; 2002; 328-329.
65. Arzu AKGÜL, Siren SEZER: *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006.
66. Schnedl WJ, Liebming A, Roller RE, Lipp RW, Krejs GJ. Hemoglobin variants and determination of glycated hemoglobin (HbA1c). *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 94–98.
67. *Hippokratia* 2008, 12, 1: 22-27.
68. *Seminars in Dialysis* 2004, Vol 17, No 5, pp 365-370.
69. ADA Clinical Practice Recommendations 2010: Executive Summary: Standarts of medical care in diabetes-2010. *Diabetes care*; 33 suppl 1:S 4-10.
70. Glycemic Control and the Risk of Death in 1,484 Patients Receiving Maintenance Hemodialysis; *Am J Kidney Dis*. 2010 May;55(5):875-84.
71. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Oct;12(10):2105-10.
72. Glycemic Control and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients With Diabetes. *Diabetes*. 2012 Mar; 61(3):708-15.

73. Glycemic Control and Extended Hemodialysis Survival in Patients with Diabetes Mellitus: Comparative Results of Traditional and Time-Dependent Cox Model Analyses. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;5(9):1595-601.
74. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition 2004 Jan 28;291(4):451-9.
75. Association Between Serum Albumin and Mortality in Dialysis Patients Is Partly Explained by Inflammation, and Not by Malnutrition. *Journal of Renal Nutrition*. Volume 19, Issue 2, Pages 127-135.
76. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. (1999)14 (8): 1956-1960.
77. Vascular access for hemodialysis: the impact on morbidity and mortality. *J.Nephrol*. 2004 Jan-Feb;17(1):19-25.
78. Hemoglobin Variability and Mortality in ESRD. *JASN* December 2007 vol. 18 no.12 3164-3170.
79. Anemia and mortality in hemodialysis patients: Accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int*. 2005 Nov;68(5):2323-30
80. Glycemic control in diabetic CKD patients: where do we stand?: *Am J Kidney Dis*. 2008 Oct;52(4):766-77.
81. Tietz textbook of clinical chemistry. Carl A.Burtis, Ph.D.Edward R.Ashwood,M.D.Third Edition. 2003.790-796.
82. Harrison's principles of internal medicine. Braunwald, Fauci, Kasper, Hause R, Longo, Jameson, 2019-2025, 2003. 15th edition.
83. Suzuki Y, Arakawa M. Gejyo F and Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 7): 47–55.

84. Charmaine E. Lok and Robert Foley, Vascular Access Morbidity and Mortality: Trends of the Last Decade, *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1213–1219, 2013.

