



T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KALP YETERSİZLİĞİ TANISI OLMAYAN TİP 2 DİYABET
MELLİTUS TANILI HASTALARDA NT-PRO BNP VE
MİKROALBÜMİNÜRİ DÜZEYLERİNİ KARDİYAK
YETERSİZLİĞİ TANISINI ÖNGÖRME AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr. Mirac Tuğba CAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)



T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KALP YETERSİZLİĞİ TANISI OLMAYAN TİP 2 DİYABET
MELLİTUS TANILI HASTALARDA NT-PRO BNP VE
MİKROALBÜMİNÜRİ DÜZEYLERİNİ KARDİYAK
YETERSİZLİĞİ TANISINI ÖNGÖRME AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr. Mirac Tuğba CAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Seydahmet AKIN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul/2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitim süresi boyunca desteğini esirgemeyen, hekimlik ilkelerini ve insanları idare etme sanatını bize öğreten saygı değer ve pek kıymetli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Özcan KESKİN'e;

Asistanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşarak sabırlı bir yol gösterici olan değerli tez danışman hocam Doç. Dr. SeydahmetAKIN'a;

Akademisyenliğe olan sevgisini, kariyerini ve iş disiplinini her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. BanuBÖYÜK'e;

Meslek eğitimime katkılarından dolayı azmine ve çalışkanlığına gıpta ettiğim başasistanım Doç. Dr. Hande ERMAN'a;

Sıcakkanlılığı ve merhametiyle kısa sürede kendisini sevdiren, tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum kıymetli hocam Prof. Dr Kadir KAYATAŞ hocama;

Asistanlığım ilk günlerinden itibaren şefkat ve merhametini hissettiğim, eğitimimize değerli katkısı olan Doç. Dr. Arzu Cennet IŞIK'a;

Eğitimime katkısı olan diğer tüm hocalarım ve yandal uzmanlarıma; özellikle Hematolog Dr. GüvenYILMAZ ve Endokrinolog Dr. Serhat ÖZÇELİK'e

Meşakkatli bu süreçte desteklerini esirgemeyen ve yolu güzelleştiren sevgili asistan arkadaşlarıma;

Ablası olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, asistanlık sürecimde desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana güç veren canım kardeşim Sevde CAN'a;

Ömrüm boyunca desteğini, koşulsuz sevgisini hep hissettiğim, iyiki dediğim pek kıymetli annem, babam ablam ve enişteme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR | iv |
| TABLOLAR LİSTESİ | vi |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | ix |
| ÖZET | x |
| ABSTRACT | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. DİABETES MELLİTUS | 3 |
| 2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı | 3 |
| 2.1.2. Diabetes Mellitus ve Klinik Semptomları | 3 |
| 2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri | 3 |
| 2.1.4. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi | 3 |
| 2.1.5. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması | 4 |
| 2.2. TİP 2 DİABETES MELLİTUS | 4 |
| 2.2.1. T2DM Patofizyolojisi | 4 |
| 2.2.2. Tip2 DM Risk Faktörleri | 5 |
| 2.2.3. T2DM ve Komplikasyonları | 5 |
| 2.2.4. Tip 2 DM'in Tedavisi | 7 |
| 2.3. KALP YETERSİZLİĞİ | 7 |
| 2.3.1. Tanımı | 7 |
| 2.3.2. Epidemiyoloji | 7 |
| 2.3.3. Klinik Belirtileri | 7 |
| 2.3.4. Etiyoloji | 8 |
| 2.3.5. Sınıflandırma | 8 |
| 2.3.6. Patofizyoloji | 10 |
| 2.3.7. Tanı Yöntemleri | 10 |
| 2.3.8. Kalp Yetersizliğinde Tedavi | 12 |
| 2.4. KALP YETERSİZLİĞİ VE TİP2 DİYABETES MELLİTUS | 12 |
| 2.4.1. Tip 2 DM ve NT PRO-BNP | 13 |

| | |
|---|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 14 |
| 3.1. TANI | 15 |
| 3.2. İSTATİKSEL ANALİZ | 15 |
| 4. BULGULAR | 17 |
| 5. TARTIŞMA | 46 |
| 6. SONUÇLAR | 56 |
| KAYNAKLAR | 57 |
| ÖZGEÇMİŞ | 67 |
| EKLER | 69 |
| EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU (V. 3) | 69 |
| EK 2: BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU | 73 |

KISALTMALAR

| | |
|-------------------|---|
| ACCF | :Amerikan Collage of Cardiogly Foundation |
| ACEİ | :Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü |
| ADA | :American Diabetes Association |
| AHA | :American Heart Association |
| ARB | :Anjiyotensin reseptör blokörü |
| ASA | :Asetil Salisilik Asit |
| BNP | :Brain Natriüretik Peptid |
| CABG | :CoronerAnjio |
| DM | :Diyabetes Mellitus |
| DPP4 | :Dipeptidil proteaz |
| eGFR | :Tahmini glomerüler filtrasyon hızı |
| ESC | :EuropeanSociety of Cardiology |
| GLP 1 | :Glukagon benzeri peptid 1 |
| HbA1c | :Glikolize hemoglobin |
| HFimpEF | :Heart Failure with improved ejection fraction |
| HFmrEF | :Heart Failure with mildly reduced ejection fraction |
| HFpEF | :Heart failure with preserved ejection fraction |
| HFrEF | :Heart failure with reduced ejection fraction |
| KAH | :Koroner arter hastalığı |
| KBH | :Kronik Böbrek Hastalığı |
| KKB | :Kalsiyum kanal blokörü |
| KY | :Kalp Yetersizliği |
| HDL-K | :Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol |
| LDL-K | :Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol |
| LVEF | :Left Ventricular Ejection Fraction |
| MODY | :Maturity Onset Diabetes of Young |
| Non-HDL-K | :HDL olmayan kolesterol |
| NT PRO-BNP | :N Terminal PRO BNP |
| RAAS | :Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi |
| SGLT 2 | :Systematic Coronary Risk EstimationSodyum Glukoz Kotransport 2 |
| T2DM | :Tip 2 Diabetes Mellitus |
| TURDEP I | :Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması I |

TURDEP II :Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması II

UKPDS :United Kingdom Prospectif Diabetes Study

VKİ :Vücut Kitle İndeksi

TABLolar LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Kalp Yetersizliğinin ACC/AHA ve NHYA göre Sınıflandırılması (31) | 8 |
| Tablo 2: AHA/ACC(2022) ve ESC(2021) Kılavuzlarının Kalp Yetersizliği Sınıflamasının Karşılatırılması (35) | 9 |
| Tablo 3: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler | 17 |
| Tablo4: Hastaların Komorbiditelerine İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler | 18 |
| Tablo 5: Hastaların Kullandıkları İlaçlara İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler | 19 |
| Tablo 6: Hastaların Kullandıkları Antidiyabetik Ajanlara İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler | 20 |
| Tablo 7: Hastaların Kan Tetkik Sonuçlarının Dağılımı | 21 |
| Tablo 8: Hastaların MAK Değeri ile Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması | 22 |
| Tablo 9: Hastaların MAK Değerleri ile Komorbiditelerinin Karşılaştırılması | 23 |
| Tablo 10: Hastaların MAK Değerleri ile Kullandıkları İlaçların Karşılaştırılması | 24 |
| Tablo 11: Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedaviler ile MAK Değerlerinin Karşılaştırılması | 25 |
| Tablo 12: Hastaların MAK MAK<30 mg/g MAK>30 mg/g Değerleri ile Sosyodemografik Özellikleri ve Kan Tetkik Sonuçlarının Korelasyonunun İncelenmesi | 26 |
| Tablo 13: Hastaların MAK<30 mg/g MAK>30 mg/g Değeri ile Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması | 27 |
| Tablo 14: Hastaların MAK MAK<30 mg/g MAK>30 mg/g Değerleri ile Komorbiditelerinin Karşılaştırılması | 27 |
| Tablo 15: Hastaların MAK MAK<30 mg/g MAK>30 mg/g Değerleri ile Kullandıkları İlaçların Karşılaştırılması | 28 |

| | |
|--|----|
| Tablo 16: Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedaviler ile MAK<30 mg/g MAK>30 mg/g Değerlerinin Karşılaştırılması | 29 |
| Tablo 17. MAK Grupları Arasında Hastaların Kan Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması | 30 |
| Tablo 18. Hastaların NT-proBNP Değerleri ile Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması | 31 |
| Tablo 19. Hastaların NT-proBNP Değerleri ile Komorbiditelerinin Karşılaştırılması | 32 |
| Tablo 20. Hastaların NT-proBNP Değerleri ile Kullandıkları İlaçların Karşılaştırılması | 33 |
| Tablo 21. Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedaviler ile NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması | 34 |
| Tablo 22. Hastaların NT-proBNP Değerleri ile Sosyodemografik Özellikleri ve Kan Tetkik Sonuçlarının Korelasyonunun İncelenmesi | 35 |
| Tablo 23. DM Tanısı Olan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ile ESC Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 24. Tanısı Olan Hastaların Komorbiditeleri ile ESC Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 25. DM Tanısı Olan Hastaların ESC Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerleri ile MAK değerlerinin Karşılaştırılması | 37 |
| Tablo 26. DM Tanısı Olan Hastaların Kullandıkları İlaçlarla ESC Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması | 38 |
| Tablo 27. Tanısı Olan Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavilerle ESC Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 28. DM Tanısı Olan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ile ADA Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 29. DM Tanısı Olan Hastaların Komorbiditeleri ile ADA Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması | 41 |

| | |
|---|----|
| Tablo 30. DM Tanısı Olan Hastaların ADA Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerleri ile MAK Değerlerinin Karşılaştırılması | 42 |
| Tablo 31. DM Tanısı Olan Hastaların Kullandıkları İlaçlarla ADA Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması | 43 |
| Tablo 32. DM Tanısı Olan Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavilerle ADA Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması | 44 |
| Tablo 33. DM Tanısı Olan Hastalarda NT-proBNP seviyelerine etki eden faktörlerin çoklu doğrusal analiz ile değerlendirilmesi | 45 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: DM tanısına sahip olma ile MAK değerlerinin karşılaştırılması | 22 |
| Şekil 2. ESC kılavuzuna göre NT-proBNP sınıflamasının MAK değerleri ile karşılaştırılması | 38 |
| Şekil 3. ADA kılavuzuna göre NT-proBNP sınıflamasının MAK değerleri ile karşılaştırılması | 42 |

ÖZET

Amaç: Kalp yetersizliği tanısı olmayan T2DM tanılı hastaları;T2DM tanısı olmayan hastalarla karşılaştırılarak kalp yetersizliği tanısını öngörmeye; demografik, laboratuvar, diyabet süresi, kullanılan ilaçlar, ek hastalıklar da göz önüne alınarak NT- proBNP ve mikroalbüminüri düzeylerinin incelenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Kartal Lütfi Kırdar Şehir hastanesi İç Hastalıkları Diyabet Polikliniği'nde takipli 18 yaş üstü, en az 5 yıldır T2DM tanısı olan 200 hasta dahil edildi. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalar, 18 yaş altı hastalar, gebeler, düzenli takibe gelmeyen, kalp yetersizliği tanısı ve karaciğer sirozu tanısı olan, GFR<60 ml/dk ve kreatinin>1. 5mg/dl olan, kollajen doku hastalığı tanısı olan, nefrotik ve nefritik sendrom tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.T2DM tanısı ve kalp yetersizliği olmayan efor dispnesi tarifleyen 51 hasta grubu ile karşılaştırdık. Hastalar retrospektif olarak; hasta dosyalarından ve e-nabız verilerinden faydalanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 251 hastanın T2DM tanısı olanların 105 (%52. 5)'si kadın, T2DM tanısı olmayanların 22(%43, 1)'si erkektir. Katılımcıların yaş ortalaması T2DM tanısı olmayanlar için 53, 6±9, T2DM tanısı olanlar için 63, 3±9, 2 olarak bulunmuştur. T2DM tanılı hastalar için en sık hipertansiyonun (%79,5) eşlik ettiği izlenmiştir.T2DM tanısı olan hastalarınT2DM tanı süresi ortalamasının ise 18, 7±7, 5 yıl olduğu görüldü. T2DM tanısı olanların MAK (p<0.001) ve NT-proBNP (p=0.005) değerleri olmayanlara göre yüksek saptandı. T2DM hastalarında MAK değerleri; hipertansiyon, (p=0, 003), diyabetik nefropati (p<0. 001) ve KBH (p<0. 001) eşlik etmesiyle daha yüksek saptandı. Kalsiyum kanal blokeri (p=0,02) ve insulin (p=0,042) kullanımının artmış MAK değerleri ile ilişkili görüldü. T2DM hastalarında artmış diyabet süresi (p=0, 037), HbA1c (p=0, 002), glukoz (p=0, 049), kreatinin (p=0, 012), NT-proBNP (p=0,049) değerleri MAK ile ilişkili bulundu. NT-proBNP değerleri ise; KAH (p=0, 004), KBH (p<0, 001), SVO ve veya PAH (p=0, 003) tanısı olan hastalarda yüksek saptandı. NT- proBNP değerleri; yaş (p=0,000) diyabet süresi (p=0,000), kreatinin (p=0, 032) ile artış gösterilmiştir. ESC (European Society of Cardiology)(2023) kalp yetersizliği kılavuzuna göre kardiyak stresi olan hastalar için yapılan sınıflandırmada; %47orta riskli ve %16 yüksek riskli; ADA

(American Diabetes Association) kılavuzuna göre %26 yüksek riskli saptandı. ESC kılavuzuna göre diyabetik ayak ($p=0,01$) ve diyabetik nefropati ($p=0,049$) yüksek riskli saptanmıştır. ADA kılavuzuna göre diyabetik retinopati ($p=0,008$) ve diyabetik ayak ($p<0,001$) yüksek riskli saptanmıştır. NT-proBNP değerlerini tiyazid ($p=0,007$) kullanımı, beta bloker ($p=0,021$) kullanımı, ASA ($p=0,015$) kullanımının artırmış olduğu saptandı. Metformin ($p=0,022$) kullanımının ise azalttığı tespit edildi. ADA kılavuzuna göre; MAK değerleri yüksek olanların NT-proBNP ($p=0,036$) düzeylerinin yüksek olduğu saptandı. ESC kılavuzuna göre de MAK değerleri arttıkça NT-proBNP ($p=0,034$) değerlerinin artmış olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda T2DM tanılı hastaların MAK ve NT-proBNP değerleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Hastaların demografik özelliklerin, bazı ek hastalıkların, kullanılmakta olan ilaçların bu değerler üzerinde etkili olduğu görülmüştür. ESC ve ADA kılavuzlarına göre kardiyovasküler risk belirlemek amacıyla yaptığımız sınıflamada diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından diyabetik nefropati, diyabetik ayak, diyabetik retinopati varlığının NT-proBNP değerlerini artırmış olduğunu saptadık. Bununla birlikte artmış NT-proBNP değerlerinde diyabet komplikasyonları taramak gerektiğini, diyabet komplikasyonu gelişmiş özellikle mikroalbuminüri olan hastalarda ise kardiyovasküler hastalık taranması gerektiği görülmüştür. Böylece ESC kalpyetersizliği kılavuzunun da önerisiyle orta ve yüksek riskli saptanmış hastaların 6 ay -1 yıl arasında ekokardiyografi ile taranması gerekliliği vurgulanmıştır.

AnahtarKelimeler: Tip 2 Diabetes Mellitus, Kalp Yetmezliği, mikroalbuminüri, HbA1c, NT-proBNP, Hipertansiyon

ABSTRACT

Aim: The research aimed to examine NT -proBNP and Microalbuminuria levels in patients with T2DM without Heart Failure in comparison with patients without T2DM to predict the diagnosis of Heart Failure, taking into account demographic, laboratory, diabetes duration, medications used, comorbidities.

Materials and Methods: 200 patients over 18 years of age with T2DM for at least 5 years followed in the Internal Medicine Diabetes Outpatient Clinic of Kartal Lütü Kırdar City Hospital were included. Patients diagnosed with Type 1 Diabetes, patients under the age of 18, pregnant women, patients who did not come to regular follow-up, patients with a diagnosis of heart failure and liver cirrhosis, patients with GFR <60 ml/min and creatinine >1.5 mg/dl, patients with a diagnosis of collagen tissue disease, patients with a diagnosis of nephrotic and nephritic syndrome were excluded from the study. It is compared with a group of 51 patients who described exertional dyspnea without non-DM heart failure. Patients were evaluated retrospectively using patient files and e-nabız data.

Results: Of the 251 patients included in our study, 105 (52.5%) of those with T2DM were female and 22 (43.1%) of those without T2DM were male. The mean age of the participants was 53.6±9 years for those without T2DM and 63.3±9.2 years for those with T2DM. Hypertension (79.5%) was the most common comorbidity of T2DM. The mean duration of T2DM diagnosis in patients with T2DM was 18.7±7.5 years. MAK ($p<0.001$) and NT-proBNP ($p=0.005$) values were higher in patients with T2DM compared to those without T2DM. MAK values were higher in T2DM patients with hypertension ($p=0.003$), diabetic nephropathy ($p<0.001$) and CKD ($p<0.001$). The use of calcium channel blockers ($p=0.02$) and insulin ($p=0.042$) were associated with increased MAK values. Increased diabetes duration ($p=0.037$), HbA1c ($p=0.002$), glucose ($p=0.049$), creatinine ($p=0.012$), NT-proBNP ($P=0.049$) values were found associated with MAK in T2DM patients. NT-proBNP values were higher in patients with CAD ($p=0.004$), CKD ($p<0.001$), LVO and or PAH ($p=0.003$). NT-proBNP values increased with age ($p=0.000$), duration of diabetes ($p=0.000$), creatinine ($p=0.032$), according to ESC (2023) heart failure guidelines %47 were found intermediate risk and %16 were found high risk,

according to ADA guidelines %26 were high risk. Diabetic foot ($p=0.01$) and diabetic nephropathy ($p=0.049$) were found to be high risk according to ESC guidelines. Diabetic retinopathy ($p=0.008$) and diabetic foot ($p<0.001$) were found to be high risk according to ADA guidelines. NT-proBNP values were found to be increased by thiazide use ($p=0.007$), beta blocker use ($p=0.021$) and ASA ($p=0.015$) However it is found that the use of metformin ($p=0.022$) decreased NT-proBNP. According to the ADA guideline it is shown that the levels of NT-proBNP ($p=0.036$) are high in patients with high MAK values. According to the ESC guideline, the more MAK values increase the higher are the levels of NT-proBNP ($p=0.034$)

Conclusion: Conclusion: In our study, a positive relationship was found between MAK and NT-proBNP values of patients diagnosed with T2DM. It has been observed that the demographic characteristics of the patients, some additional diseases, and the medications they use have an impact on these values. In the classification we made to determine cardiovascular risk according to ESC and ADA guidelines, we found that NT-proBNP values were increased in diabetic nephropathy, diabetic foot and diabetic retinopathy, which are microvascular complications of diabetes. However, it has been observed that increased NT-proBNP values should be screened for diabetes complications, and cardiovascular disease should be screened for patients with diabetes complications, especially microalbuminuria. Thus, with the recommendation of the ESC heart failure guideline, it is emphasized that patients with medium and high risk should be screened with echocardiography between 6 months and 1 year.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, heart failure, microalbuminuria, HbA1c, NT-proBNP, hypertension,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği ile diyabet arasındaki çift yönlü ilişki çok faktörlüdür ve birbirine bağlı birçok mekanizmayı içerir. Diyabet, kalp yetmezliği için bilinen bir risk faktörüdür, gelişme riskini artırır ve ilerlemesini hızlandırır. Öte yandan kalp yetmezliği, diyabetli hastalarda insülin direncinin gelişmesine ve glisemik kontrolün kötüleşmesine katkıda bulunabilir. Obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi ortak risk faktörleri her iki durumun da gelişmesine katkıda bulunur. Ayrıca diyabetli bireylerde kalp yetersizliğinin patogenezinde hiperglisemi, insülin direnci, kronik inflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon da önemli rol oynamaktadır. Kalp yetmezliği ile diyabet arasındaki çift yönlü ilişkininönemli klinik sonuçları vardır. Kalp yetmezliği ve diyabeti olan hastalar, diyabeti olmayanlara göre daha yüksek hastaneye yatış oranları, morbidite ve mortalite dahil olmak üzere daha kötü sonuçlara sahiptir. Optimal yönetim stratejileri, yaşam tarzı değişikliklerine, farmakoterapiye, glisemik kontrole ve kardiyovasküler riskin azaltılmasına odaklanarak her iki durumu aynı anda hedeflenmelidir (1).

Natriüretik peptitler, miyokardiyal gerilime ve artan intravasküler hacme yanıtolarak kalpten salınır ve ekokardiyografiyle karşılaştırıldığında kalp yetmezliği tanısı için daha doğru sonuçlar sağlar (2). B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal proBNP fragmanı (NT-proBNP), hastalığın tüm evrelerinde kalp yetmezliği olan hastalarda sonuçları güçlü belirleyicileridir (3).

Kalp yetmezliğinin teşhisi, çeşitli tıbbi durumların neden olabileceği semptomların spesifik olmayan doğasından dolayı genellikle zordur. Natriüretik peptitler (NP'ler), kalp yetmezliğinin teşhisinde önemli biyobelirteçler olarak kabul edilmiştir. NT-proBNP konsantrasyonları hasta profiline ve klinik senaryoya göre değişiklik gösterir; bu nedenle değerler yorumlanmalıdır. ESC, Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Koleji'ndenKardiyoloji ve Amerikan Diyabet Derneği NP'lerin kalp yetersizliği tanısı koymak için dikkate alınması gerektiğini önermektedir(4). ADA, diyabet hastalarında kalp yetersizliğini tespit etmek için tek bir 125 pg/ml değeri önermektedir (5).

Tip 2 DM hastalarında %30-40 oranında anormal idrar albümin seviyeleri görülür. Tip 2 diyabetli hastalarda böbrek hastalığı kardiyovasküler hastalıktan ölüm

oranını artırır(6). Diyabetik nefropatinin erken bir belirteci olan mikroalbuminüri, KVH için bağımsız bir risk faktörüdür (6).

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Diyabet Polikliniği'nde takip edilen kalp yetersizliği tanısı olmayan Tip 2 DM tanılı hastalarla, Tip2 DM tanısı olmayan ancak efordispnesi, çarpıntı tarifleyen hastalarla karşılaştırılarak kalp yetersizliği tanısını öngörmede; demografik, laboratuvar, diyabet süresi, kullanılan ilaçlar, ek hastalıklar da gözönüne alınarak NT-proBNP ve mikroalbuminüri düzeylerini karşılaştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes Mellitus, pankreas beta hücre yetmezliği ve dokuların insülineduyarlılığının azalmasının değişen kombinasyonlarından kaynaklanan heterojen bir hastalıktır (7).

2.1.2. Diabetes Mellitus ve Klinik Semptomları

Belirgin hipergliseminin semptomları arasında poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji ve bulanık görme yer alır. Büyümenin bozulması ve bazı enfeksiyonlara yatkınlık da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir. Kontrolsüz diyabetin akut, hayatı tehdit eden sonuçları ketoasidozlu hiperglisemi veya ketotik olmayan hiperosmolar sendromdur (8).

2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tip 2 DM teşhisinde kullanılacak birçok test vardır. Yine de, kullanım kolaylığı ve güvenilirliği açısından önerilen HbA_{1c} ölçüm seviyeleri eşik değerleriyle birlikte $\geq 6,5$ olması diyabet için tanısaldır. Açlık plazma glikoz seviyelerinin ölçülmesi de dahil olmak üzere başka testler de kullanılabilir; bu seviyenin ≥ 126 mg/dL olması, farklı bir günde yapılan testle diyabet için tanısaldır. Alternatif olarak, klasik semptomları olan ve tokluk kan şekeri ≥ 200 mg olan kişilerde diyabet tanısı konulabilir (9).

2.1.4. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diabetes Mellitus, dünya nüfusunun neredeyse %6'sını etkileyen en yaygın endokrin bozukluklardan biridir. Diyabetli hasta sayısı 2025 yılında 300 milyona ulaşacaktır (Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2001) Bu hastaların %97'sinden fazlasında tip II diyabet olacaktır (10).

Türk erişkin toplumda diyabet sıklığı %13.7'ye kadar varmaktadır. Türkiye'deki DM'li hastalarda cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (12).Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması I (TURDEP I) ve Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması II (TURDEP II) ışığında DM ülkemiz genelinde 12 yıl içerisinde %90, obezite ise %44 artmıştır(11,12).

2.1.5. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

- 1) Tip 1 diabetes (β hücre destrüksiyonu ve mutlak insülin yetersizliği)
 - a) İmmün aracılıklı
 - b) İdiopatik
- 2) Tip 2 DM (insülin yetersizliği ve/veya insülin rezistansı)
- 3) Gestasyonel DM
- 4) Diğer spesifik tip diyabet nedenleri
 - c) Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler (MODY)
 - d) İnsülin aktivasyonunda genetik defekt
 - e) Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - f) Endokrinopati (Akromegali, Cushing sendromu, Glukagonama, Hipertiroidizm, Feokromasitoma, Somatostinoma)
 - g) İlaç veya kimyasal maddeler (Nikotik asit, Glukokortikoidler, Tiroid hormonları, β -adrenerjik agonistler, Tiazidler, İnterferonlar)
 - h) Enfeksiyonlar (Konjenital Rubella, Sitomegalovirus) (8).

2.2. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Tip 2 diyabet, iki patojenik kusur, bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Ortaya çıkan hiperglisemi, diyabetli hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olur (13).

2.2.1. T2DM Patofizyolojisi

T2DM patofizyolojisinde aşağıda belirtilen mekanizmalardan bir ya da birden fazlası rol oynar:

- 1) Beta hücrelerinden insülin salgılanmasının azalması
- 5) Alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasının artması
- 6) Karaciğerden glukoz üretiminin artması
- 7) Beyinde nörotransmitter disfonksiyonu gelişmesi
- 8) Lipoliz artışı
- 9) Böbrekten glukoz reabsorbsiyonu
- 10) İnce bağırsaktaki inkretin etkisinin azalması
- 11) İskelet kası, adipoz doku ve karaciğer gibi periferik dokularda glukoz alımının zarargörmesi(14).

2.2.2. Tip2 DM Risk Faktörleri

Genetik, çevresel ve metabolik risk faktörleri birbiriyle ilişkili olup T2DM gelişimine katkıda bulunur. Ailede diyabet öyküsü, yaş, obezite ve sedanter yaşam yüksek risk faktörlerindedir. Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı tip 2 diyabet geliştirme riskini artırır. İnsülin direnci olan kişiler, tip 2 diyabetli kişilerle aynı risk faktörlerinin çoğunu paylaşırlar. Bunlar hiperinsülinemi, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı, hipertansiyon, protrombotik durum, hiperürisemi ve polikistik over sendromunu içerir (15).

2.2.3. T2DM ve Komplikasyonları

Kontrolsüz T2DM akut ve kronik çeşitli komplikasyonlara sebep olmaktadır (16).

1)T2DM'in Akut Komplikasyonları: Akut komplikasyonlar hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum olarak tanımlanır (17,18).

2)T2DM'in Kronik Komplikasyonları: Kronik komplikasyonlar vasküler ve vasküler olmayan komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık) olarak ikiye ayrılır. Vasküler olmayan komplikasyonlar arasında gastroparezi, cinsel işlev bozukluğu ve cilt değişiklikleri gibi sorunlar yer alır (19).

A)T2DM'in Mikrovasküler Komplikasyonları:

1) Diyabetik Nöropati: Diyabetin kronik komplikasyonları arasında diyabetik nöropati en yaygın olanlardan biridir. Diyabetik nöropati görsel, gastrointestinal, cinsel ve periferik vasküler rahatsızlıklara yol açar(20).

2) Diyabetik Retinopati: Sanayileşmiş ülkelerde diyabetik retinopati, diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve çalışma çağındaki nüfusta körlüğün en yaygın nedenidir. Diyabetli hastalarda görme kaybının başlıca nedenleri diyabetik makula ödemi ve proliferatif diyabetik retinopatidir(21).

3) Diyabetik Ayak: Mikrovasküler bir komplikasyon olan diyabetik ayak ülserleri, morbidite ve mortalitede önemli bir artışla ilişkilidir. Diyabetik ayak; nöropati, periferik arter hastalıkları, ayak deformiteleri ve enfeksiyonlardan oluşan bir komplikasyondur(22).

4) Diyabetik Nefropati: Diyabetik Nefropati (DN), Batı dünyasında son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en yaygın nedenidir. Diyabetik nefropati, mikroalbuminüri ile başlayan, proteinüri, azotemi ve SDBY ile sonuçlanan iyi tanımlanmış bir klinik seyir izler. Aşırıproteinürinin başlangıcından önce, renal hiperfiltrasyon, hiperperfüzyon ve makromoleküllere karşı kapiller geçirgenliğin artması gibi çeşitli renal fonksiyonel değişiklikler vardır (23). Albüminüri; endotel disfonksiyonunu ve vasküler zararı gösteren belirteçtir. Üriner albümin-kreatinin oranı, farklı albüminüri seviyeleri için kategorileri belirlemek üzere hesaplanmıştır: <30 mg/g normoalbuminüri, 30-300 mg/g mikroalbuminüri olarak ≥ 300 mg/g ise makroalbuminüri olarak sınıflandırılır (24). Diyabetik nefropatinin erken bir belirteci olan mikroalbuminüri, kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür (6).

B)T2DM'in Makrovasküler Komplikasyonları: Diyabet, yetişkinlerde ölüm oranlarında %75'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir ve kardiyovasküler hastalıklar, ölüm oranlarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı, kronik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati ve kardiyovasküler otonomik nöropati dahil olmak üzere diyabetle ilişkili makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar; yaşam kalitesinin bozulmasından, sakatlıktan ve diyabet ile ilişkili erken ölümden sorumludur (25).

2.2.4. T2 DM'in Tedavisi

T2DM oral hipoglisemiklerle tedavi edilir. T2DM için ana ilaç tedavisi, insülin salgılatıcılar, biguanidler, insülin duyarlılaştırıcılar, alfa glukozidaz inhibitörleri, inkretin mimetikleri, amilin antagonistleri ve sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 (SGLT-2) inhibitörlerinden oluşur. Monoterapi olarak birinci basamak oral hipoglisemik ajanlarla terapötik hedeflere ulaşamayan hastalarda sıklıkla ikili ilaç tedavileri önerilmektedir (15). Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) gibi büyük ölçekli çalışmaları, oral kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen T2DM'li hastaların glisemik kontrolü sürdüremediklerini bildirmiştir. T2DM'de insülin tedavisinin rolünün yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır. Hastalığın erken döneminde agresif insülin kullanımı yoluyla sıkı glisemik kontrolün önemi vurgulanmıştır (26).

2.3. KALP YETERSİZLİĞİ

2.3.1. Tanımı

Kalp yetmezliği, kardiyak disfonksiyonun neden olduğu, belirti ve bulgulara sahip, yaşam süresinin kısalması ile sonuçlanan bir sendromdur (27).

2.3.2. Epidemiyoloji

Kalp yetmezliği (KY) önemli bir halk sağlığı sorunudur ve küresel morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir(28).Şu anda dünya çapında 64,34 milyon kişinin KY ile yaşadığı tahmin edilmektedir(29).Kalp yetersizliği ile ilişkili dünya çapındaki ekonomik yükün yılda 346, 17 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir (30).

2.3.3. Klinik Belirtileri

KY'nin başlıca belirtileri, egzersiz toleransını sınırlayabilen dispne ve yorgunluk ile pulmoner ve/veya splanknik konjesyona ve/veya periferik ödeme yol açabilen sıvı tutulumudur. Bazı hastalarda egzersiz intoleransı vardır ancak sıvı

tutuluma dair çok az kanıt bulunurken, diğerleri öncelikle ödem, nefes darlığı veya yorgunluktan şikayetçidir(31).

2.3.4. Etiyoloji

Gençlerde KY ağırlıklı olarak veya yalnızca kalbi etkileyen spesifik nedenlerden kaynaklanır (konjenital kalp hastalığı, kardiyomiyopati türleri, miyokardit veya kardiyotoksisite)Yaşlılarda KY gelişiminin altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır. Çoğu yaşlı hastada KY'nin, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonundan (LVEF) bağımsız olarak, spesifik risk faktörleri (genellikle hipertansiyon, obezite, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, valvüler kapak hastalığı) nedeniyle kardiyovasküler yaşlanmanın hızlanmasının bir sonucu olduğu ileri sürülür. Kalp yetersizliği yaşlılarda ek olarakatriyal fibrilasyon, anemi, depresyon, böbrek hastalığı, akciğer hastalığı, uyku apne sendromuve diğer ırk, cinsiyet, genetik nedenlere bağlıdır(32).

2.3.5. Sınıflandırma

Kalp yetmezliğinin klinik şiddeti, hastanın klinik semptomları ve fiziksel aktivitesine dayalı olarak New York Kalp Derneği'nin (NYHA) fonksiyonel sınıflandırmasına göre derecelendirilir. Kronik kalp yetmezliğinin başka bir sınıflandırması Amerikan Kardiyoloji Derneği (ACC) veAmerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından tamamlayıcı olarak oluşturulmuş fonksiyonel sınıflandırmadır(33).

Tablo 1: Kalp Yetersizliğinin ACC/AHA ve NYHA göre Sınıflandırılması (31)

| | ACC/AHA | Sınıf | NYHA |
|---|--|-------|--|
| A | Yapısal kalp hastalığı ve semptom yok Kalp yetersizliği için risk faktörleri mevcut | Yok | |
| B | Yapısal kalp hastalığı var, Kalp yetersizliği semptom ve bulgusu yok | 1 | Fiziksel aktivitelerde sınırlanma yok. Günlük aktivitelerde kalp yetersizliği semptom ve bulgusu yok |
| C | Yapısal kalp hastalığı var, Kalp yetersizlik semptom ve bulgusu geçmişte veya halen var | 1 | Fiziksel aktivitelerde sınırlanma yok. Günlük aktivitelerde kalp yetersizliği semptom ve bulgusu yok |
| | | 2 | Fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlılık, İstiharete rahat ancak günlük aktivitelerde kısıtlılık |
| | | 3 | Fiziksel aktivitelerde belirgin kısıtlılık, İstirahatte rahat ancak günlük aktivite azında bile kısıtlılık |

| | | | |
|----------------|--|---|---|
| D | Özel tedaviler gerektiren dirençli kalp yetersizliği | 4 | Kalp yetersizliği belirtisi olmadan herhangi bir fiziksel aktivite yapamamak, İstirahatte bile kısıtlılık |
| Risk Belirleme | | | |

Çok değişkenli analizler, NT-proBNP düzeyinin ve New York Kalp Birliği (NYHA) işlevsel sınıfının, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun ekokardiyografik belirlenmesi veya göğüs radyografisinden daha güçlü mortalite belirleyicileri olduğunu gösterdi (34).

2022 Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği/Amerika Kalp Yetmezliği Derneği (ACC/AHA/HFSA) ve 2021 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), kalp yetmezliğinin (HF) tanı ve tedavisi için kanıta dayalı kılavuzlar sağlar. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), KY tanısı alan hastaları kategorize etmek için kullanıldı. Her iki kılavuza göre HF, HF_rEF, HF_mrEF ve HF_pEF olarak sınıflandırılabilir. En son ACC/AHA/HFSA kılavuzlarında, geliştirilmiş LVEF'li (HF_{im}pEF) HF listeye eklenmiştir (35).

Tablo 2: AHA/ACC(2022) ve ESC(2021) Kılavuzlarının Kalp Yetersizliği Sınıflamasının Karşılaştırılması(35)

| HF Tipi | AHA/ACC(2022) | ESC(2021) |
|--|--|---|
| HF _r EF | LVEF ≤ %40 | LVEF ≤ 40 |
| HF _{im} pEF | Önceki LVHF ≤ %40 takiplerinde LVHF > %40 | ----- |
| HF _m rEF | LVHF %41-%49 spontan veya provakasyon ile kanıtlanmış LV dolum basıncı | LVEF %41-49 |
| HF _p EF | LVEF ≥ 50 spontan veya provakasyon ile artmış LV dolum basıncı | LVEF ≥ 50 spontan veya provake edilmiş artmış LV basıncı ile birlikte yapısal ve Fonksiyonel bozukluk ve artmış BNP |
| EF: Ejection Fraction HF: Heart Failure HF_rEF: Heart failure reduced EF HF_{im}pEF: Heart failure improve EF HF_mrEF: Heart failure meanly reduced EF HF_pEF: Herat failure protect EF LV: Leftventricul | | |

2.3.6. Patofizyoloji

Kalp yetmezliği kalp, iskelet kası ve böbrek fonksiyonlarında anormallikler ile karakterize sempatik sinir sisteminin uyarılması; kompleks nörohormonal değişikliklerden kaynaklanan multisistemik bir hastalıktır(36).

2.3.7. Tanı Yöntemleri

Elektrokardiyografi, Göğüs grafisi, Laboratuar testleri (NT PRO BNP, Troponin, hiponatremi, renal disfonksiyon), Ekokardiyografi, Transözofageal Ekokardiyografi, Stres Ekokardiyografi Kardiyak MR, BT anjiyografi, Holter, Egzersiz test kullanılır(37).

Troponin; Klinik Tablo akut koroner sendromu düşündürdüğünde, KY şüphesinde Troponin I veya T örneği alınmalıdır. Kardiyak troponinlerdeki artış miyosit nekrozunu gösterir ve eğer endike ise revaskülarizasyon potansiyeli dikkate alınmalı ve uygun tanısal inceleme yapılmalıdır (37).

Nörohormonal markerlar; KY'ye diğer çeşitli nörohormonal belirteçlerde (norepinefrin, renin, aldosteron, endotelin, arginin vazopressin) bir artış eşlik eder (37).

Kalp yetersizliği tanısını koymak için girişimsel incelemelere gereksinim yoktur. Ancak KY'nin etiolojisini belirlemek amacıyla girişimsel işlemler kullanılabilir.

- 1) Koroner anjiyografi,
- 2) Hemodinamik işlem,
- 3) Endomiyokardiyal Biyopsi(38).

NT PRO BNP: BNP ve NT-proBNP, NPPB geni tarafından kodlanan 134 aminoasitlik bir ön hormondan sentezlenir. Natriüretik peptitler (NP'ler), basınç veya hacim aşırı yüklenmesine yanıt olarak kardiyomiyositler tarafından salınan kardiyoprotektif hormonlardır. B-tipi NP (BNP) ve N-terminal pro-B-tipi NP'nin (NT-proBNP) KY'de tanı ve risk sınıflandırmasındaki rolleri kapsamlı bir şekilde gösterilmiştir ve bu biyobelirteçler popülasyon taraması ve sublinik KY'de tedaviye başlanması için kılavuz olarak kullanılan yeni ortaya çıkan araçlardır. Diğer biyobelirteçler arasında, yüksek hassasiyetli troponinler ve tumorigenesis supresyon 2 NP'ler için bağımsız değere sahip, risk sınıflandırması için en umut verici biyobelirteçlerdir. Galektin-3, büyüme farklılaşma faktörü 15, orta bölgesel pro-adrenomedullin ve böbrek fonksiyon bozukluğu testleri de biyobelirteçlerdendir (39).

Dolaşımdaki BNP ve NT-proBNP seviyeleri normalde çok düşüktür, ancak KY hastalarında normal hemodinamiyi yeniden sağlamaya yönelik bir mekanizma olarak önemli ölçüde artar. BNP, arteriyel vazodilatasyonu, dierezi ve natriüresi destekler, anti-hipertrofik ve anti-fibrotik etkiler gösterir ve RAAS, sempatik sinir sistemi ve endotelin sistemlerinin aktivasyonunu engeller. BNP, guanilatsiklaz aktivitesine sahip olan NP reseptör A (NPR-A) ve NPR-B'ye bağlanır. BNP'nin yaklaşık %25'i böbrekler tarafından değiştirilmeden atılır. Geriye kalan kısım, NPR-C reseptörüne bağlandıktan sonra veya neprilisin tarafından enzimatik bozunma yoluyla elimine edilir. Bunun tersine, NT-proBNP'nin esas olarak böbrek yoluyla olmak üzere yalnızca pasif bir atılımı vardır. Farklı klerensleri nedeniyle NT-proBNP, BNP'den daha uzun bir yarı ömre (120'ye karşı 20 dakika) ve daha yüksek plazma konsantrasyonlarına (yaklaşık 6 kat) sahiptir(40).

Yapısal kardiyak fonksiyon bozukluğu olan ancak klinik semptomu olmayan hasta grubu ekokardiyografi olmadan tespit edilemez. Natriüretik peptidler BNP ve NT PRO-BNP biyobelirteçleri kullanılır ancak yaş, cinsiyet, ırk, böbrek fonksiyon bozuklukları ve VKİ gibi faktörlervücuttan atılımını etkiler. Bu sebeple hasta grupları arasında farklı dışlama seviyeleri bulunmaktadır(41).Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzları, BNP ve NT-proBNP'nin referans değerleri akut KY için sırasıyla < 100 ng/L ve < 300 ng/L referans değerleriyle KY'nin dışlanması için kullanılmasını önermektedir. Kronik KY için sırasıyla < 35 ng/L ve < 125 ng/L olarak belirlenmiştir(42).Daha yüksek NP düzeyleri KY tanısını destekler ancak tanının doğrulanması için daha fazla araştırma yapılması gerekir. NP'lerin kullanımına ilişkin güncel bir ESC kılavuzu BNP ve NT-proBNP için hem dışlama hem de dahil etme eşik değerleri önermektedir(43).

2.3.8. Kalp Yetersizliğinde Tedavi

HFrEF'de klinik sonuçları iyileştiren yedi ilaç sınıfı vardır ve bunlar;

- (1)Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS) Inhibitörleri,
- (2) Anjiyotensin Reseptörü NeprilisinInhibitörü (ARNI),
- (3) Mineralokortikoid Reseptör Antagonistidir (MRA),

- (4) Beta Blokerler,
- (5) If-Kanal İnhibitörü,
- (6) Sodyum-Glikoz Kotransporter-2 (SGLT2) İnhibitörleri
- (7) Çözünür Guanilat Siklaz Uyarıcısı (44).

2.4. KALP YETERSİZLİĞİ VE TİP2 DİYABETES MELLİTUS

Kardiyovasküler hastalık süreci, diyabet (DM) gibi risk faktörleriyle başlar, vaskülopati ve miyokardiyal disfonksiyona doğru ilerler ve sonunda kardiyovasküler ölümlerle sona erer. Diyabet, kalp yetmezliği (KY) riskinin 2 ila 4 kat artmasıyla ilişkilidir. Ayrıca DM'li KY hastalarının prognozu DM'siz hastalara göre daha kötüdür. Diyabet, mikro ve makrovaskülopati yoluyla miyokard iskemisine neden olabilir ve miyokard üzerinde doğrudan zararlı etkiler yaratabilir. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci vasküler homeostazide değişikliklere neden olabilir. Daha sonra, azalan nitrik oksit ve artan reaktif oksijen türleri seviyeleri, aterotrombotik ilerlemeye ve miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna yol açan inflamasyonu kolaylaştırır. DM'li ve DM'siz bir hastada KY'nin sınıflandırılması, tanısı ve tedavisi aynı kalır. Şimdiye kadar nörohumoral ve metabolik yolları hedef alan ilaçlar, EF'si azalmış (HFpEF) KY'de mortalite ve morbiditeyi iyileştirmekteydi. Bu nedenle, tüm HFpEF hastalarının kılavuzlara yönelik tıbbi tedavi alması gerekir. Buna karşılık, nörohumoral aktiviteyi modüle eden ilaçlar, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan KY hastalarında sağkalımı iyileştirmedi. Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin HFpEF'de etkili olup olmadığını araştıran çalışmalar devam etmektedir (44).

Diyabetik kardiyomyopati terimi, en geniş anlamıyla, diyabet nedeniyle ve daha da önemlisi, kendi bağımsız etkilerini ortaya koyan diğer etiyolojilerin yokluğunda (örneğin, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kapak veya doğuştan kalp hastalığı gibi) meydana gelen kardiyak morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri ifade eder. En büyük zorluklardan biri, diyabetik kardiyomyopatinin evrensel olarak kabul edilmiş ve tutarlı bir şekilde uygulanan bir tanımının bulunmamasıdır; sublinik değişikliklerden aşırı kalp yetmezliğine kadar diyabetik kalp hastalığının tüm spektrumunu kapsayan çeşitli tanımlar kullanılmaktadır. İnsanlarda diyabet ve

kalp yetmezliği arasındaki çift yönlü bağlantı nedeniyle bu durum daha da karmaşık hale geliyor; burada diyabet kalp yetmezliği riskini artırıyor ve kalp yetmezliğinin kendisi de T2D riskini artırıyor. Evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımlı olmadığından diyabetik kardiyomyopatinin gerçek insidansını değerlendirmek zordur (45).

2.4.1. Tip 2 DM ve NT PRO-BNP

Yapısal kalp hastalığı veya kalp fonksiyon bozukluğunun varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın, risk faktörleri ve yüksek plazma NP'leri olan asemptomatik bireyleri belirlemek için 'kalp stresi' adı verilen yeni bir durum tanımlandı. Diyabetli hastalar, sıklıkla yapısal ve işlevsel olarak normal bir yapıya sahip görüldükleri için bu kavrama bir örnek teşkil eder ancak artmış NT-proBNP düzeyleri kardiyak yetersizliği ve mortaliteyi öngörür (46).

ESC kılavuzuna göre; kardiyak stresi olan risk grubunda yaşa göre referans aralıkları bulunmaktadır. NT-proBNP ≤ 50 düşük risk olarak değerlendirilip yıllık NT-proBNP kontrolü önerilmektedir. yaşa göre; < 50 yaş ≥ 75 pg/ml 50-74 yaş aralığı ≥ 150 pg/m 175 yaş ≥ 300 pg/mol yüksek risk; Ekokardiyografi ile değerlendirilip kardiyoloji uzmanına yönlendirilmesi önerilmektedir. iki referans aralığında kalanlar gri zon olarak değerlendirilip 6 ay sonra NT-proBNP kontrolü önerildi. Artan kontrasyonlarda risk değerlendirilmesi yapıp altta yatan hastalığı yönelik tedavi, hayat tarzı değişikliği (tuz kısıtlaması, sigara, egzersiz) önerilmektedir (4). Amerikan Diyabet Derneği, diyabet hastalarında kalp yetersizliğini tespit etmek için tek bir 125 pg/ml değerini önermektedir(5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Diyabet Polikliniği'nden takipli 01. 03. 2023 ile 01. 11. 2023 tarihleri arasında başvuran T2DM tanılı 200 hasta ve DM tanısı olmayan efor dispnesi tarifleyen 51 hastadahlil edildi. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak planlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş üstü hastalar
- 2) En az beş yıldır T2DM tanısı almış hastalar
- 3) Hastanemiz diyabet polikliniğinden takipli olan hastalar

Hariç tutulma kriterleri:

- 1) Tip 1 Diyabet tanılı hastalar
- 2) 18 yaş altı hastalar
- 3) Gebe hastalar
- 4) Düzenli takibe gelmeyen hastalar
- 5) İleri dönem karaciğer hastalığı, kalp yetersizliği tanısı olan, aktif tedavi alan hematoloji ve onkoloji hastaları
- 6) GFR<60 ml/dk ve kreatinin>1. 5mg/dl olan hastalar
- 7) Kollajen doku hastalığı tanısı olan hastalar
- 8) Primer renal hastalık tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

01. 03. 2023 ile 01. 11. 2023 tarihleri arasında İç Hastalıkları Diyabet Polikliniği'ne başvuran 3000 hasta dosyası incelendi. 200 T2DM tanılı hasta ve T2DM tanısı olmayan 51 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, kilo, boy, VKİ değeri, sigara kullanımı, alkol kullanımı, hemoglobin, hemotokrit, D vitamini, CRP, B12, HDL açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL-K, Non-HDL-K, trigliserid, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, NT-proBNP, eGFR, AST, ALT, ürikasit, TSH, nöropativarlığı, retinopativarlığı, nefropati varlığı, diabetik ayak varlığı, kullandığı insülin dozu, oral antidiyabetik, antihiperlipidemik, antihipertansif ajan kullanımı, ek hastalıkları (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik

arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği vb.) değerlendirildi. Hastalardan ek tetkik planlanılmayıp hasta dosyalarından ,e-nabız ve hastanemiz otomasyon sisteminden yararlanıldı. Bu çalışma Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Etik Kurulu 27. 03. 2024 tarihli 2024/010. 99/2/3 numaralı etik kurul kararıyla onaylanmıştır.

3.1. TANI

Hastalarda NT-proBNP ve spot idrarda mikroalbümin/kreatinin oranı kullanıldı.

Mikroalbüminüri; mikroalbümin/kreatinin oranı>30mg/g olması durumu olarak tanımlandı.

Bozulmuş GFR veya KBH varlığı serum kreatinin ile değerlendirilir. eGFR'ye ilişkin değerlendirme ise Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) denklemi ile elde edilmiştir. eGFR'ningöre; 1 (≥ 90), 2 (60–89), 3 (30–59), 4 [15–29] ve 5 (<15 mL/dak/1,73 m²) olarak değerlendirilir (47).

NT -proBNP düzeyleri ADA ve ESC Kılavuzlarına göre risk gruplarına göre cutoff değerler belirtildi. ADA kılavuzuna göre NT proBNP<125d düşük risk NT-pro BNP>125 yüksek risk olarak belirtildi(5). ESC kılavuzuna göre; T2DM olan kardiyak strese göre üç gruba ayrıldı. NT-proBNP ≤ 50 düşük risk yaşa göre; <50 yaş ≥ 75 pg/ml 50-74 yaş aralığı ≥ 150 pg/ml 75 yaş ≥ 300 pg/mol yüksek risk iki referans aralığında kalanlar gri zon olarak değerlendirildi (4).

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Kategorik verilerin tanımlanmasında sayı ve yüzde kullanılmıştır. Sayısal verilerin tanımlanmasında, normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama \pm standart sapma ile, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ise ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin birbirleri ile karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal verilerin ikili karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde student-t testi normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan verilerde ANOVA ve post hoc bonferroni testi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uymayan verilerde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda bonferroni dűzeltmesi uygulanmıştır. Sayısal verilerin birbirleri ile olan ilişkisi korelasyon analizi ile incelenmiştir. Hastaların NT-proBNP değerine etki eden faktűrlerin incelenmesinde çoklu doğrusal regresyon modeli kullanılmıştır. $p < 0,05$ değerı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizlerde “IBM SPSS Statistic 22” program kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 200 hastanın T2DM tanısı varken 51 hastada DM tanısı yoktur. T2DM tanısı olmayan hastaların yaş ortalaması $53,6 \pm 9$ yıl iken T2DM tanısı olan hastaların yaş ortalaması ise $63,3 \pm 9,2$ yıldır. T2DM'si olmayan hastaların %56,9'u (n=29) kadınken T2DM'li hastaların %52,5'i (n=105) kadındır. T2DM'si olmayan hastaların VKİ ortalaması $27,8 \pm 3,6$ iken T2DM'li hastaların ise ortalama $29,3 \pm 5,1$ 'dir. T2DM'si olmayan hastaların %3,9'u (n=2) alkol kullanırken T2DM'li hastaların %5,5'u (n=11) alkol kullanmaktadır. T2DM'si olmayan hastaların %21,6'sı (n=11) sigara içmektedir ve sigara kullanım ortanca paket/yılları 10 (8-40)'tır. %3,9'u (n=2) ise sigarayı bırakmıştır ve sigara kullanım ortanca paket/yılları 25 (20-*)'dır. T2DM'li hastalarının ise %18,5'i sigara içmektedir ve sigara kullanım ortanca paket/yılları 24 (11,5-40)'tır. %14,5'i (n=29) ise sigarayı bırakmıştır ve sigara kullanım ortanca paket/yılları 24 (15-33)'tür (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler

| Hastaların Demografik Özellikleri | DM yok (n=51) | DM var (n=200) |
|--|---|--|
| Yaş Ortalama \pm standart sapma | 53,6 \pm 9 | 63,3 \pm 9,2 |
| Cinsiyet n (%) Kadın Erkek | 29 (56,9) 22 (43,1) | 105 (52,5) 95 (47,5) |
| VKİ Ortalama \pm standart sapma | 27,8 \pm 3,6 | 29,3 \pm 5,1 |
| Alkol n (%) Yok Var | 49 (96,1) 2 (3,9) | 189 (94,5) 11 (5,5) |
| Sigara n (%) İçmiyor İçiyor Paket/yıl ortanca (IQR) Bırakmış Paket/yıl ortanca (IQR) | 38 (74,5) 11 (21,6) 10 (8-40) 2 (3,9) 25 (20-*) | 134 (67) 37 (18,5) 24 (11,5-40) 29 (14,5) 24 (15-33) |

DM: Diabetes mellitus. VKİ: Vücut kitle indeksi. IQR: Çeyrekler arası aralık.

Hastaların komorbidite durumları incelendiğinde, T2DM tanısı olmayan hastaların %29,4'ü (n=15), T2DM tanısı olan hastaların %79,5'i (n=159) hipertansiyon, T2DM tanısı olmayan hastaların %5,9'u (n=3), T2DM tanısı olan hastaların %76,5'i (n=153) hiperlipidemi, T2DM tanısı olmayan hastaların %5,9'u (n=3), T2DM tanısı olan hastaların %16,5'i (n=33) koroner arter hastalığı, T2DM

tanısı olmayan hastaların %25,5'i (n=13), T2DM tanısı olan hastaların %67,5'i (n=135) kronik böbrek hastalığı, T2DM tanısı olmayan hastaların %2'si (n=1).

Hastaların diyabet komplikasyonları incelendiğinde, hastaların %53,5'i (n=107) diyabetik retinopati, hastaların %32,5'i (n=65) diyabetik nöropati, hastaların %4,5'i (n=9) diyabetik ayak, hastaların %66,5'i (n=133) diyabetik nefropati tanısı almıştır. Hastaların T2DM hastalığına sahip olma süresi ortalama $18,7 \pm 7,5$ yıl olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların bazı sayısal değişkenleri kronik hastalıkları ve diyabet komplikasyonları sıklığı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların Komorbiditelerine İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler

| Komorbiditeler n (%) | DM yok (n=51) | DM var (n=200) |
|---|------------------|-------------------|
| Hipertansiyon | 15 (29,4) | 159 (79,5) |
| HL | 3 (5,9) | 153 (76,5) |
| Koronerarterhastalığı | 3 (5,9) | 33 (16,5) |
| Stent | 2 (3,9) | 18 (9) |
| CABG | - | 14 (7) |
| Kronikböbrekhastalığı | 13 (25,5) | 135 (67,5) |
| Evre 1 | - | 21 (10,5) |
| Evre 2 | 13 (25,5) | 100 (50) |
| Evre 3 | - | 14 (7) |
| Astım | 1 (2) | 9 (4,5) |
| KOAH | - | 4 (2) |
| Hipotiroidi | 8 (15,7) | 29 (14,5) |
| SVO-PAH | 1 (2) | 6 (3) |
| Diğer | 5 (9,8) | 29 (14,5) |
| Diyabetkomplikasyonları | | |
| Diyabetikretinopati | - | 107 (53,5) |
| Diyabetiknöropati | - | 65 (32,5) |
| Diyabetikayak | - | 9 (4,5) |
| Diyabetiknefropati | - | 56 (28) |
| Diyabetsüresiyl (ortalama\pmSS) | | 18,7 \pm 7,5 |

DM: Diabetes mellitus HL: Hiperlipidemi. CABG: Koroner arter by-pass greft. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. SVO: Serebrovasküler olay. PAH: Periferik arter hastalığı. SS: Standart sapma

Hastaların kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde, T2DM tanısı olmayan hastaların %19,6'sı (n=10), T2DM tanısı olan hastaların %50'si(n=200) ACE-İ, T2DM tanısı olmayan hastaların %3,9'u (n=2), T2DM tanısı olan hastaların %18,5'i(n=37) ARB, T2DM tanısı olmayan hastaların %9,8'i (n=5), T2DM tanısı olan hastaların %18,5'i(n=37) KKB, T2DM tanısı olmayan hastaların %7,8'i (n=4), DM tanısı olan hastaların %22,5'i(n=45) tiyazid, T2DM tanısı olan hastaların %1,5'i(n=3) furosemid, T2DM tanısı olmayan hastaların %9,8'i (n=5), T2DM tanısı olan hastaların %21,5'i(n=43) beta bloker, T2DM tanısı olmayan hastaların %3,9'u (n=2), T2DM tanısı olan hastaların %32,5'i(n=65) ASA, T2DM tanısı olmayan hastaların %2'si (n=1), T2DM tanısı olan hastaların %2,5'i(n=5) T2DM tanısı olan hastaların %75'i(n=150) statin, T2DM tanısı olmayan hastaların %13,7'si (n=7), T2DM tanısı olan hastaların %12'si(n=24) tiroksin kullanmaktadır.Hastaların kullandığı tüm medical tedaviler Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Hastaların Kullandıkları İlaçlara İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler

| Kullanılan İlaçlar ın (%) | DM yok (n=51) | DM var (n=200) |
|---------------------------|------------------|-------------------|
| ACE-İ | 10 (19,6) | 100 (50) |
| ARB | 2 (3,9) | 37 (18,5) |
| KKB | 5 (9,8) | 37 (18,5) |
| Tiyazid | 4 (7,8) | 45 (22,5) |
| Furosemid | - | 3 (1,5) |
| Beta bloker | 5 (9,8) | 43 (21,5) |
| ASA | 2 (3,9) | 65 (32,5) |
| Klopidogrel | 1 (2) | 5 (2,5) |
| Fenofibrat | - | 14 (7) |
| Statin | 5 (9,8) | 150 (75) |
| Tiroksin | 7 (13,7) | 24 (12) |
| Diğer | 3 (5,9) | 18 (9) |

DM: Diabetes mellitus. ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzimin inhibitörü. ARB: Anjiyotensin-2 reseptör blokeri. KKB: Kalsiyum kanal blokeri. ASA: Asetil salisilik asit.

Hastaların antidiyabetik tedavileri değerlendirildiğinde, Hastaların %81,5'inin (n=163) metformin, %62,5'inin (n=125) SGLT-2 inhibitörü, %10,5'inin (n=21) sülfonilüre, %70'inin (n=140) DDP-4 inhibitörü, %3'ünün (n=6). Hastaların %48,5'i (n=97) sadece oral antidiyabetik ilaç kullanırken, %1,5'i (n=3) sadece insulin, %50'si ise (n=100) hem oral antidiyabetik ilaç hem de insulin kullanmaktadır. İnsulin kullanan hastaların insulin dozunun ortanca değeri 46,5 (24-

62,5) olarak hesaplanmıştır. Hastaların kullandığı tüm antidiyabetik tedaviler Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6:Hastaların Kullandıkları Antidiyabetik Ajanlara İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler

| AntidiyabetikAjanlar n (%) | DM var (n=200) |
|----------------------------|----------------|
| Metformin | 163 (81,5) |
| SGLT-2 inhibitörü | 125 (62,5) |
| Sülfonilüre | 21 (10,5) |
| DDP-4 inhibitörü | 140 (70) |
| Pioglitazon | 6 (3) |
| Akarboz | 3 (1,5) |
| Glinid | 2 (1) |
| GLP-1analöğü | 4 (2) |
| Sadece OAD | 97 (48,5) |
| Sadeceinsülin | 3 (1,5) |
| İnsülin+OAD | 100 (50) |
| İnsülindozu | |
| Ortanca (IQR) | 46,5 (24-62,5) |

DM: Diabetes mellitus. SGLT-2: Sodyum-glukoz kotransporter-2. DDP-4: Dipeptidil peptidaz-4. GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1. OAD: Oral antidiyabetik. IQR: Çeyrekler arası aralık.

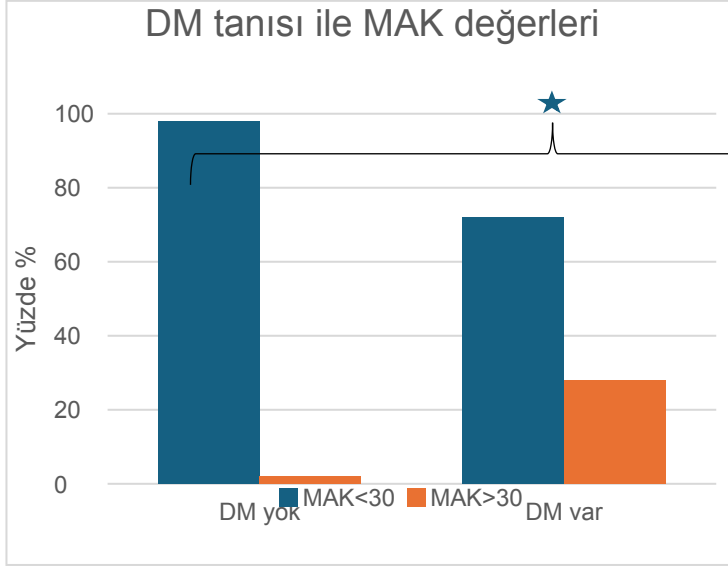
Çalışmaya katılan hastaların tetkikleri incelendiğinde, T2DM tanısı olmayan hastaların glukoz değeri $92,5 \pm 11,8$ mg/dl, T2DM tanısı olan hastaların glukoz değeri $148 \pm 50,6$ mg/dl ($p < 0,001$). T2DM tanısı olmayan hastaların HbA1c değeri $5,5 \pm 0,8$, DM tanısı olan hastaların HbA1c değeri $7,9 \pm 1,5$ ($p < 0,001$). T2DM tanısı olmayan hastaların kreatinin değeri $0,77 \pm 0,17$ mg/dl, T2DM tanısı olan hastaların kreatinin değeri $0,77 \pm 0,17$ mg/dl ($p = 0,016$). T2DM tanısı olmayan hastaların GFR değeri $95,9 \pm 16$ ml/dk/1,73 m², T2DM tanısı olan hastaların GFR değeri $84,2 \pm 15,9$ ml/dk/1,73 m² ($p < 0,001$). T2DM tanısı olmayan hastaların MAK değeri $5,7$ (3,3-10) mg/g, T2DM tanısı olan hastaların MAK değeri $12,1$ (5,6-131,3) mg/g ($p < 0,001$). DM tanısı olmayan hastaların NT-proBNP değeri $48,6$ (23,4-79,8) ng/L, T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değeri $66,5$ (34,9-131,3) ng/L ($p < 0,001$). T2DM tanısı olmayan hastaların vitamin D değeri 18 (11,7-21,3) ng/ml, T2DM tanısı olan hastaların vitamin D değeri $20,7$ (14,6-27,5) ng/ml ($p = 0,031$). T2DM tanısı olmayan hastaların total kolesterol değeri $194,3 \pm 43,6$ mg/dl,

T2DM tanısı olan hastaların total kolesterol değeri 175±37,8 mg/dl (p=0,002). T2DM tanısı olmayan hastaların trigliserid değeri 114 (85-165) mg/dl, T2DM tanısı olan hastaların trigliserid değeri 144 (102,3-190,5) mg/dl (p=0,039). T2DM tanısı olmayan hastaların non-HDL değeri 146,5±41,1 mg/dl, T2DM tanısı olan hastaların non-HDL değeri 126,1±33,5 mg/dl (p<0,001). T2DM tanısı olmayan hastaların LDL değeri 121(98-144) mg/dl, T2DM tanısı olan hastaların LDL değeri 90(76-115) mg/dl (p<0,001). T2DM tanısı olmayan hastaların HDL değeri 50,7±13 mg/dl, T2DM tanısı olan hastaların HDL değeri 48,1±11,8 mg/dl (p=0,18). T2DM tanısı olmayan hastaların B12 vitamini değeri 245(206-349) pg/ml, T2DM tanısı olan hastaların vitamin B12 değeri 352 (278-473) pg/ml (p<0,001). Çalışmaya katılan tüm hastaların bazal laboratuvar ölçümleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Hastaların Kan Tetkik Sonuçlarının Dağılımı

| Kan değerleri | DM yok | DM var | P |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| Glukoz mg/dl | 92,5±11,8 | 148±50,6 | <0,001 |
| HbA1c % | 5,5±0,8 | 7,9±1,5 | <0,001 |
| AST IU/L | 18,8±4,6 | 19,2±9,8 | 0,750 |
| ALT IU/L | 17 (14-23) | 16 (13-22) | 0,600 |
| Kreatinin mg/dl | 0,77±0,17 | 0,84±0,19 | 0,016 |
| GFR ml/dk/1,73 m² | 95,9±16 | 84,2±15,9 | <0,001 |
| Hgb g/dl | 13,6±1,8 | 13,5±1,6 | 0,900 |
| Hct % | 41,3±5 | 41,6±4,4 | 0,720 |
| TSH mIU/L | 2 (1,4-3,9) | 2,2 (1,3-2,9) | 0,900 |
| MAK mg/g | 5,7 (3,3-10) | 12,1 (5,6-131,3) | <0,001 |
| NT-proBNP pg/mL | 48,6 (23,4-79,8) | 66,5 (34,9-131,3) | 0,005 |
| CRP mg/L | 2,1 (1,1-4,0) | 2,0 (0,9-3,4) | 0,340 |
| Vitamin D ng/ml | 18 (11,7-21,3) | 20,7 (14,6-27,5) | 0,031 |
| Total kolesterol mg/dl | 194,3±43,6 | 175±37,8 | 0,002 |
| Trigliserid mg/dl | 114 (85-165) | 144(102,3-190,5) | 0,039 |
| Non-HDL mg/dl | 146,5±41,1 | 126,1±33,5 | <0,001 |
| LDL mg/dl | 121 (98-144) | 90 (76-115) | <0,001 |
| HDL mg/dl | 50,7±13 | 48,1±11,8 | 0,180 |
| Vitamin B12pg/ml | 245 (206-349) | 352 (278-473) | <0,001 |
| Ürikasit mg/dl | 4,8 (3,8-5,6) | 4,8 (3,9-5,6) | 0,620 |

DM: Diabetes mellitus. HbA1c: Glikolize hemoglobin. AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. GFR: Glomerüler filtrasyon hızı. Hgb: Hemoglobin. Hct: Hematokrit. TSH: Tiroid stimulan hormon. MAK: Mikroalbumin-kreatinin oranı. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. CRP: C-reaktif protein. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.



Şekil 1: T2DM tanısına sahip olma ile MAK değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların MAK değerleri sosyodemografik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, cinsiyet, alkol kullanımı ve sigara kullanımının MAK değeri üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların MAK Değeri ile Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

| Hastaların Demografik Özellikleri | DM yok (n=51) | p | DM var (n=200) | p |
|-----------------------------------|----------------|------|-----------------|------|
| Cinsiyet | | 0,54 | | 0,27 |
| Kadın | 5,9 (4,1-10,8) | | 14,5 (6,9-37,3) | |
| Erkek | 5,3 (2,8-9,5) | | 11,2 (4,0-42,4) | |
| Alkol | | 0,48 | | 0,39 |
| Yok | 5,7 (3,2-10,3) | | 12,1 (5,5-35,3) | |
| Var | 8,1 (6,9-*) | | 27,3 (5,7-86,2) | |
| Sigara | | 0,45 | | 0,99 |
| İçmiyor | 5,9 (3,3-10,6) | | 14,5 (5,7-34,7) | |
| İçiyor | 5,7 (4,6-9,3) | | 12,0 (6,6-35,8) | |
| Bırakmış | 3,4 (2,6-*) | | 9,4 (4,8-63,4) | |

MAK: Mikroalbumin-kreatinin oranı. DM: Diabetes mellitus.

Hastaların MAK değerleri ile komorbidite durumları değerlendirildiğinde, T2DM tanısı olmayan hastalarda, kronik böbrek hastalığı tanısına sahip olmanın MAK değerini anlamlı olarak artırdığı görüldü ($p=0,028$). Hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, astım, KOAH ve hipotiroidi tanısına sahip olma ile MAK değerleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). T2DM tanısı olan

hastalarda ise, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı tanısına sahip olan hastaların MAK değerlerinin bu hastalıklara sahip olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Ayrıca T2 DM tanısı olan hastalarda diyabet komplikasyonları ve MAK değeri arasındaki ilişki incelendiğinde, diyabetik nefropatisi olan hastaların MAK değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların MAK Değerleri ile Komorbiditelerinin Karşılaştırılması

| MAK | DM yok (n=51) | p | DM var (n=200) | p |
|--------------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|------------------|
| Hipertansiyon | | 0,130 | | 0,003 |
| Yok | 5,4 (3-9,4) | | 7,9 (1,7-14,6) | |
| Var | 8,0 (4,9-17,0) | | 15,0 (6,8-47,6) | |
| HL | | 0,130 | | 0,470 |
| Yok | 5,6 (3,2-9,9) | | 11,2 (6,8-26,6) | |
| Var | 8,0 (7,3-*) | | 14,1 (5,4-47,8) | |
| Koronerarterhastalığı | | 0,660 | | 0,600 |
| Yok | 5,7 (3,4-9,4) | | 12,8 (5,9-37,4) | |
| Var | 10 (0-*) | | 11,1 (4,2-47,4) | |
| Kronikböbrekhastalığı | | 0,028 | | <0,001 |
| Yok | 5,5 (2,8-8,0) | | 6,9 (3,6-11,2) | |
| Var | 9,4 (5,1-18,8) | | 21,6 (8,8-69,7) | |
| Evre 1 | - | | 68,0 (37,4-190,1) | |
| Evre 2 | 9,4 (5,1-18,8) | | 14,8 (6,8-41,6) | |
| Evre 3 | - | | 46,0 (9,3-110,7) | |
| Astım | | 0,750 | | 0,420 |
| Yok | 5,7 (3,3-10,1) | | 12,1 (5,7-42,4) | |
| Var | 7,3 (7,3-7,3) | | 10,7 (4,9-22,0) | |
| KOAH | | - | | 0,290 |
| Yok | 5,7 (3,3-10,0) | | 12,1 (5,6-36,8) | |
| Var | - | | 43,7 (8,8-159,8) | |
| Hipotiroidi | | 0,150 | | 0,490 |
| Yok | 5,9 (3,9-10,5) | | 12,0 (5,3-39,3) | |
| Var | 4,2 (0,7-5,8) | | 15,5 (8,5-27,9) | |
| SVO-PAH | | | | 0,690 |
| Yok | - | | 12,1 (5,4-37,9) | |
| Var | - | | 13,8 (9,2-33,6) | |
| Diyabetkomplikasyonları | | | | |
| Diyabetikretinopati | | | | 0,250 |
| Yok | - | | 11,6 (5,2-27,4) | |
| Var | - | | 14,6 (6,7-44,1) | |
| Diyabetiknöropati | | | | 0,150 |
| Yok | - | | 11,9 (5,2-34,5) | |
| Var | - | | 16,5 (8,7-39,9) | |
| Diyabetikayak | | | | 0,400 |
| Yok | - | | 12,1 (5,5-37,1) | |
| Var | - | | 24,2 (6,1-67,2) | |
| Diyabetiknefropati | | | | <0,001 |
| Yok | - | | 8,5 (4,1-14,6) | |
| Var | - | | 80,5 (51,1-144,3) | |

MAK: Mikroalbumin-kreatinin oranı. DM: Diabetes mellitus. HL: Hiperlipidemi. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. SVO: Serebrovasküler olay. PAH: Periferik arter hastalığı.

Hastaların MAK değerleri ile ilaç kullanımları karşılaştırıldığında, DM tanısı olmayan hastalarda ilaç kullanımı ile MAK değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). T2DM tanısı olan hastalarda ise tiroksin kullanan hastaların MAK değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,023$) (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların MAK Değerleri ile Kullandıkları İlaçların Karşılaştırılması

| MAK | DM yok (n=51) | p | DM var (n=200) | P |
|--------------------|------------------|------|-------------------------|--------------|
| ACE-İ | | 0,45 | | 0,480 |
| Yok | 5,7 (3,4-9,4) | | 11,7 (5,6-34,4) | |
| Var | 5,9 (3,0-9,4) | | 13,4 (5,4-47,6) | |
| ARB | | 0,16 | | 0,088 |
| Yok | 5,7 (3,2-9,4) | | 11,6 (5,2-30,6) | |
| Var | 13,5 (10,0-*) | | 20,6 (7,6-62,5) | |
| KKB | | 0,4 | | 0,072 |
| Yok | 5,6 (3,3-10,1) | | 11,4 (5,4-29,2) | |
| Var | 8,1 (4,1-32,7) | | 21,0 (5,6-57,6) | |
| Tiyazid | | 0,39 | | 0,770 |
| Yok | 5,7 (3,1-9,4) | | 12,1 (5,3-39,3) | |
| Var | 8,0 (5,2-15,3) | | 14,1 (6,9-35,1) | |
| Furosemid | | - | | 0,700 |
| Yok | 5,7 (3,3-10,0) | | 12,1 (5,6-37,3) | |
| Var | - | | 5,7 (2,6-*) | |
| Beta bloker | | 0,7 | | 0,390 |
| Yok | 5,6 (3,3-10,3) | | 12,8 (6,5-38,4) | |
| Var | 7,3 (4,1-9,3) | | 10,3 (4,2-37,1) | |
| ASA | | 0,35 | | 0,820 |
| Yok | 5,7 (3,2-10,0) | | 12,8 (5,4-36,0) | |
| Var | 9,0 (8,0-*) | | 11,9 (6,8-44,6) | |
| Klopidoğrel | | 0,63 | | 0,190 |
| Yok | 5,8 (3,3-10,1) | | 12,7 (5,7-39,3) | |
| Var | 4,2 (4,2-4,2) | | 9,5 (0-18,2) | |
| Fenofibrat | | - | | 0,280 |
| Yok | 5,7 (3,3-10,0) | | 12,1 (5,3-37,9) | |
| Var | - | | 12,5 (10,1-78,1) | |
| Statin | | 0,87 | | 0,980 |
| Yok | 5,7 (3,5-10,6) | | 11,2 (8,4-29,8) | |
| Var | 7,3 (2,5-9,0) | | 14,3 (5,0-48,5) | |
| Tiroksin | | 0,37 | | 0,023 |
| Yok | 5,9 (3,5-10,4) | | 11,5 (5,2-35,6) | |
| Var | 4,9 (2,6-5,9) | | 20,5 (10,0-64,8) | |

MAK: Mikroalbümin-kreatinin oranı. DM: Diabetes mellitus. ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzimin inhibitörü. ARB: Anjiyotensin-2 reseptör blokleri. KKB: Kalsiyum kanal blokleri. ASA: Asetil salisilik asit.

Hastaların aldıkları antidiyabetik tedaviler ile mikroalbümin/kreatinin oranı karşılaştırıldığında, antidiyabetik tedaviler ile mikroalbümin/kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavilerile MAK Değerlerinin Karşılaştırılması

| Antidiyabetiktedavi | MAK | p |
|--|---|-------|
| Metformin Yok Var | 12 (4-54,8) 12,1 (5,9-37,1) | 0,540 |
| SGLT-2 inhibitörü Yok Var | 15,5 (5,7-37,4) 11,6 (5,2-38,6) | 0,560 |
| Sülfonilüre Yok Var | 12 (5,3-3450) 24,1 (8,9-69) | 0,130 |
| DDP-4 inhibitörü Yok Var | 12 (4,2-38,1) 12,8 (6-37,3) | 0,380 |
| Pioglitazon Yok Var | 12,1 (5,7-37,2) 29,9 (4,7-83) | 0,460 |
| Akarboz Yok Var | 12,1 (5,6-37,3) 11,3 (0-*) | 0,810 |
| Glinid Yok Var | 12,4 (5,7-37,9) 5,7 (0-*) | 0,280 |
| GLP-1 analogu Yok Var | 12,4 (5,4-38,8) 10,6 (9,2-21,1) | 0,900 |
| Antidiyabetiktedavi Sadece OAD Sadeceinsülin İnsülin+OAD | 11,2 (5-35,3) 95,2 (42,4-*) 14,1 (7,1-36,4) | 0,072 |

MAK: Mikroalbumin-kreatinin oranı. SGLT-2 inhibitörü: Sodyum-glukoz kotransporter-2. DDP-4: Dipeptidil peptidaz-4. GLP-1analoğu: Glukagon benzeri peptid-1. OAD: Oral antidiyabetik.

Hastaların mikroalbumin/kreatinin oranı ile yapılan korelasyon analizinde, T2DM tanısı olmayan hastalarda, albumin/kreatinin oranı ile yaş ($\rho=0,324$), total kolesterol ($\rho=0,441$), non-HDL ($\rho=0,384$) ve LDL ($\rho=0,359$) arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Mikroalbumin/kreatinin oranı ile GFR ($\rho=-0,399$) arasında ise negative yönlü ilişki saptanmıştır ($p=0,004$). T2DM tanısı olan hastalarda ise mikroalbumin/kreatinin oranı ile NT-proBNP ($\rho=0,139$), diyabet süresi ($\rho=0,148$), HbA1c ($\rho=0,216$) ve CRP ($\rho=0,147$) arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Mikroalbumin/kreatinin oranı ile GFR ($\rho=-0,214$) ve vitamin D ($\rho=-0,153$) arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların MAK Değerleri ile Sosyodemografik Özellikleri ve Kan Tetkik Sonuçlarının Korelasyonunun İncelenmesi

| MAK | DM yok | p | DM var | P |
|----------------------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
| NT-proBNP | 0,101 | 0,482 | 0,139* | 0,049 |
| VKİ | -0,211 | 0,137 | 0,093 | 0,191 |
| Yaş | 0,324* | 0,020 | 0,120 | 0,090 |
| Sigarapaket/yıl | 0,412 | 0,162 | 0,157 | 0,208 |
| Diyabetsüresi (yıl) | - | - | 0,148* | 0,037 |
| İnsülindozu | - | - | 0,106 | 0,135 |
| Glukoz | -0,172 | 0,228 | 0,105 | 0,140 |
| HbA1c | 0,119 | 0,407 | 0,216** | 0,002 |
| AST | 0,245 | 0,084 | 0,002 | 0,983 |
| ALT | 0,100 | 0,484 | 0,070 | 0,322 |
| Kreatinin | 0,221 | 0,119 | 0,124 | 0,081 |
| GFR | -0,399** | 0,004 | -0,214** | 0,002 |
| Hgb | 0,031 | 0,830 | -0,084 | 0,237 |
| Hct | 0,097 | 0,500 | -,0070 | 0,327 |
| TSH | -0,100 | 0,483 | 0,115 | 0,106 |
| CRP | -0,072 | 0,623 | 0,147 | 0,043 |
| Vitamin D | -0,315 | 0,126 | -0,153* | 0,043 |
| Total kolesterol | 0,441** | 0,001 | 0,035 | 0,624 |
| Trigliserid | 0,270 | 0,055 | 0,092 | 0,193 |
| Non-HDL | 0,384** | 0,005 | 0,056 | 0,431 |
| LDL | 0,359** | 0,010 | 0,042 | 0,555 |
| HDL | 0,083 | 0,560 | -0,126 | 0,076 |
| Vitamin B12 | 0,158 | 0,268 | -0,011 | 0,874 |
| Ürikasit | 0,057 | 0,692 | 0,118 | 0,104 |

MAK: Mikroalbumin-kreatinin oranı. DM: Diabetes mellitus. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. VKİ: Vücut kitle indeksi. HbA1c: Glikolize hemoglobin. AST: Aspartataminotransferaz. ALT: Alaninaminotransferaz. GFR: Glomerüler filtrasyon hızı. Hgb: Hemoglobin. Hct: Hematokrit. TSH: Tiroidstimulan hormon. CRP: C-reaktif protein. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Hastaların MAK değerleri sosyodemografik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, cinsiyet, alkol kullanımı ve sigara kullanımının MAK değeri üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların MAK<30 mg/g MAK>30 mg/g Değeri ile Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

| Hastaların Demografik Özellikleri | MAK<30 mg/g | MAK>30 mg/g | p |
|-----------------------------------|-------------|-------------|------|
| Cinsiyet | | | 0,85 |
| Kadın | 75 (71,4) | 30 (28,6) | |
| Erkek | 69 (72,6) | 26 (27,4) | |
| Alkol | | | 0,19 |
| Yok | 138 (73,0) | 51 (27) | |
| Var | 6 (54,5) | 5 (45,5) | |
| Sigara | | | 0,70 |
| İçmiyor | 98 (73,1) | 36 (26,9) | |
| İçiyor | 27 (73,0) | 10 (27,0) | |
| Bırakmış | 19 (65,5) | 10 (34,5) | |

MAK: Mikroalbümin-kreatinin oranı. DM: Diabetes mellitus.

Hastaların MAK değerleri ile komorbidite durumları değerlendirildiğinde, T2DM tanısı olan hastalarda hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı tanılı olan hastaların MAK değerlerinin bu hastalık tanısı olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Ayrıca T2DM tanısı olan hastalarda diyabet komplikasyonları ve MAK değeri arasındaki ilişki incelendiğinde, diyabetik nefropatisi olan hastaların MAK değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların MAK <30 mg/g MAK>30 mg/g Değerleri ile Komorbiditelerinin Karşılaştırılması

| MAK | MAK<30 mg/g | MAK>30 mg/g | p |
|--------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Hipertansiyon | | | 0,030 |
| Yok | 35 (85,4) | 6 (14,6) | |
| Var | 109 (68,6) | 50 (31,4) | |
| HL | | | 0,240 |
| Yok | 37 (78,7) | 10 (21,3) | |
| Var | 107 (69,9) | 46 (30,1) | |
| Koronerarter hastalığı | | | 0,750 |
| Yok | 121 (72,5) | 46 (27,5) | |
| Var | 23 (69,7) | 10 (30,3) | |
| Kronik böbrek hastalığı | | | <0,001 |
| Yok | 64 (100) | 0 (0) | |
| Var | 79 (58,5) | 56 (41,5) | |
| Evre 1 | 3 (14,3) | 18 (85,7) | |
| Evre 2 | 71 (71,0) | 29 (29,0) | |
| Evre 3 | 5 (35,7) | 9 (64,3) | |
| Astım | | | 0,450 |
| Yok | 136 (71,2) | 55 (28,8) | |
| Var | 8 (88,9) | 1 (11,1) | |
| KOAH | | | 0,310 |
| Yok | 142 (72,4) | 54 (27,6) | |
| Var | 2 (50) | 2 (50) | |
| Hipotiroidi | | | 0,340 |
| Yok | 121 (70,8) | 50 (29,2) | |

| | | | |
|--------------------------------|------------------|-----------------|--------|
| Var | 23 (79,3) | 6 (20,7) | |
| SVO-PAH | | | 1,000 |
| Yok | 139 (71,6) | 55 (28,4) | |
| Var | 5 (83,3) | 1 (16,7) | |
| Diyabetkomplikasyonları | | | |
| Diyabetikretinopati | | | 0,110 |
| Yok | 72 (77,4) | 21 (22,6) | |
| Var | 72 (67,3) | 35 (32,7) | |
| Diyabetiknöropati | | | 0,550 |
| Yok | 99 (73,3) | 36 (26,7) | |
| Var | 45 (69,2) | 20 (30,8) | |
| Diyabetikayak | | | 0,270 |
| Yok | 139 (72,8) | 52 (27,2) | |
| Var | 5 (55,6) | 4 (44,4) | |
| Diyabetiknefropati | | | <0,001 |
| Yok | 144 (100) | 0 (0) | |
| Var | 0 (0) | 56 (100) | |

MAK: Mikroalbumin-kreatinin oranı. DM: Diabetes mellitus. HL: Hiperlipidemi. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. SVO: Serebrovasküler olay. PAH: Periferik arter hastalığı.

Hastaların MAK değerleri ile ilaç kullanımları karşılaştırıldığında, T2DM tanısı olan hastalarda ise KKB kullanan hastaların MAK değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (p=0,02) (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların MAK<30 mg/g MAK>30 mg/g Değerleri ile Kullandıkları İlaçların Karşılaştırılması

| MAK | MAK<30 mg/g | MAK>30 mg/g | p |
|--------------------|-------------------|------------------|-------------|
| ACE-İ | | | 0,75 |
| Yok | 73 (73,0) | 27 (27,0) | |
| Var | 71 (71,0) | 29 (29,0) | |
| ARB | | | 0,06 |
| Yok | 122 (74,8) | 41 (25,2) | |
| Var | 22 (59,5) | 15 (40,5) | |
| KKB | | | 0,02 |
| Yok | 123 (75,5) | 40 (24,5) | |
| Var | 21 (56,8) | 16 (43,2) | |
| Tiyazid | | | 0,82 |
| Yok | 111 (71,6) | 44 (28,4) | |
| Var | 33 (73,3) | 12 (26,7) | |
| Furosemid | | | 1,00 |
| Yok | 142 (72,1) | 55 (27,9) | |
| Var | 2 (66,7) | 1 (33,3) | |
| Beta bloker | | | 0,71 |
| Yok | 114 (72,6) | 43 (27,4) | |
| Var | 30 (69,8) | 13 (30,2) | |
| ASA | | | 0,79 |
| Yok | 98 (72,6) | 37 (27,4) | |
| Var | 46 (70,8) | 19 (29,2) | |
| Klopidogrel | | | 0,33 |
| Yok | 139 (71,3) | 56 (28,7) | |

| | | | |
|-------------------|------------|-----------|------|
| Var | 5 (100) | 0 (0) | |
| Fenofibrat | | | 1,00 |
| Yok | 134 (72,0) | 52 (28,0) | |
| Var | 10 (71,4) | 4 (28,6) | |
| Statin | | | 0,51 |
| Yok | 37 (75,5) | 12 (24,5) | |
| Var | 106 (70,7) | 44 (29,3) | |
| Tiroksin | | | 0,54 |
| Yok | 128 (72,7) | 48 (27,3) | |
| Var | 16 (66,7) | 8 (33,3) | |

MAK: Mikroalbumin-kreatinin oranı. DM: Diabetes mellitus. ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü. ARB: Anjiyotensin-2 reseptör blokeri. KKB: Kalsiyum kanal blokeri. ASA: Asetil salisilik asit

Hastaların aldıkları antidiyabetik tedaviler ile MAK değerleri karşılaştırıldığında, oral antidiyabetik tedaviler ile MAK değeri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16). Hastalar insülin kullanımına göre değerlendirildiğinde sadece insülin kullanan hastaların MAK değerlerinin sadece OAD ve OAD+insülin kullanan hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 16: Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavilerile MAK<30 mg/g MAK>30 mg/g Değerlerinin Karşılaştırılması

| Antidiyabetiktedavi | MAK<30 mg/g | MAK>30 mg/g | p |
|----------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Metformin | | | 0,800 |
| Yok | 26 (70,3) | 11 (29,7) | |
| Var | 118 (72,4) | 45 (27,6) | |
| SGLT-2 inhibitörü | | | 0,330 |
| Yok | 51 (68,0) | 24 (32,0) | |
| Var | 93 (74,4) | 32 (25,6) | |
| Sülfonilüre | | | 0,280 |
| Yok | 131 (73,2) | 48 (26,8) | |
| Var | 13 (61,9) | 8 (38,1) | |
| DDP-4 inhibitörü | | | 0,780 |
| Yok | 44 (73,3) | 16 (26,7) | |
| Var | 100 (71,4) | 40 (28,6) | |
| Pioglitazon | | | 0,350 |
| Yok | 141 (72,7) | 53 (27,3) | |
| Var | 3 (50) | 3 (50) | |
| Akarboz | | | 1,000 |
| Yok | 142 (72,1) | 55 (27,9) | |
| Var | 2 (66,7) | 1 (33,3) | |
| Glinid | | | 1,000 |
| Yok | 142 (71,7) | 56 (28,3) | |
| Var | 2 (100) | 0 (0) | |
| GLP-1 analogu | | | 0,580 |
| Yok | 140 (71,4) | 56 (28,6) | |
| Var | 4 (100) | 0 (0) | |
| Antidiyabetiktedavi | | | 0,042 |
| Sadece OAD | 71 (73,2) | 26 (26,8) | |

| | | | |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--|
| Sadeceinsülin İnsülin+OAD | 0 (0) 73 (73,0) | 3 (100) 27 (27,0) | |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--|

MAK: Mikroalbümin-kreatinin oranı. SGLT-2: Sodyum-glukoz kotransporter-2. DDP-4: Dipeptidil peptidaz-4. GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1. OAD: Oral antidiyabetik

Hastaların MAK değerleri ile kan parametreleri değerlendirildiğinde, MAK>30 mg/g grubunda glukoz, HbA1c ve kreatinin; MAK<30 mg/g grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü (p<0,05). MAK>30 mg/g grubunda GFR değerinin MAK<30 mg/g grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (p=0,005). MAK>30 mg/g ile NT-proBNP arasında ilişki saptanmamıştır. Diğer kan parametreleri ile de MAK grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. MAK Grupları Arasında Hastaların Kan Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması

| Kan değerleri | MAK<30 mg/g | MAK>30 mg/g | p |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| Glukoz mg/dl | 143,6±47,4 | 159,2±56,9 | 0,049 |
| HbA1c % | 7,7±1,4 | 8,3±1,7 | 0,023 |
| AST IU/L | 17 (15-20) | 16,5(14-20,75) | 0,680 |
| ALT IU/L | 16(13-21) | 17,5(13,25-23,75) | 0,270 |
| Kreatinin mg/dl | 0,82±0,18 | 0,89±0,20 | 0,012 |
| GFR ml/dk/1,73 m² | 86,2±14,5 | 79,1±18,2 | 0,005 |
| Hgb g/dl | 13,6±1,6 | 13,3±1,6 | 0,200 |
| Hct % | 41,8±4,3 | 41,0±4,5 | 0,250 |
| TSH mIU/L | 2,17(1,26-3,09) | 2,25(1,4-2,9) | 0,780 |
| NT-proBNP pg/mL | 62,75(33,68-113,75) | 76,25(46,93-166,75) | 0,084 |
| CRP mg/L | 1,98(0,91-3,77) | 1,95(0,89-3,4) | 0,700 |
| Vitamin D ng/ml | 21(15,1-27,7) | 18,35(12,13-24,83) | 0,170 |
| Total kolesterol mg/dl | 173,5±34,5 | 178,7±45,4 | 0,390 |
| Trigliserid mg/dl | 143(96,75-185,25) | 147,5(105,5-194,75) | 0,450 |
| Non-HDL mg/dl | 126,0±33,3 | 126,2±34,2 | 0,970 |
| LDL mg/dl | 90(76-114,75) | 90,5(74,5-118,25) | 0,660 |
| HDL mg/dl | 48,4±10,9 | 47,5±14,0 | 0,680 |
| Vitamin B12 pg/ml | 350,5(278-470) | 361(271-499,25) | 0,780 |
| Ürikasit mg/dl | 4,7(3,9-5,48) | 5,25(4,23-6,15) | 0,080 |

HbA1c: Glikolize hemoglobin. AST: Aspartataminotransferaz. ALT: Alaninaminotransferaz. GFR: Glomerüler filtrasyon hızı. Hgb: Hemoglobin. Hct: Hematokrit. TSH: Tiroid stimulan hormon. MAK: Mikroalbümin-kreatinin oranı. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. CRP: C-reaktif protein. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Hastaların NT-proBNP değeri sosyodemografik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, DM tanısı olmayan hastalarda cinsiyet ve alkol kullanımı ve sigara kullanımının NT-proBNP değeri üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı

($p>0,05$). T2DM tanısı olan hastalarda ise sigara içen hastaların NT-proBNP değerinin sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış hastalardan daha düşük olduğu görüldü ($p=0,03$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların NT-proBNP Değerleri ile Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

| Hastaların Demografik Özellikleri | DM yok (n=51) | p | DM var (n=200) | p |
|-----------------------------------|------------------|-------|--------------------------|--------------|
| Cinsiyet | | 0,071 | | 0,056 |
| Kadın | 64,8 (27,8-86,4) | | 79,3 (39,2-135,0) | |
| Erkek | 37,8 (17,4-68,3) | | 57,4 (33,6-118,0) | |
| Alkol | | 0,270 | | 0,260 |
| Yok | 48,4 (21,7-79,1) | | 70,6 (36,4-130,5) | |
| Var | 89,0 (65,0-*) | | 60,8 (9,4-135,0) | |
| Sigara | | 0,380 | | 0,003 |
| İçmiyor | 52,9 (25,2-84,1) | | 76,6 (37,4-144,0) | |
| İçiyor | 42,6 (18,2-64,8) | | 52,8 (25,5-79,8) | |
| Bırakmış | 85,8 (39,5-*) | | 79,5 (48,1-168,0) | |

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. DM: Diabetes mellitus.

Hastaların NT-proBNP değeri ile komorbidite durumları değerlendirildiğinde, T2DM tanısı olmayan hastalarda, koroner arter hastalığı tanılı olmanın NT-proBNP değerini anlamlı olarak artırdığı görüldü ($p=0,001$). Hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, astım, KOAH ve hipotiroidi tanılı olma ile NT-proBNP değeri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). T2DM tanısı olan hastalarda ise; koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve SVO ve veya PAH tanısı olan hastaların NT-proBNP değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Diğer hastalıklar ile NT-proBNP değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

T2DM tanısı olan hastalarda diyabet komplikasyonları ve NT-proBNP değeri arasındaki ilişki incelendiğinde, diyabetik ayak tanısı olan hastaların NT-proBNP değerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların NT-proBNP Değerleri ile Komorbiditelerinin Karşılaştırılması

| NT-proBNP | DM yok (n=51) | p | DM var (n=200) | p |
|----------------------|------------------|------|-------------------|-------|
| Hipertansiyon | | 0,42 | | 0,260 |
| Yok | 53,4 (20,9-97,9) | | 66,4 (35,9-104,5) | |
| Var | 43,2 (27,6-73,0) | | 66,6 (34,4-144,0) | |

| | | | | |
|------------------------------|---------------------|------|--------------------|------------------|
| HL | | | | |
| Yok | 50,7 (26,2-79,4) | 0,56 | 81,3 (34,4-111,0) | 0,710 |
| Var | 19,8 (18,2-*) | | 63,2 (35,3-132,0) | |
| Koronerarterhastalığı | | 0,01 | | 0,004 |
| Yok | 46,2 (20,9-76,9) | | 63,2 (33,6-114,0) | |
| Var | 179,0 (78,3-*) | | 103,0 (54,3-211,0) | |
| Kronikböbrekhastalığı | | 0,38 | | <0,001 |
| Yok | 46,3 (19,6-80,9) | | 45,1 (29,2-88,2) | |
| Var | 52,8 (33,8-89,7) | | 81,7 (40,6-166) | |
| Evre 1 | - | | 54,1 (24,8-102,5) | |
| Evre 2 | 52,8 (33,8-89,7) | | 84,7 (45,4-168,8) | |
| Evre 3 | - | | 156,0 (71,4-230,3) | |
| Astım | | 0,35 | | 0,850 |
| Yok | 48,5 (22,6-78,7) | | 66,4 (34,4-132,0) | |
| Var | 101,0 (101,0-101,0) | | 74,0 (31,5-123,5) | |
| KOAH | | - | | 0,330 |
| Yok | 48,6 (23,4-79,8) | | 66,4 (34,9-131,2) | |
| Var | - | | 104,0 (49,2-581,8) | |
| Hipotiroidi | | 0,57 | | 0,130 |
| Yok | 44,0 (19,8-79,8) | | 62,9 (33,9-132,0) | |
| Var | 53,4 (41,7-82,1) | | 90,8 (57,3-129,0) | |
| SVO-PAH | | | | 0,020 |
| Yok | - | | 66 (34,3-120,8) | |
| Var | - | | 176,5 (73,5-318,8) | |
| Diyabetikretinopati | | | | 0,100 |
| Yok | - | | 63,2 (33,2-102) | |
| Var | - | | 73 (37,4-152) | |
| Diyabetiknöropati | | | | 0,110 |
| Yok | - | | 62,9 (34,1-114) | |
| Var | - | | 81,7 (37,4-167) | |
| Diyabetikayak | | | | 0,001 |
| Yok | - | | 65,6 (34,3-118) | |
| Var | - | | 206 (118,2-239,5) | |
| Diyabetiknefropati | | | | 0,084 |
| Yok | - | | 62,8 (33,7-113,8) | |
| Var | - | | 76,3 (46,9-166,8) | |

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. DM: Diabetes mellitus. HL: Hiperlipidemi. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. SVO: Serebrovasküler olay. PAH: Periferik arter hastalığı.

Hastaların NT-proBNP değeri ile ilaç kullanımları karşılaştırıldığında; T2DM tanısı olmayan hastalarda ilaç kullanımı ile NT-proBNP değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). T2DM tanısı olan hastalarda ise; tiazid grubu diüretik, beta bloker ve Asetilsalisilikasit kullanan hastaların NT-proBNP değerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların NT-proBNP Değerleri ile Kullandıkları İlaçların Karşılaştırılması

| NT-proBNP | DM yok (n=51) | p | DM var (n=200) | p |
|-----------|---------------|---|----------------|---|
|-----------|---------------|---|----------------|---|

| | | | | |
|----------------------------------|---|------|---|--------------|
| ACE-İ Yok Var | 48,4 (21,7-84,1) 55,5 (25,6-75,7) | 0,92 | 80,3 (37,9-141,8) 59,6 (34,2-106,3) | 0,095 |
| ARB Yok Var | 48,6 (21,7-81,9) 53,0 (27,7-*) | 0,94 | 63,5 (34,3-113,0) 105,0 (37,0-206,5) | 0,054 |
| KKB Yok Var | 52,9 (22,6-84,1) 28,1 (18,4-58,1) | 0,27 | 66,4 (34,1-118,0) 81,3 (49,1-189,5) | 0,110 |
| Tiyazid Yok Var | 48,4 (20,0-84,0) 65,5 (35,3-77,0) | 0,62 | 60,8 (33,9-107,0) 105,0 (47,1-186,5) | 0,007 |
| Furosemid Yok Var | 48,6 (23,4-79,8) - | - | 66,6 (35,4-132,0) 57,4 (29,9-*) | 0,670 |
| Beta bloker Yok Var | 48,5 (25,2-78,7) 72,4 (14,5-92,5) | 1 | 66,4 (32,2-118,0) 85,2 (54,7-168,0) | 0,021 |
| ASA Yok Var | 48,6 (24,6-81,9) 49,1 (19,8-*) | 0,9 | 62,6 (33,6-111,0) 79,3 (45,4-171,0) | 0,015 |
| Klopidogrel Yok Var | 48,5 (22,6-78,7) 132,0 (132,0-132,0) | 0,24 | 66,4 (34,4-129,0) 97,6 (41,5-278,0) | 0,460 |
| Fenofibrat Yok Var | 48,6 (23,4-79,8) - | - | 68,8 (34,4-132,0) 60,0 (38,6-119,8) | 0,850 |
| Statin Yok Var | 50,7 (25,2-80,9) 39,5 (14,5-89,7) | 0,66 | 67,0 (31,3-127,0) 66,0 (36,5-132,0) | 0,850 |
| Tiroksin Yok Var | 43,6 (19,9-79,4) 58,1 (48,4-84,0) | 0,33 | 62,8 (34,2-134,3) 94,2 (61,7-123,0) | 0,130 |

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. DM: Diabetes mellitus. ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü. ARB: Anjiyotensin-2 reseptör blokleri. KKB: Kalsiyum kanal blokleri. ASA: Asetilsalisilikasit.

Hastaların aldıkları antidiyabetik tedaviler ile NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında, metformin kullanan hastaların NT-proBNP değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,022). Hastaların kullandıkları diğer antidiyabetik tedaviler ile NT-proBNP değeri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavilerile NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

| Antidiyabetiktedavi | NT-proBNP | p |
|--------------------------------|--|--------------|
| Metformin Yok Var | 88,6 (44,1-205,5) 62,6 (34,1-113) | 0,022 |
| SGLT-2 inhibitörü | | 0,200 |

| | | |
|-----------------------------|-------------------|-------|
| Yok | 79,5 (34,4-154) | |
| Var | 63,5 (35,4-107) | |
| Sülfonilüre | | 0,450 |
| Yok | 66,6 (36,3-132) | |
| Var | 63,2 (28,7-106,5) | |
| DDP-4 inhibitörü | | 0,180 |
| Yok | 80,6 (39,9-160,5) | |
| Var | 64,6 (33,8-117) | |
| Pioglitazon | | 0,410 |
| Yok | 66,5 (34,3-129,8) | |
| Var | 85,3 (54-159,3) | |
| Akarboz | | 0,820 |
| Yok | 66,4 (35,4-132) | |
| Var | 85,7 (27,1-*) | |
| Glinid | | 0,510 |
| Yok | 66,4 (34,4-132) | |
| Var | 99 (98-*) | |
| GLP-1 analogu | | 0,600 |
| Yok | 66,5 (34,3-131,3) | |
| Var | 72,1 (46,1-253,7) | |
| Antidiyabetik tedavi | | 0,110 |
| Sadece OAD | 62,9 (34-106) | |
| Sadece insülin | 166 (79,5-*) | |
| İnsülin+OAD | 76,6 (36,6-153,5) | |

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. SGLT-2: Sodyum-glukoz kotransporter-2. DDP-4: Dipeptidil peptidaz-4. GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1. OAD: Oral antidiyabetik.

Hastaların NT-proBNP değerleri ile yapılan korelasyon analizinde, T2DM tanısı olmayan hastalarda, NT-proBNP değeri ile yaş ($\rho=0,417$) ve CRP ($\rho=0,282$) değerleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). T2DM tanısı olan hastalarda ise NT-proBNP ile albumin/kreatinin oranı ($\rho=0,139$), yaş ($\rho=0,533$), diyabet süresi ($\rho=0,323$), kreatinin ($\rho=0,151$) değerleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). NT-proBNP ile ALT ($\rho=-0,247$), GFR ($\rho=-0,381$), hemoglobin ($\rho=-0,261$), hematokrit ($\rho=-0,260$), D vitamini ($\rho=-0,278$) ve trigliserid ($\rho=-0,186$) arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların NT-proBNP Değerleri ile Sosyodemografik Özellikleri ve Kan Tetkik Sonuçlarının Korelasyonunun İncelenmesi

| NT-proBNP | DM yok | p | DM var | p |
|-----------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| MAK | 0,101 | 0,482 | 0,139 | 0,049 |
| VKİ | -0,039 | 0,784 | 0,021 | 0,769 |
| Yaş | 0,417** | 0,002 | 0,533** | 0,000 |

| | | | | |
|----------------------------|--------|-------|-----------------|--------------|
| Sigarapaket/yıl | 0,055 | 0,858 | 0,135 | 0,279 |
| Diyabetsüresi (yıl) | - | - | 0,323** | 0,000 |
| İnsülin dozu | - | - | 0,070 | 0,323 |
| Glukoz | 0,248 | 0,079 | -0,101 | 0,153 |
| HbA1c | 0,216 | 0,129 | -0,010 | 0,889 |
| AST | 0,113 | 0,432 | -0,121 | 0,088 |
| ALT | -0,159 | 0,265 | -0,247** | 0,000 |
| Kreatinin | -0,102 | 0,477 | 0,151* | 0,032 |
| GFR | -0,147 | 0,303 | -0,381** | 0,000 |
| Hgb | -0,245 | 0,083 | -0,261** | 0,000 |
| Hct | -0,242 | 0,087 | -0,260** | 0,000 |
| TSH | -0,167 | 0,243 | 0,024 | 0,740 |
| CRP | 0,282* | 0,049 | 0,113 | 0,122 |
| Vitamin D | -0,144 | 0,493 | -0,278 | 0,000 |
| Total kolesterol | -0,004 | 0,979 | -0,064 | 0,369 |
| Trigliserid | -0,080 | 0,575 | -0,186 | 0,008 |
| Non-HDL | -0,101 | 0,482 | -0,099 | 0,163 |
| LDL | -0,078 | 0,587 | -0,072 | 0,313 |
| HDL | 0,192 | 0,178 | 0,137 | 0,053 |
| Vitamin B12 | 0,003 | 0,982 | 0,071 | 0,321 |
| Ürikasit | -0,083 | 0,566 | -0,024 | 0,746 |

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. DM: Diabetes mellitus. MAK: Mikroalbumin-kreatinin oranı. VKİ: Vücut kitle indeksi. HbA1c: Glikolize hemoglobin. AST: Aspartataminotransferaz. ALT: Alaninaminotransferaz. GFR: Glomerüler filtrasyon hızı. Hgb: Hemoglobin. Hct: Hematokrit. TSH: Tiroid stimulant hormon. CRP: C-reaktif protein. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ESC kılavuzuna göre sınıflandırıldığında, cinsiyet ve alkol kullanımının NT-proBNP grubu ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Sigara kullanımında ise sigara içen hastaların NT-proBNP değerlerinin sigarayı bırakmış hastalardan daha düşük olduğu görüldü ($p=0,045$) (Tablo 23).

Tablo 23. T2DM Tanısı Olan Hastaların Sosyodemografik Özellikleriyle ESC Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

| DM var | ESC Kılavuzu | | | p |
|---------------------------------|--------------|-----------|-----------|-------|
| | Düşük | Orta | Yüksek | |
| Cinsiyet Kadın | 34 (32,4) | 53 (50,5) | 18 (17,1) | 0,200 |

| | | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Erkek | 40 (42,1) | 41 (43,2) | 14 (14,7) | |
| Alkol | | | | 0,900 |
| Yok | 70 (37) | 89 (47,1) | 30 (15,9) | |
| Var | 4 (36,4) | 5 (45,5) | 2 (18,2) | |
| Sigara | | | | 0,045 |
| İçmiyor | 49 (36,6) | 62 (46,3) | 23 (17,2) | |
| İçiyor | 18 (48,6) | 17 (45,9) | 2 (5,4) | |
| Bırakmış | 7 (24,1) | 15 (51,7) | 7 (24,1) | |

DM: Diabetes mellitus. ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid.

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ESC kılavuzuna göre sınıflandırıldığında, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve SVO ve veya PAH tanısı alan hastaların NT-proBNP değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Diğer komorbidite durumları ile NT-proBNP değerleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$)

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ESC kılavuzuna göre sınıflandırıldığında, diyabetik ayak ve diyabetik nefropati komplikasyonlarına sahip olan hastaların NT-proBNP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Ayrıca hastaların MAK düzeylerindeki artış ile NT-proBNP değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,04$). Hastaların NT-proBNP değerleri ile diyabetik retinopati ve nöropati tanısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. T2DM Tanısı Olan Hastaların Komorbiditeleriyle ESC Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

| DM var | ESC Kılavuzu | | | p |
|-------------------------------|--------------|-----------|-----------|--------|
| | Düşük | Orta | Yüksek | |
| Hipertansiyon | | | | 0,300 |
| Yok | 17 (41,5) | 20 (48,8) | 4 (9,8) | |
| Var | 57 (35,8) | 74 (46,5) | 28 (17,6) | |
| HL | | | | 0,600 |
| Yok | 15 (31,9) | 25 (53,2) | 7 (14,9) | |
| Var | 59 (38,6) | 69 (45,1) | 25 (16,3) | |
| Koronerarterhastalığı | | | | 0,004 |
| Yok | 67 (40,1) | 79 (47,3) | 21 (12,6) | |
| Var | 7 (21,2) | 15 (45,5) | 11 (33,3) | |
| Kronikböbrek hastalığı | | | | <0,001 |
| Yok | 35 (54,7) | 25 (39,1) | 4 (6,3) | |
| Var | 39 (28,9) | 68 (50,4) | 28 (20,7) | |
| Evre 1 | 10 (47,6) | 9 (42,9) | 2 (9,5) | |

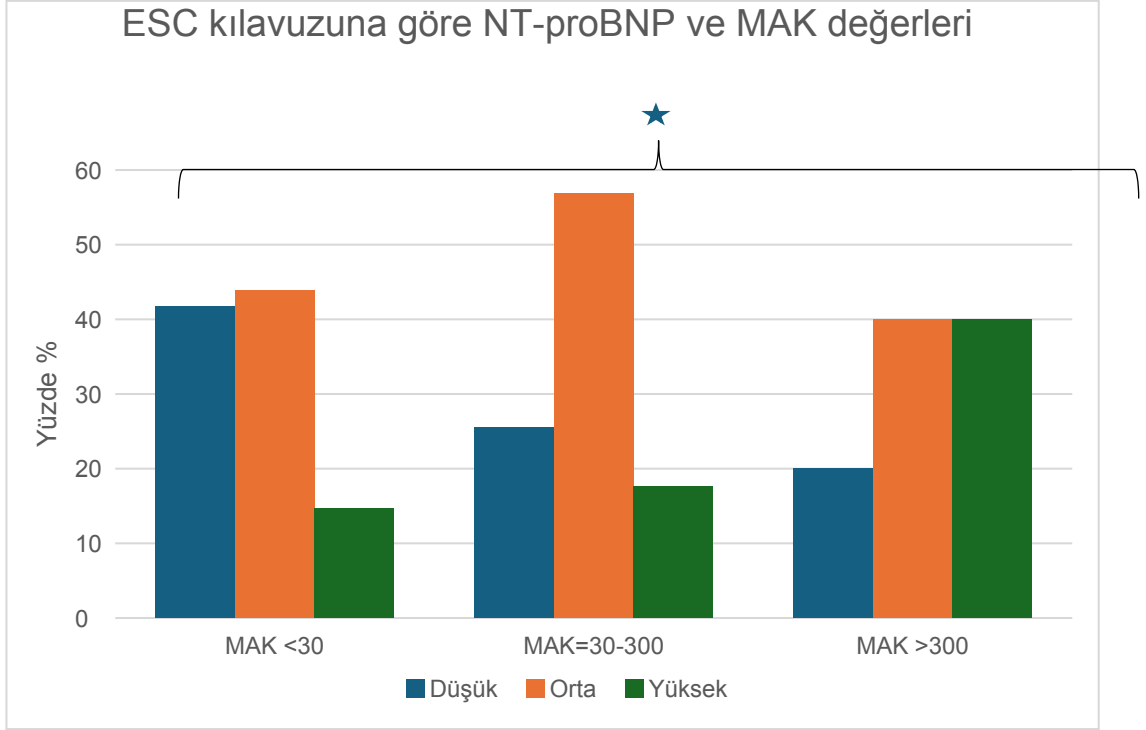
| | | | | |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Evre 2 | 29 (29) | 46 (46) | 25 (25) | |
| Evre 3 | 0 (0) | 13 (92,9) | 1 (7,1) | |
| Astım | | | | 0,690 |
| Yok | 71 (37,2) | 88 (46,1) | 32 (16,8) | |
| Var | 3 (33,3) | 6 (66,7) | 0 (0) | |
| KOAH | | | | 0,550 |
| Yok | 73 (37,2) | 92 (46,9) | 31 (15,8) | |
| Var | 1 (25) | 2 (50) | 1 (25) | |
| Hipotiroidi | | | | 0,110 |
| Yok | 68 (39,8) | 76 (44,4) | 27 (15,8) | |
| Var | 6 (20,7) | 18 (62,1) | 5 (17,2) | |
| SVO-PAH | | | | 0,003 |
| Yok | 74 (38,1) | 92 (47,4) | 28 (14,4) | |
| Var | 0 (0) | 2 (33,3) | 4 (66,7) | |
| Diyabetikretinopati | | | | 0,540 |
| Yok | 35 (37,6) | 46 (49,5) | 12 (12,9) | |
| Var | 39 (36,4) | 48 (44,9) | 20 (18,7) | |
| Diyabetiknöropati | | | | 0,280 |
| Yok | 51 (37,8) | 67 (49,6) | 17 (12,6) | |
| Var | 23 (35,4) | 27 (41,5) | 15 (23,1) | |
| Diyabetikayak | | | | 0,001 |
| Yok | 74 (38,7) | 90 (47,1) | 27 (14,1) | |
| Var | 0 (0) | 4 (44,4) | 5 (55,6) | |
| Diyabetiknefropati | | | | 0,040 |
| Yok | 60 (41,7) | 63 (43,8) | 21 (14,6) | |
| Var | 14 (25) | 31 (55,4) | 11 (19,6) | |

DM: Diabetes mellitus. ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid HL: Hiperlipidemi. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. SVO: Serebrovasküle rolay. PAH: Periferik arter hastalığı.

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ESC kılavuzuna göre sınıflandırıldığında, hastaların MAK düzeylerindeki artış ile NT-proBNP değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,04) (Tablo 25) (Şekil2).

Tablo 25. T2DM Tanısı Olan Hastaların ESC KılavuzunaGöre NT-proBNP Değerleri ile MAK değerlerinin Karşılaştırılması

| | ESC Kılavuzu | | | p |
|----------------|--------------|-----------|-----------|-------|
| | Düşük | Orta | Yüksek | |
| DM var | | | | |
| MAK | | | | 0,034 |
| <30 | 60 (41,7) | 63 (43,8) | 21 (14,6) | |
| 30-300 | 13 (25,5) | 29 (56,9) | 9 (17,6) | |
| >300 | 1 (20) | 2 (40) | 2 (40) | |



Şekil 2.ESC kılavuzuna göre NT-proBNP sınıflamasının MAK değerleri ile karşılaştırılması

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ESC kılavuzuna göre sınıflandırıldığında, kalsiyum kanal blokerlerinin, tiazid grubu diüretiklerin, beta blokerlerin ve asetilsalisilikasit kullanımının yüksek NT-proBNP değerleri ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Diğer ilaçlar ile NT-proBNP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. T2DM Tanısı Olan Hastaların Kullandıkları İlaçlarla ESC KılavuzunaGöre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

| DM var | ESCKılavuzu | | | p |
|--------------|-------------|-----------|-----------|-------|
| | Düşük | Orta | Yüksek | |
| ACE-İ | | | | 0,220 |
| Yok | 33 (33) | 49 (49) | 18 (18) | |
| Var | 41 (41) | 45 (45) | 14 (14) | |
| ARB | | | | 0,170 |
| Yok | 62 (38) | 79 (48,5) | 22 (13,5) | |
| Var | 12 (32,4) | 15 (40,5) | 10 (27) | |

| | | | | |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| KKB | | | | 0,044 |
| Yok | 65 (39,9) | 75 (46) | 23 (14,1) | |
| Var | 9 (24,3) | 19 (51,4) | 9 (24,3) | |
| Tiyazid | | | | 0,160 |
| Yok | 62 (40) | 74 (47,7) | 19 (12,3) | |
| Var | 12 (26,7) | 20 (44,4) | 13 (28,9) | |
| Furosemid | | | | 0,820 |
| Yok | 73 (37,1) | 92 (46,7) | 32 (16,2) | |
| Var | 1 (33,3) | 2 (66,7) | 0 (0) | |
| Beta bloker | | | | 0,005 |
| Yok | 66 (42) | 69 (43,9) | 22 (14) | |
| Var | 8 (18,6) | 25 (58,1) | 10 (23,3) | |
| ASA | | | | 0,023 |
| Yok | 56 (41,5) | 62 (45,9) | 17 (12,6) | |
| Var | 18 (27,7) | 32 (49,2) | 15 (23,1) | |
| Klopidogrel | | | | 0,470 |
| Yok | 73 (37,4) | 91 (46,7) | 31 (15,9) | |
| Var | 1 (20) | 3 (60) | 1 (20) | |
| Fenofibrat | | | | 0,440 |
| Yok | 70 (37,6) | 87 (46,8) | 29 (15,6) | |
| Var | 4 (28,6) | 7 (50) | 3 (21,4) | |
| Statin | | | | 0,910 |
| Yok | 18 (36,7) | 24 (49) | 7 (14,3) | |
| Var | 56 (37,3) | 69 (46) | 25 (16,7) | |
| Tiroksin | | | | 0,085 |
| Yok | 70 (39,8) | 78 (44,3) | 28 (15,9) | |
| Var | 4 (16,7) | 16 (66,7) | 4 (16,7) | |

DM: Diabetes mellitus. ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü. ARB: Anjiyotensin-2 reseptör blokeri. KKB: Kalsiyum kanal blokeri. ASA: Asetilsalisilikasit.

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ESC kılavuzuna göre sınıflandırıldığında antidiyabetik tedavilerle NT-proBNP değerleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. T2DM Tanısı Olan Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavilerle ESC Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

| DM var | ESC kılavuzu | | | p |
|--------------------------|--------------|-----------|-----------|-------|
| | Düşük | Orta | Yüksek | |
| Metformin | | | | 0,084 |
| Yok | 10 (27) | 18 (48,6) | 9 (24,3) | |
| Var | 64 (39,3) | 76 (46,6) | 23 (14,1) | |
| SGLT-2 inhibitörü | | | | 0,820 |
| Yok | 26 (34,7) | 38 (50,7) | 11 (16,8) | |
| Var | 48 (38,4) | 56 (44,8) | 21 (14,7) | |
| Sülfonilüre | | | | 0,580 |
| Yok | 65 (36,3) | 58 (47,5) | 29 (16,2) | |

| | | | | |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Var | 9 (42,9) | 9 (42,9) | 3 (14,3) | |
| DDP-4 inhibitörü | | | | 0,430 |
| Yok | 20 (33,3) | 29 (48,3) | 11 (18,3) | |
| Var | 54 (38,6) | 65 (46,4) | 21 (15) | |
| Pioglitazon | | | | 0,410 |
| Yok | 73 (37,6) | 90 (46,4) | 31 (16) | |
| Var | 1 (16,7) | 4 (66,7) | 1 (16,7) | |
| Akarboz | | | | 0,820 |
| Yok | 73 (37,1) | 92 (46,7) | 32 (16,2) | |
| Var | 1 (33,3) | 2 (66,7) | 0 (0) | |
| Glinid | | | | 0,630 |
| Yok | 74 (37,4) | 92 (46,5) | 32 (16,2) | |
| Var | 0 (0) | 2 (100,0) | 0 (0) | |
| GLP-1 analogu | | | | 0,550 |
| Yok | 73 (37,2) | 92 (46,9) | 31 (15,8) | |
| Var | 1 (25,0) | 2 (50,0) | 1 (25,0) | |
| Antidiyabetik tedavi | | | | 0,400 |
| Sadece OAD | 38 (39,2) | 48 (49,5) | 11 (11,3) | |
| Sadece insülin | 0 (0) | 3 (100) | 0 (0) | |
| İnsülin+OAD | 36 (36) | 43 (43) | 21 (21) | |

DM: Diabetes mellitus. ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. SGLT-2: Sodyum-glukoz kotransporter-2. DDP-4: Dipeptidil peptidaz-4. GLP-1: Glukagonbenzeri peptid-1. OAD: Oral antidiyabetik.

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ADA kılavuzuna göre sınıflandırıldığında; cinsiyet ve alkol kullanımının NT-proBNP grubu ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Sigara kullanımında ise sigara içen hastaların NT-proBNP değerlerinin daha düşük olduğu görüldü ($p=0,001$) (Tablo 28).

Tablo 28. T2DM Tanısı Olan Hastaların Sosyodemografik Özellikleriyle ADA Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

| DM var | NT-proBNP<125 | NT-proBNP>125 | p |
|-----------------|---------------|---------------|-------|
| Cinsiyet | | | 0,580 |
| Kadın | 76 (72,4) | 29 (27,6) | |
| Erkek | 72 (75,8) | 23 (24,2) | |
| Alkol | | | 0,920 |
| Yok | 140 (74,1) | 49 (25,9) | |
| Var | 8 (72,7) | 3 (27,3) | |
| Sigara | | | 0,001 |
| İçmiyor | 94 (70,1) | 40 (29,9) | |
| İçiyor | 36 (97,3) | 1 (2,7) | |
| Bırakmış | 18 (62,1) | 11 (37,9) | |

DM: Diabetes mellitus. ADA: Amerikan Diyabet Birliği. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid.

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ADA kılavuzuna göre sınıflandırıldığında, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve SVO ve veya

PAH tanısı olan hastaların NT-proBNP değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Diğer komorbidite durumları ile NT-proBNP değerleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$)

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ADA kılavuzuna göre sınıflandırıldığında; diyabetik retinopati ve diyabetik ayak komplikasyonları olan hastaların NT-proBNP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Hastaların NT-proBNP değerleri ile diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve MAK değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 29).

Tablo 29. T2DM Tanısı Olan Hastaların Komorbiditeleriyle ADA Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

| DM var | NT-proBNP<125 pg/mL | NT-proBNP>125 pg/mL | p |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| Hipertansiyon | | | 0,290 |
| Yok | 33 (80,5) | 8 (19,5) | |
| Var | 115 (72,3) | 44 (27,7) | |
| HL | | | 0,640 |
| Yok | 36 (76,6) | 11 (23,4) | |
| Var | 112 (73,2) | 41 (26,8) | |
| Koronerarter hastalığı | | | 0,005 |
| Yok | 130 (77,8) | 37 (22,2) | |
| Var | 18 (54,5) | 15 (45,5) | |
| Kronik böbrek hastalığı | | | <0,001 |
| Yok | 58 (90,6) | 6 (9,4) | |
| Var | 90 (66,7) | 45 (33,3) | |
| Evre 1 | 18 (85,7) | 3 (14,3) | |
| Evre 2 | 66 (66,0) | 34 (34) | |
| Evre 3 | 6 (42,9) | 8 (57,1) | |
| Astım | | | 0,790 |
| Yok | 141 (73,8) | 50 (26,2) | |
| Var | 7 (77,8) | 2 (22,2) | |
| KOAH | | | 1,000 |
| Yok | 145 (74,0) | 51 (26,0) | |
| Var | 3 (75,0) | 1 (25,0) | |
| Hipotiroidi | | | 0,830 |
| Yok | 127 (74,3) | 44 (25,7) | |
| Var | 21 (72,4) | 8 (27,6) | |
| SVO-PAH | | | 0,041 |
| Yok | 146 (75,3) | 48 (24,7) | |
| Var | 2 (33,3) | 4 (66,7) | |
| Diyabetik retinopati | | | 0,008 |
| Yok | 77 (82,8) | 16 (17,2) | |
| Var | 71 (66,4) | 36 (33,6) | |
| Diyabetik nöropati | | | 0,080 |
| Yok | 105 (77,8) | 30 (22,2) | |
| Var | 43 (66,2) | 22 (33,8) | |
| Diyabetik ayak | | | <0,001 |
| Yok | 146 (76,4) | 45 (23,6) | |
| Var | 2 (22,2) | 7 (77,8) | |
| Diyabetik nefropati | | | 0,110 |

| | | | |
|------------|------------|-----------|--|
| Yok | 111 (77,1) | 33 (22,9) | |
| Var | 37 (66,1) | 19 (33,9) | |

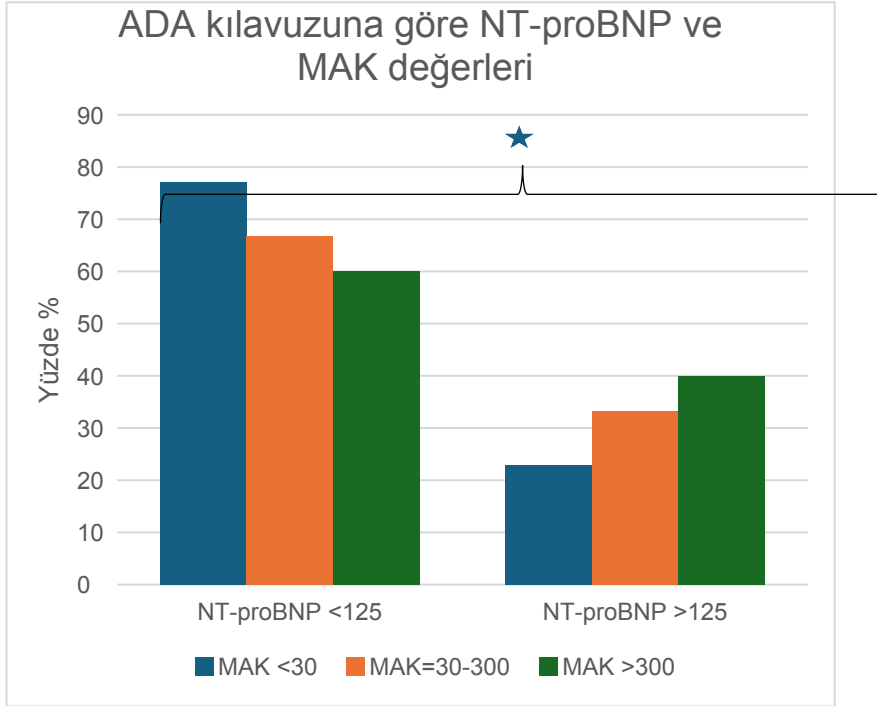
DM: Diabetes mellitus. ADA: Amerikan Diyabet Birliği. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid HL: Hiperlipidemi. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. SVO: Serebrovasküler olay. PAH: Periferik arter hastalığı.

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ADA kılavuzuna göre sınıflandırıldığında, MAK değerleri yüksek olan hastaların NT-proBNP değerlerinin de yüksek olduğu görüldü (p=0,036) (Tablo 30) (Şekil3).

Tablo 30. T2DM Tanısı Olan Hastaların ADA KılavuzunaGöre NT-proBNP Değerleri ile MAK Değerlerinin Karşılaştırılması

| DM var | NT-proBNP<125 pg/mL | NT- proBNP>125pg/mL | p |
|------------|------------------------|------------------------|--------------|
| MAK | | | 0,036 |
| <30 | 111 (77,1) | 33 (22,9) | |
| 30-300 | 34 (66,7) | 17 (33,3) | |
| >300 | 3 (60) | 2 (40) | |

DM: Diabetes mellitus. ADA: Amerikan Diyabet Birliği. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid



Şekil 3. ADA kılavuzuna göre NT-proBNP sınıflamasının MAK değerleri ile karşılaştırılması

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ADA kılavuzuna göre sınıflandırıldığında; anjiyotensin 2 reseptör blokerleri, tiyazid grubu diüretikler ve asetilsalisilik asit kullanımının yüksek NT-proBNP değerleri ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Diğer ilaçlar ile NT-proBNP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 31).

Tablo 31. T2DM Tanısı Olan Hastaların Kullandıkları İlaçlarla ADA Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

| DM var | NT-proBNP<125 pg/mL | NT-proBNP>125 pg/mL | p |
|--------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| ACE-İ | | | 0,200 |
| Yok | 70 (70,0) | 30 (30,0) | |
| Var | 78 (78,0) | 22 (22,0) | |
| ARB | | | 0,008 |
| Yok | 127 (77,9) | 36 (22,1) | |
| Var | 21 (56,8) | 16 (43,2) | |
| KKB | | | 0,160 |
| Yok | 124 (76,1) | 39 (23,9) | |
| Var | 24 (64,9) | 13 (35,1) | |
| Tiyazid | | | <0,001 |
| Yok | 124 (80,0) | 31 (20,0) | |
| Var | 24 (53,3) | 21 (46,7) | |
| Furosemid | | | 0,570 |
| Yok | 145 (73,6) | 52 (26,4) | |
| Var | 3 (100,0) | 0 (0) | |
| Beta bloker | | | 0,130 |
| Yok | 120 (76,4) | 37 (23,6) | |
| Var | 28 (65,1) | 15 (34,9) | |
| ASA | | | 0,015 |
| Yok | 107 (79,3) | 28 (20,7) | |
| Var | 41 (63,1) | 24 (36,9) | |
| Klopidogrel | | | 0,610 |
| Yok | 145 (74,4) | 50 (25,6) | |
| Var | 3 (60,0) | 2 (40,0) | |
| Fenofibrat | | | 0,690 |
| Yok | 137 (73,7) | 49 (26,3) | |
| Var | 11 (78,6) | 3 (21,4) | |
| Statin | | | 0,760 |
| Yok | 37 (75,5) | 12 (24,5) | |
| Var | 110 (73,3) | 40 (26,7) | |
| Tiroksin | | | 0,910 |
| Yok | 130 (73,9) | 46 (26,1) | |
| Var | 18 (75,0) | 6 (25,0) | |

DM: Diabetes mellitus. ADA: Amerikan Diyabet Birliği. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü. ARB: Anjiyotensin-2 reseptör blokeri. KKB: Kalsiyum kanal blokeri. ASA: Asetilsalisilik asit.

T2DM tanısı olan hastaların NT-proBNP değerleri ADA kılavuzuna göre sınıflandırıldığında, metformin kullanımının daha düşük NT-proBNP değerleri ile

ilişkili olduğu görülmüştür (p=0,008). Diğer oral antidiyabetikler ve insülin kullanımını ile NT-proBNP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 32).

Tablo 32. DM Tanısı Olan Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavilerle ADA Kılavuzuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

| DM var | NT-proBNP<125 pg/mL | NT-proBNP>125 pg/mL | p |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Metformin | | | 0,008 |
| Yok | 21 (56,8) | 16 (43,2) | |
| Var | 127 (77,9) | 36 (22,1) | |
| SGLT-2 inhibitörü | | | 0,070 |
| Yok | 50 (66,7) | 25 (33,3) | |
| Var | 98 (78,4) | 27 (21,6) | |
| Sülfonilüre | | | 0,440 |
| Yok | 131 (73,2) | 48 (26,8) | |
| Var | 17 (81,0) | 4 (19,0) | |
| DDP-4 inhibitörü | | | 0,230 |
| Yok | 41 (68,3) | 19 (31,7) | |
| Var | 107 (76,4) | 33 (23,6) | |
| Pioglitazon | | | 0,650 |
| Yok | 144 (74,2) | 50 (25,8) | |
| Var | 4 (66,7) | 2 (33,3) | |
| Akarboz | | | 0,570 |
| Yok | 145 (73,6) | 52 (26,4) | |
| Var | 3 (100,0) | 0 (0) | |
| Glinid | | | 1,000 |
| Yok | 146 (73,7) | 52 (26,3) | |
| Var | 2 (100,0) | 0 (0) | |
| GLP-1 analogu | | | 1,000 |
| Yok | 145 (74,0) | 51 (26,0) | |
| Var | 3 (75,0) | 1 (25,0) | |
| Antidiyabetik tedavi | | | 0,050 |
| Sadece OAD | 78 (80,4) | 19 (19,6) | |
| Sadece insülin | 1 (33,3) | 2 (66,7) | |
| İnsülin+OAD | 69 (69,0) | 31 (31,0) | |

DM: Diabetes mellitus. ADA: Amerikan Diyabet Birliği. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid. SGLT-2: Sodyum-glukoz kotransporter-2. DDP-4: Dipeptidil peptidaz-4. GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1. OAD: Oral antidiyabetik.

T2DM tanısı olan hastalarda yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde, koroner arter tanısına sahip olma (B 51,071, p=0,001), yaş (B 3,587, p<0,001), SVO-PAH tanısına sahip olma (B=86,205, p=0,008) ve tiyazid kullanımı (B=31,438, p=0,022) ile hastaların NT-proBNP seviyeleri arasında pozitif yönlü ilişki saptandı.

Metformin kullanımı (B -47,297, p=0,001) ile hastaların NT-proBNP seviyeleri arasında ise negative yönlü ilişki saptandı ($R^2=0,349$, $p<0,001$)(Tablo 33).

Tablo 33. T2DM Tanısı Olan Hastalarda NT-proBNP seviyelerine etki eden faktörlerin çoklu doğrusal analiz ile değerlendirilmesi

| Değişkenler | B | Güven aralığı | p |
|---------------------|---------|-----------------|------------------|
| Nefropati tanısı | 16,343 | -8,827 41,513 | 0,202 |
| Kah tanısı | 51,071 | 19,903 82,239 | 0,001 |
| Yaş | 3,587 | 2,315 4,858 | <0,001 |
| Metformin kullanımı | -47,297 | -75,747 -18,847 | 0,001 |
| MAK değeri | ,018 | -0,051 0,087 | 0,602 |
| SVO_PAH tanısı | 86,205 | 22,501 149,909 | 0,008 |
| TİYAZİD | 31,438 | 4,675 58,201 | 0,022 |
| BETABLOKER | 3,946 | -24,993 32,885 | 0,788 |
| ASA | 7,803 | -16,777 32,383 | 0,532 |

KAH: Koroner arter hastalığı. MAK: Mikroalbumin-kreatinin oranı. SVO: Serebrovasküler olay PAH: periferik arter hastalığı

5. TARTIŞMA

Kalp yetmezliğinin teşhisi, çeşitli tıbbi durumların neden olabileceği semptomların spesifik olmayan doğasından dolayı genellikle zordur. Natriüretikpeptitler (NP'ler) kalp yetmezliğinin teşhisinde önemli biyobelirteçler olarak kabul edilmiştir. NT-proBNP konsantrasyonları hasta profiline ve klinik senaryoya göre değişiklik gösterir; bu nedenle değerler yorumlanmalıdır. ESC, Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Diyabet Derneği NP'lerin kalp yetersizliği tanısı koymak için dikkate alınması gerektiğini önermektedir (4). T2DM hastalarında %30-40 oranında anormal idrar albümin seviyeleri görülür. Tip 2 diyabetli hastalarda böbrek hastalığı kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranını artırır. Diyabetik nefropatinin erken bir belirteci olan mikroalbüminüri, KVH için bağımsız bir risk faktörüdür (6).

Çalışmamızda T2DM tanısı olanların NT- proBNP değerleri T2DM tanısı olmayanlara göre yüksek saptanmıştır. Khan ve ark tarafından yapılan 794 hastayı içeren çalışmada, T2DM tanılı hastalarda NT-proBNP değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi (48). T2DM hastalarının MAK ortalaması 12,1(5,6-131,3) iken T2DM tanısı olmayanların MAK ortalaması 5,7(3,3-10) eGFR; T2DM tanısı olmayanlarda 95,9±16,0 T2DM tanısı olanlarda 84,2±15,9; T2DM tanısı olmayanların HbA1c düzeyi %5,5±0,8 iken T2DM tanısı olanlarda 7,9±1,5 olarak tespit edilmiştir. Lin ve ark'nın çok merkezli 5,960 KAH tanılı hastalar ile yapılan retrospektif çalışmada MAK değerleri T2DM olanlar hastalarda 26,5(69,7). olmayanlar hastalarda 8,7(33,1), HbA1c; T2DM olmayanlar için % 5,8 (0,6) iken tanısı olanlar için 7,8(1,6); eGFR ise T2DM olmayanlar için 93,4 (44,6). mL/min/1,73m² T2DM tanısı olanlar için 91,4 (51,2) mL/min/1,73m² olarak tespit edilmiştir (49). Çalışmamızda Hb1c düzeyleri benzerlik göstermekte olup, T2DM hastaları arasındaki MAK değerleri arasında farklılığın sebebi; hastaların tamamının KAHTanlı olması rol oynayabilir. T2DM olmayanların eGFR değerleri arasındaki farklılığın sebebi yalnızca %2'si KAH eşlik etmesi, komorbiditelerin az olması ve genç hasta grubunun dahil edilmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda T2DM tanısı olmayanların Total kolesterol, non-HDL, LDL, HDL değerleri T2DM tanısı olanlara göre daha yüksek iken; trigliserid düzeyleri daha düşüktür. İspanya'da Gastroenteroloji kliniği tarafından 217 non-alkolik karaciğer

hastaları ile yapılan çalışmada T2DM olan ve olmayan hastaların lipid profilleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (50). Çalışmamızın farklı olma sebebinin T2DM hasta grubumuzda %75 statin kullanımına bağlı olarak daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Glomerüler hasarın iyi bilinen bir göstergesi ve kronik böbrek hastalığının (KBH) önemli bir tanısal göstergesi olan idrar albümin-kreatinin oranıdır (51). Çalışmamızda MAK değerlerinin T2DM tanısı olan ve olmayan her iki grupta da KBH olanlarda artış gösterdiği; T2DM tanılı hastalarda HT varlığında MAK değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ming ve ark tarafından NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (2009-2018) verilerinden faydalanılarak yapılan 14,919 hasta yapılan çalışmada kan basıncı $\geq 130/80$ üriner albümin/kreatinin >30 mg/g olarak belirlenmiş; yükselmiş albümin/kreatinin oranı artmış hipertansiyon ve diyabet ile ilişkili bulunmuştur (52). KAH tanılı hastalardaki MAK değerinin T2DM varlığından etkilenmemiş olduğunu gösterdik. Lin ve ark tarafından 5,960 KAH tanılı hastalar ile yapılan retrospektif çalışmada MAK değerleri T2DM tanısı olanların 26,5 (69,7) mg/g, T2DM tanısı olmayanların 8,7 (33,1) mg/g saptanmış olup MAK değerleri arttıkça kardiyovasküler riski T2DM olmayanlar için 1,5 kat, T2DM tanısı olanlar için 1,5-3 kat arttırdığını göstermiştir (49). Çalışmamızdaki farklılığın KAH tanılı ve mikroalbüminürik hasta sayımızın yetersiz olmasından dolayı olabileceğini düşünüyoruz.

T2DM tanılı hastaların %80,5'inde diyabetik nefropati olup, %26'sının mikroalbüminürik %2'si makroalbüminürik olduğunu gösterdik. Ayrıca MAK değerleri ile diyabetik nöropati, diyabetik ayak ve diyabetik retinopati açısından ilişki saptamadık. 2020 yılında 133 T2DM hasta ile Sana ve ark tarafından yapılan çalışmada % 30,1 hastada diyabetik nefropati saptanmış; bunların %25,6 mikroalbüminürik %4,5'u makroalbüminürik olarak tespit edilmiş olup diyabetik nefropati ve mikroalbümin/kreatinin oranındaki artış Hb1c ve diyabet süresi ile ilişkili bulunmuştur (53). Bizim çalışmamızda da Hb1c (%7,9 \pm 1,5) ve diyabet süresi albümin/kreatinin değerleri ile korelasyon göstermiştir. Diyabetik retinopatisiolan 107 hastamızın MAK değerleri ortalaması 73 mg/g saptanmış olup ilişki saptanmıştır. Güney Hindistan'da 2015 ile 2018 yılları arasında 272 T2DM

hasta ile yapılan hastanın 147 hastada retinopati tespit edilmiş, albümin/kreatinin oranı 214 mg/g olup mikroalbuminüri arasında ilişki saptanmıştır (54).

Diyabetik nefropati de proteinüriyi ve kardiyovasküler olayları azaltmak için antihipertansif ilaçlarla birlikte bir ACE inhibitörü veya ARB kullanımını içermelidir (55). Çalışmamızdaki hastalar mikroalbuminüri varlığına göre değerlendirildiğinde (MAK<30mg/g ve>30mg/g), kalsiyum kanal blokörü kullanımının mikroalbuminürisi olan hastalarda daha fazla olduğunu tespit ettik. Ayrıca; ACE inhibitörü, ARB, SGLT-2 inhibitörlerinin ve statin kullanımı mikroalbuminürisi olan ve olmayan hastalarda benzer olduğunu gördük. Toto ve ark'nın yaptığı çalışmada 304 hipertansif diyabetik nefropatisi olan hastaları iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba trandolapril/verapamil (nondihidropiridin) diğer gruba benazepril/amlodipin (dihidropiridin) verilerek 36 hafta takip edilmiş; her iki grupta da albüminüri düzeyinde azalma saptanmıştır(55). Corbo ve ark tarafından 10 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği 698 hasta ile yapılan çalışmada; ACE inhibitörü (enalapril) ve ARB (losartan) kullanan hastaların beş yıl sonraki üriner albümin sekresyonları karşılaştırılmasında; MAK değerlerinin azalmış olduğu görülmüştür (56). Mevcut glukoz düşürücü ajanların mikroalbuminüriyi azaltma yetenekleri önemli ölçüde farklılık göstermektedir (57).48 çalışmanın dahil edildiği 58,165 hasta ile yapılan meta analizde hastalar SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar olarak ikiye ayrılmış, SGLT2-inhibitörlerinin özellikle eGFR ve albümin/kreatinin oranları yüksek hastalarda MAK değerlerini belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir (58).2005 yılında Almanya'da yapılan birçok sayıda çalışmanın dahil edildiği çalışmada; Avrupa'da 1 yıllık iki çok merkezli, 2444 ile yapılan randomize, çift kör monoterapi çalışmasında pioglitazon, idrar albümin/kreatinin oranında sülfoniüreye benzer azalmalar ve metforminden daha büyük azalmalar sağlamıştır. Benzer şekilde, Avrupa'da 1 yıllık iki çok merkezli, 1269 hasta ile yapılan randomize, çift kör çalışma, ilave tedavinin etkilerini değerlendirdi. İlk çalışmada idrar albümin/kreatinin oranı, sülfoniüreye pioglitazon eklenmesiyle azaldı (%15), ancak sülfoniüreye metformin eklenmesinden büyük ölçüde etkilenmedi (%2). İkincisinde, idrar albümin/kreatinin oranı da metformine pioglitazon eklenmesiyle azaldı (%10), ancak metformine gliklazid eklenmesiyle arttı (%6). Bu çalışmaların sonuçları, metformin veya gliklazid ile

karşılaştırıldığında pioglitazonun, iyileştirilmiş glisemik kontrole bağlı olarak terapötik faydalar sağlayabileceğini göstermiştir. Bunlar, bilinen bir kardiyovasküler risk belirteci olan idrar albümin/kreatinin oranındaki önemli azalmaları içerir (57).. Sabrina ve ark'nın 22 çalışmanın dahil edildiği 39,704 hasta ile yapmış olduğu meta analizde statin kullanımının eGFR, proteinüri, albüminüri üzerindeki etkisi araştırılmış; albümin/kreatinin oranını azalttığına dair veriler saptanmış olup ancak başka faktörlerin de bu duruma sebep olabileceğine dair vurgu yapılmıştır (59).Çalışmamızdaki ilaçlar arasındaki farklılığın sebebi; diyabet polikliniğine düzenli gelen sıkı glisemik, kan basıncı kontrol ve antilipidemik tedavinin risk gruplarına göre tedavi belirlenmesi sonucu %26 mikroalbüminürik olan hasta grubumuza erken başlangıçlı ACE inhibitörü, ARB ve SGLT-2 inhibitörlerinin verilmesinden ötürü olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda T2DM tanısı olmayan grupta hipertansiyonun MAK değerlerini artırmadığı, Total kolesterol, LDL, non-HDL değerleri arttıkça MAK değerlerinin de arttığı görülmüştür. Mikroalbüminürinin diyabet varlığından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu bildirilmektedir (60). Mikroalbüminürinin erken saptanıp düzeltilmesinin böbrek fonksiyonlarının bozulmasının önlenmesi ve kardiyovasküler olayların azaltılması açısından önemli olduğu düşünülmektedir (60). Nakatsu ve ark'nın 332 Japon hasta ile yapılan non-diyabetik hipertansif hastaların 69 kontrol hasta grubunun üriner albümin/kreatinin oranları karşılaştırılmış sırasıyla %36,1 ve %2,1 hastada mikroalbüminürik ve makroalbüminürik saptanmış ancak LDL, HDL, Total kolesterol, Trigliserid ile mikroalbümin/kreatinin oranı arasında ilişki saptanmamıştır(60).Bir çalışmada hipertansiyon tanılı 2330 hastanın hiperlipidemi ve albüminüri arasında ilişki incelenmiş, kadınlarda yüksek trigliserid, düşük HDL artmış albüminüriyle ilişkili saptanmışken; erkeklerde ise non-HDL ile albüminüri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (61).Bu sonuç çalışmamızda T2DM hastaların %75hastanın statin ile takip edildiği ve bu nedenle lipid profilinin T2DM olmayanlara göre daha düşük olması albümin/kreatinin oranına olumlu katkıda bulunduğunu göstermektedir.

T2DM, sistematik inflamasyonun şiddetlenmesiyle ilişkilidir. T2DM'li hastalarda kronik inflamasyon, diyabetik nefropati başlangıcında ve gelişiminde rol oynar (62).Çalışmamızda,MAK ve CRP değerlerinin T2DM tanılı hastalarda pozitif

korelasyon gösterdiği saptanırken, T2DM tanısı olmayan hastalarda korelasyon saptanmadı. Galvan G ve ark'nın 64 hasta ile yapmış olduğu çalışmada CRP ve albüminüri ile ilişkili gösterilmiştir (63). Çalışmamızda T2DM tanısı olan ve olmayan hastaların ürik asit değerleri benzer olup artmış albüminüri ile korelasyon saptanmamıştır. Hiperüriseminin, kardiyovasküler olayların yanı sıra böbrek yetmezliği riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (64). Bir çalışmada T2DM tanılı 385 Tayvanlı hastanın serum ürik asit konsantrasyonu ($5,9 \pm 1,8$) olup artmış albüminüri ilişkisi gösterilmiştir.

Çalışmamızda NT-proBNP düzeyleri ile VKİ, alkol ve cinsiyet arasında ilişki saptanmazken, sigara içenlerde NT-proBNP düzeyi; bırakmış ve içmeyenlere göre düşük saptanmıştır. Sigara içmek arteriyal fonksiyonu bozar, aterosklerozu hızlandırır (65). Otsuka ve ark'nın orta yaş kardiyovasküler hastalığı olmayan 999 hastaların hala sigara içenlerin ($21,7 \pm 2,3$) pg/ml hiç içmeyenlere göre ($17,9 \pm 2,1$) pg/ml yüksek saptanmış ancak sigarayı bırakmış olanların NT-proBNP düzeyini yükselttiği saptanmamıştır (65). Çalışmamızdaki farklılığın sebebi sigara içen gruptaki hastaların yaş ortalamasının daha düşük olduğunu tespit ettik. Bir çalışmada 293 hastanın VKİ ve NT-proBNP arasındaki ilişki ele alınmış; VKİ 'nin standart sapmadaki her (4 kg/m^2) artışı NT-proBNP değerlerinde %7'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (66). Aynı çalışmada erkek cinsiyet ve GFR; VKİ ile ters ilişki saptanmıştır (66). Ağır alkol tüketimi kardiyovasküler risk faktörüdür (67). Britton ve ark'nın 25 yıldır ağır alkol tüketimi olan 2054 hasta ile yapmış olduğu çalışmada ağır alkol tüketiminin NT-proBNP düzeyini arttırdığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın literatür ile arasındaki farkın; komorbiditeler, ortalama yaş, kullanılan ilaçlar ile alakalı olabilir.

Çalışmamızda T2DM tanısı olan ve olmayan hastalarda $\text{MAK} < 30 \text{ mg/g}$ ve $\text{MAK} > 30 \text{ mg/g}$ olması fark etmeksizin; Hipertansiyon eşlik etmesidurumunda NT-proBNP düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Andersen ve ark'nın $\text{MAK} < 30 \text{ mg/g}$ olan 60 T2DM hasta ile yapmış olduğu çalışmada hipertansif ($54,5$) pg/ml olan hastalar normotansif ($32,7$) pg/ml hastalara göre yüksek saptanmış, normotansif ve kontrol grup arasında farklılık saptanmamıştır (68). Çalışmamız ile literatür arasındaki farklılığın kan basıncın kontrolünün daha iyi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hiperlipidemi varlığı NT-proBNP ile korelasyon

saptanmadı ancak, trigliserid ile negatif korelasyon saptanmıştır. Zhu ve ark'nın retrospektif 11,508 hastayı içeren çalışmada metabolik risk faktörlerine sahip hastalar hastaların NT-proBNP düzeyleri karşılaştırılmış; sistolik kan basıncı, açlık kan glukozu, total kolesterol ile ilişkili bulunurken; bel çevresi, trigliserid, HDL, LDL kolesterol ile negatif korelasyon saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızda trigliserid ilişkisi benzer bulunurken, diğer lipid paneli arasında ilişki saptanmaması T2DM olan hasta grubumuzun %75 statin kullanmasına bağlı düşük olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda T2DM tanılı hastalarda kronik böbrek hastalığı olanların NT-proBNP düzeylerinin KBH evrelemesi ile paralel arttığı, eGFR ile azaldığı tespit edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı (KBH), kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların önemli bir bölümünü etkileyen yaygın bir komorbiditedir. Benzer şekilde, KBH hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlardan muzdarip olma riski yüksektir (70)2007-2011 yılları arasında koroner arter hastalığı olan 1050 hasta ile kalp yetersizliğini belirlemek amacıyla yapılan prospektif çalışmada kronik böbrek hastalığı olan (369,5 pg/mL), kronik böbrek hastalığı (298,4 pg/mL) olmayanlara göre yüksek; eGFR 'ye göre ters ilişki saptanmıştır (70). Srisawasdi ve ark'nın acile göğüs ağrısı gibi kardiyak semptomlarla başvuran hastaların NT-proBNP düzeyinin evre 2 itibariyle arttığı gösterilmiştir (71). Çalışmamızda T2DM olan ve olmayan KAH tanısı olan her iki hasta grubunda da NT-proBNP düzeyinin artmış olduğunu tespit edildi. Tcheugui ve ark'nın 4562 hastayı 20,5 yıl takip ederek yapmış olduğu çalışmada kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ve olmayan olarak ikiye ayrılmış; kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan grup NT-proBNP düzeyleri <125 pg/ml ,125-449 pg/ml ve \geq 450 pg/ml olarak sınıflandırılmış \geq 450 pg/ml olan hastaların kardiyovasküler hastalık yönünde riskli bulunmuş ve tedavi önerilmiştir (72).

Periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalar gelecekteki kardiyovasküler (KV) olaylar ve mortalite açısından yüksek risk altındadır (73). Çalışmamızda makrovasküler komplikasyon iskemik serebrovasküler olay ve veya perifer arter hastalığı olan hastalarda NT-proBNP değerleri yüksek saptanmıştır. Zierfuss ve ark'nın Viyana'da perifer arter hastalığı olan 1028 hasta ile yapmış olduğu çalışmada hastaların NT-proBNP düzeyleri dört gruba ayrılmış, düzey arttıkça kardiyovasküler hastalık ve mortalite oranının artmış olduğu saptanmıştır

(74).Carmona ve ark'nın 207 hasta ile yapılan çalışmada; ilk kez inme geçiren hastanın NT-proBNP ortalamaları (2069±488,5) pg/ml saptanmış NT-proBNP>499 pg/ml olanlar kardiyembolik inme ilişkili bulunmuşken; NT-proBNP>1500 pg/mL olanlar mortalite ilişkili bulunmuştur (75). Bizim çalışmamızda ADA kılavuzuna göre <125 pg/ml ve >125 pg/ml olarak değerlendirdiğimiz sınıflamada koroner arter hastalığı olanların NT-proBNP >125 pg/ml saptanmış olup literatür ile benzerlik göstermektedir. 66 çalışmanın dahil edildiği 83 846 hasta ile yapılan ESC kılavuzuna gör; kalp yetersizliği olan ve olmayan hastalar BNP/NT-proBNP oranı ve MACE (Major Adverse Cardiac Events) ile değerlendirilmiş artan BNP ve NT-proBNP düzeylerinin kardiyovasküler riski öngördüğünü vurgulamıştır (76). Çalışmamızda ESC kılavuzu kardiyak stres altında olan hastalara göre yapmış olduğumuz sınıflamada da KAH tanısı olan hastalar yüksek riskli saptanmış olup literatürler ile benzerlik saptanmıştır.

Çalışmamızda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları; NT-proBNP ortalamaya göre değerlendirildiğinde diyabetik ayak olanlar; ESC kılavuzu sınıflamasına göre diyabetik nefropatisi olanlar; ADA kılavuzu sınıflamasına göre diyabetik ayak ve diyabetik retinopati olan hastalar yüksek riskli saptanmıştır. Bununla birlikte diyabetik nöropati varlığı kardiyovasküler risk açısından farklılık oluşturmamıştır. Hamano ve ark'nın 277 diyabetik hasta ile yapmış olduğu çalışmada diyabetik komplikasyonların varlığına iki gruba ayrılmış; NT-proBNP>79 pg/ml olanların diyabetik retinopati, nöropati, nefropati açısından 5,04 kat NT-proBNP<31 pg/ml olanlara göre yüksek riskli bulunmuştur. Bu durum yaş, cinsiyet, diyabet süresinden bağımsız, eGFR ile ters olarak saptanmıştır (77). Diyabetik periferik nöropati (DPN) ayak enfeksiyonu, ülserler ve ardından gelen amputasyonlar için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (78). Yan ve ark'nın T2DM tanılı 258 hasta ile yapmış olduğu çalışmada hastalar DPN olan ve olmayan olarak ikiye ayrılmış; NT-proBNP düzeyleri için komplikasyon gelişim riski açısından cut off değer 15,18 pg/ml saptanmıştır. Yüksek NT-proBNP saptanan hastalar; periferik arter hastalığı, diyabetik periferik nöropati, diyabetik nefropati, diyabetik ayak ülserleri ile ilişki saptanmıştır (79). Aynı çalışmada NT-proBNP düzeyleri artmış sistolik kan basıncı, yaş, diyabet süresi, kreatinin,üriner albümin/kreatinin oranı, kardiyovasküler hastalık, inme ile ilişkili saptanırken,

eGFR ve trigliserid ile ters ilişki saptanmıştır (79).Bizim çalışmamızda da daha önce bahsettiğimiz faktörlere ek olarak yaş ve diyabet süresi ile artış gözlenmiştir.

Çalışmamızda antidiyabetik tedavi ajanlarından NT-proBNP düzeyi metformin kullananların kullanmayanlara göre daha düşük saptanırken; tiyazid diüretikler, betabloker ve aspirin kullanımı olanların NT-proBNP düzeyi yüksek saptandı. Ayrıca,SGLT-inhibitörleri ve ACE inhibitörleri kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Rosiak ve ark'nın T2DM tanılı 185 hasta ile yapılan çalışmada NT-proBNP >200 pg/ml olanlar yüksek riskli ve ≤200 pg/ml olarak düşük riskli olarak ikiye ayrılmış; metformin kullananların düşük riskli grupta olduğu saptanmıştır (80). Bir çalışmada ACE inhibitörleri ve SGLT2 inhibitörleri NT-proBNP düzeyini azaltırken, betabloker ve metformin değişken olduğu DPP4 inhibitörünün ise değiştirmedığı saptanmıştır (81). Çalışmamızda kalsiyum kanal blokerleri kullanmakta olan hastalarda daha yüksek NT-proBNP düzeyleri görüldü. İlaçlar ve NT-proBNP üzerine etkisi üzerine yapılan derleme çalışmasında; diüretikler, renin-angiotensin sisteminin blokerleri, vazodilatör ajanlar ve statinler, en belirgin olarak kalp yetmezliğinde olmak üzere, natriüretikpeptit düzeylerini baskılar. Beta blokerler hipertansif kişilerde ve kalp yetmezliğinde NT-proBNP düzeyini artırır. Aspirin (ASA), natriüretikpeptit seviyelerini artırma eğilimindedir ve kalsiyum kanal bloke edici ajanların, bireysel ilaca ve uygulama süresine bağlı olarak değişen etkileri vardır (82). Çalışmamızda ASA, beta bloker ve tiyazid kullanan hastalarda olası kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı sıklığının daha yüksek olması nedeniyle bu grupta NT-proBNP yüksek çıkmış olabilir.

Çalışmamızda MAK oranı arttıkça NT-proBNP düzeyinin arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde ESC ve ADA kalp yetersizliği kılavuzuna göre risk belirleme amacıyla yapılan sınıflamada ise MAK değerleri arttıkça NT-proBNP düzeyinin artmış olduğunu tespit edildi (78). Yan ve ark'nın T2DM tanılı 258 hasta ile yapmış olduğu çalışmada hastalar DPN olan ve olmayan olarak ikiye ayrılmış; NT-proBNP düzeyleri için komplikasyon gelişim riski açısından cut off değer 15,18 pg/ml saptanmış; Yüksek NT-proBNP düzeyi artmış kardiyovasküler hastalık ve albümin/kreatinin ile ilişkili bulunmuştur(79). ADA kalp yetersizliği sınıflamasına göre olan mikroalbuminürik olanların %33,3'ü makroalbuminürik olanların %40'ı NT- proBNP>125 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Fringu ve ark tarafından T2DM

tanılı 1071 hasta ile yapılan çalışmada NT-proBNP düzeyi >125 pg/ml <125 pg/ml ürener albümin/kreatinin oranı >30 mg/g <30 mg/g olarak gruplara ayrılmış; özellikle NT-proBNP değerleri düşük olan hastalarda albüminürinin belirlenmesi prognostik açıdan anlamlı bir bilgi sağlayamaması nedeniyle kardiyovasküler olaylarda NT-proBNP daha üstün bulunmuştur (83). Trutz ve ark tarafından yapılan yakın akut koroner sendrom geçiren 221 T2DM hastası taburcu olduktan 1 ay sonra NT-proBNP ve albüminüri düzeyleri değerlendirilmiş ve majör olumsuz kardiyak olaylar (MACE) açısından 12 ay boyunca takip edilmiş, NT-proBNP; MACE olmadan 207,4 (179,9-239) MACE ile 458,5 (384,6-546,6) albümin/kreatinin oranı; MACE olmadan 27(19-94) MACE ile 80 (47,5-174) olarak korelasyon tespit edilmiş ancak NT-proBNP düzeyi prognostik olarak daha üstün saptanmıştır (24). Zhou ve ark tarafından yapılan T2DM 983 hasta yapılan hasta ile yapılan çalışmada albümin/kreatinin oranı normoalbüminüri, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri olarak üçe ayrılmış; NT-proBNP (60,3 pg/ml) düzeyi ile karşılaştırılmış olup yüksek korelasyon saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızın amacı olan NT-proBNP ve MAK değerleri literatüre benzer sonuçlar olup, ülkemizde yapılan ilk çalışma niteliğini taşımakta olup literatüre ışık tutmaktadır.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan hastaların artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskine sahip olduğu düşünülmektedir (85). Çalışmamızda serum AST ile korelasyon saptanmazken, ALT ile NT-pro BNP ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Lazo ve ark'nın ARIC (Atherosclerosis Risk in the Communities) verilerinden faydalanılarak yapılan 8668 hasta ile yapılan çalışmada yüksek AST ve ALT değerleri ile NT-proBNP arasında ters ilişkinin subklinik miyokard hasarı sonucu olabileceği saptanmıştır (85).

Miyokartta bulunan D vitamini reseptörleri kardiyak hipertrofiyi engellediği öne sürülmektedir(86). Bu amaçla hastalarımızın D vitamini düzeylerini değerlendirdiğimizde, NT-proBNP ile D vitamini düzeyinin negatif korelasyon görüldü.Seirafian ve ark tarafından 84 periton diyalizine giren hastaların D vitamin düzeyi <10 pg/ml olanlara 50.000 ünite 12 hafta, 10-30 pg/ml arasında olanlara 8 hafta verilmiş, plasebo verilen grup ile karşılaştırılmış; vitamini düzeyi arttıkça NT-proBNP düzeyinde azalma gözlenmemiştir (86).Otaal ve ark tarafından 119 hasta ile yapılan çalışmada kalp yetersizliği olan hastalar New York Kalp Birliği (NYHA)

sınıf II, III, IV ve serum D vitaminide yetersiz, eksik , düşük olarak sınıflandırılmış; NT- proBNP düzeyleri ölçülmüştür. Ortalama NT-proBNP düzeyleri NYHA sınıf II, III ve IV 'te sırasıyla 3783±6132 pg/ml, 7866±4383 pg/ml, 21115±11905 pg/ml olarak anlamlı şekilde artmış, ancak D vitamini ile ilişki saptanmamıştır(87). Szabo ve ark tarafından 70 hasta ile yapılan prospektif çalışmada HFrEF ve HFmrEF olarak ikiye ayrılmıştır. NT-proBNP; HFrEF 1090,4 (675,2–2664,9), HFmrEF 759,0 (260,3–1474,8) olarak saptanırken D vitamini daha düşük saptanmıştır (88). Literatürde D vitamini ile ilişkili çeşitli sonuçlar bulunmakta olup bizim çalışmamız da literatüre katkıda bulunmuştur.

Çalışmamızın tek merkezli olması, retrospektif olarak hastaların değerlendirilmesi, hasta sayısının yetersiz olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Bununla birlikte bakılan parametrelerin birçok değişkenden etkilenmesi nedeniyle geniş çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda T2DM tanısı olanların NT-proBNP ve MAK düzeyleri; kontrol grup olan T2DM tanısı olmayanlara göre yüksek saptanmıştır. T2DM hastalarında eşlik eden hipertansiyon, KBH, diyabetik nefropati varlığı MAK değerlerini artırdığını saptadık. Bunun yanı sıra T2DM hastalarında mikroalbumin/kreatinin oranlarının eGFR, kreatinin, HbA1c, glukoz, diyabet süresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Başta metformin olmak üzere antidiyabetik ilaçlardan SGLT-2 inhibitörü, DPP4 inhibitörü; antihipertansif ilaçlardan ACE inhibitörü, ARB kullanımının mikroalbumin/kreatinin oranını azaltmadığı, kalsiyum kanal blokleri ve insülin kullanımının ise artırdığı gözlemlenmiştir. NT-proBNP değerlerinin ise; KAH, KBH, SVO ve veya PAH olan hastalarda yüksek olduğunu tespit ettik. NT-proBNP düzeylerinin MAK, diyabet süresi, kreatinin, yaş ile artış gösterdiği saptanmıştır. Trigliserid, hemoglobin, hemotokrit ve çalışmamızın değer önemli bir sonucu olan D vitamini ile ters ilişki saptanmıştır. Tiyazid, beta bloker ve ASA kullanımının ise NT-proBNP düzeylerini artırdığı tespit edildi. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından diyabetik nefropati, diyabetik ayak, diyabetik retinopati varlığında NT-proBNP düzeylerinin artmış olduğunu saptadık. Sonuç olarak NT-proBNP yüksekliğinin T2DM diyabet tanılı hastalarda MAK ile ilişkili olduğunu, bu nedenle NT-proBNP yüksekliğinde kılavuz önerileri doğrultusunda hastaları kalp yetmezliği açısından değerlendirmesi için yönlendirdiğimiz gibi; mikroalbuminürisi olan hastalarda da kalp yetmezliği açısından değerlendirilmesi gerektiği düşünülmelidir. Çalışmamız ülkemizdeki bu konudaki ilk çalışmalardan olması nedeni ile literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Ashna M, Ross-Comptis J, Ansong SO, vd. Heart failure and diabetes: Understanding the bidirectional relationship. C. 102, Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins; 2023. s. E34906.
2. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of Natriuretic Peptides for Heart Failure [Internet]. Erişimadresi: <http://archinte.jamanetwork.com/>
3. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou PP. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review.
4. Issue Information. Eur J Heart Fail. 13 Kasım 2023;25(11).
5. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, vd. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 01 Temmuz 2022;45(7):1670-90.
6. Battisti, Wendy P., Palmisano, Joanne and Keane, William F.. "Dyslipidemia in Patients with Type 2 Diabetes. Relationships between Lipids, Kidney Disease and Cardiovascular Disease" , vol. 41, no. 9, 2003, pp. 1174-1181.
7. Marchetti P, Baronti W, Boggi U, Marselli L. Diabetes Mellitus: Classification and Diagnosis. İçinde: Transplantation of the Pancreas. Cham: Springer International Publishing; 2023. s. 3-12.
8. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. C. 33, Diabetes Care. 2010.
9. In the Clinic ® Type 2 Diabetes [Internet]. 2015. Erişimadresi: www.cdc.gov
10. Adeghate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. İçinde: Annals of the New York Academy of Sciences. Blackwell Publishing Inc.; 2006. s. 1-29.
11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, vd. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. Şubat 2013;28(2):169-80.

12. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Sengül S, Salman S, Salman F, vd. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) THE TURDEP GROUP [Internet]. Erişim adresi: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/25/9/1551/590186/dc0902001551.pdf>
13. Palumbo PJ. Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus 609. C. 76, Mayo Clin Proc. 2001.
14. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. C. 131, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson SAS; 2020.
15. Fletcher, Barbara RN, MN, FAAN; Gulanick, Meg PhD, RN; Lamendola, Cindy RN, MSN, ANP. Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. The Journal of Cardiovascular Nursing 16(2):p 17-23, January 2002.
16. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. 2024.
17. Patoulas D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. C. 22, Journal of Clinical Hypertension. Blackwell Publishing Inc.; 2020. s. 562-71.
18. Akalu Y, Birhan A. Peripheral Arterial Disease and Its Associated Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. J Diabetes Res. 2020;2020.
19. Kumar Tripathi B, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics [Internet]. Erişim adresi: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/452216>
20. Home Study Program.
21. Nentwich MM. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. World J Diabetes. 2015;6(3):489.

22. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, vd. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Nisan 2019;23(2 Suppl):26-37.
23. Raptis A, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 23 Kasım 2001;109(Suppl 2):S424-37.
24. Trutz J, Babeş A, Babeş K. The role of elevated Nt-proBNP and albuminuria as cardio-vascular risk factors in type 2 diabetes mellitus patients after acute coronary syndrome. *Rom J Diabetes NutrMetab Dis*. 01 Haziran 2015;22(2):141-9.
25. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, vd. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 01 Aralık 2019;26(2_suppl):25-32.
26. Dailey G. Commentary New Strategies for Basal Insulin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. 2004.
27. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *C*. 93, *Heart*. 2007. s. 1137-46.
28. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *C*. 18, *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2016. s. 242-52.
29. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, vd. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. Kasım 2018;392(10159):1789-858. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322797>
30. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J*. 01 Mart 2020;5.
31. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, vd. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American

college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 15 Ekim 2013;128(16).

32. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *C. 27, Heart Failure Reviews*. Springer; 2022. s. 337-44.
33. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol*. 01 Ocak 2016;6(1):187-214.
34. NT-proBNP aNdMorTaliTy [Internet]. 2008. Erişimadresi: www.lejacq.com
35. Behnouch AH, Khalaji A, Naderi N, Ashraf H, von Haehling S. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *C. 10, ESC Heart Failure*. John Wiley and Sons Inc; 2023. s. 1531-44.
36. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip YH. ABC of heart failure Pathophysiology [Internet]. *C. 320, BMJ*. 2000. Erişimadresi: www.bmj.com
37. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, vd. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 01 Ekim 2008;10(10):933-89.
38. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, vd. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*. 01 Haziran 2005;26(11):1115-40.
39. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *C. 27, Heart Failure Reviews*. Springer; 2022. s. 625-43.
40. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *C. 17, Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2020. s. 698-717.

41. Bergamasco A, Luyet-Déruaz A, Gollop ND, Moride Y, Qiao Q. Epidemiology of Asymptomatic Pre-heart Failure: a Systematic Review. C. 19, Current Heart Failure Reports. Springer; 2022. s. 146-56.
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, vd. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. C. 37, European Heart Journal. Oxford University Press; 2016. s. 2129-2200m.
43. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, vd. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 01 Haziran 2019;21(6):715-31.
44. Park JJ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. C. 45, Diabetes and Metabolism Journal. Korean Diabetes Association; 2021. s. 146-57.
45. Heather LC, Hafstad AD, Halade G V, Harmancey R, Mellor KM, Mishra PK, vd. Guidelines on models of diabetic heart disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 01 Temmuz 2022;323(1):H176-200.
46. Nambi V, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Agarwal SK, Panagiotakos DB, Wannamethee SG, vd. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 01 Ekim 2016;4(10):840-9.
47. Nata N, Rangsin R, Supasyndh O, Satirapoj B. Impaired Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. J Diabetes Res. 2020;2020.
48. Khan MS, Felker GM, Piña IL, Camacho A, Bapat D, Ibrahim NE, vd. Reverse Cardiac Remodeling Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JACC Heart Fail. 01 Şubat 2021;9(2):137-45.
49. Lin X, Song W, Zhou Y, Gao Y, Wang Y, Wang Y, vd. Elevated urine albumin creatinine ratio increases cardiovascular mortality in coronary artery disease patients

with or without type 2 diabetes mellitus: a multicenter retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 01 Aralık 2023;22(1).

50. Aller de la Fuente R, Mora Cuadrado N, Tafur C, López Gómez JJ, Gómez de la Cuesta S, García Sánchez MC, vd. Histopathological differences in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease with and without type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 01 Haziran 2018;65(6):354-60.
51. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, vd. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. Şubat 2020;395(10225):709-33.
52. Ming L, Wang D, Zhu Y. Association between urinary albumin-to-creatinine ratio within normal range and hypertension among adults in the United States: Data from the NHANES 2009–2018. *Clin Cardiol*. 01 Haziran 2023;46(6):622-31.
53. Sana MA, Chaudhry M, Malik A, Iqbal N, Zakiuddin A, Abdullah M. Prevalence of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 27 Aralık 2020;12(12):e12318.
54. Prabhu D, Rao A, Rajanna A, Kannan S, Kumar S. Urinary Albumin to Creatinine Ratio to Predict Diabetic Retinopathy: The Eyes Have It! *Cureus*. 07 Mart 2022;
55. Toto RD, Tian M, Fakouhi K, Champion A, Bacher P. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Hypertens*. Ekim 2008;10(10):761-9.
56. Corbo JM, Delellis TM, Hill LG, Rindfuss SL, Nashelsky J. ACE Inhibitors or ARBs to Prevent CKD in Patients with Microalbuminuria [Internet]. C. 94. 2016. Erişim adresi: <http://www.aafp.org/>
57. Rizzo M, Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size? C. 107, *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2006. s. 166-70.
58. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 01 Aralık 2019;9(1).

59. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: A meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. Temmuz 2006;17(7):2006-16.
60. Ohmaru N, Nakatsu T, Izumi R, Mashima K, Toki M, Kobayashi A, vd. Distribution pattern of urine albumin creatinine ratio and the prevalence of high-normal levels in untreated asymptomatic non-diabetic hypertensive patients. *Internal Medicine*. 2011;50(16):1621-9.
61. Lee SH, Kim DH, Kim YH, Roh YK, Ju SY, Nam HY, vd. Relationship between dyslipidemia and albuminuria in hypertensive adults a nationwide population-based study. *Medicine (United States)*. 2016;95(16).
62. Guo S, Wang M, Yu Y, Yang Y, Zeng F, Sun F, vd. The association of erythrocyte sedimentation rate, high-sensitivity C-reactive protein and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *BMC EndocrDisord*. 13 Temmuz 2020;20(1).
63. Zambrano-Galvan G, Rodríguez-Morán M, Simental-Mendía LE, Lazalde B, Reyes-Romero MA, Guerrero-Romero F. C-reactive Protein Is Directly Associated with Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio. *Arch Med Res*. Ağustos 2011;42(6):451-6.
64. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, vd. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. Mayıs 2008;57(5):625-9.
65. Otsuka T, Kawada T, Seino Y, Ibuki C, Katsumata M, Kodani E. Relation of Smoking Status to Serum Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Middle-Aged Men Without Overt Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. Kasım 2010;106(10):1456-60.
66. Ha Manh T, Do Anh D, Le Viet T. Effect of body mass index on N-terminal pro-brain natriuretic peptide values in patients with heart failure. *Egyptian Heart Journal*. 01 Aralık 2023;75(1).
67. Britton A, O'Neill D, Kuh D, Bell S. Sustained heavy drinking over 25 years is associated with increased N-terminal-pro-B-type natriuretic peptides in early old age: Population-based cohort study. *Drug Alcohol Depend*. 01 Temmuz 2020;212.

68. Andersen NH, Poulsen SH, Knudsen ST, Heickendorff L, Mogensen CE. NT proBNP in normoalbuminuric patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 20Şubat 2005;22(2):188-95.
69. Zhu WH, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Chen Y, Fang LZ. Correlation between B type natriuretic peptide and metabolic risk factors. *Archives of Medical Science*. 01 Nisan 2016;12(2):334-40.
70. Fu S, Luo L, Ye P, Yi S, Liu Y, Zhu B, vd. The ability of NT-proBNP to detect chronic heart failure and predict all-cause mortality is higher in elderly Chinese coronary artery disease patients with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging*. 13 Nisan 2013;8:409-17.
71. Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *Am J Clin Pathol*. Ocak 2010;133(1):14-23.
72. Tcheugui JB, Zhang S, McEvoy JW, Ndumele CE, Hoogeveen RC, Coresh J, vd. Elevated NT-ProBNP as a Cardiovascular Disease Risk Equivalent: Evidence from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Medicine*. 01 Aralık 2022;135(12):1461-7.
73. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, vd. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. Mayıs 2018;71(20):2306-15.
74. Zierfuss B, Feldscher A, Höbaus C, Hannes A, Koppensteiner R, Schernthaner GH. NT-proBNP as a surrogate for unknown heart failure and its predictive power for peripheral artery disease outcome and phenotype. *Sci Rep*. 01 Aralık 2023;13(1).
75. García-Carmona JA, Conesa-García E, Vidal-Mena D, González-Morales M, Ramos-Arenas V, Sánchez-Vizcaíno-Buendía C, vd. Increased plasma levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as biomarker for the diagnosis of cardioembolic ischaemic stroke. *Neurología*. Ocak 2022;
76. Hendricks S, Dykun I, Balcer B, Totzeck M, Rassaf T, Mahabadi AA. Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 01 Ekim 2022;9(5):3198-209.

77. Hamano K, Nakadaira I, Suzuki J, Gonai M. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:585-9.
78. Pek SLT, Sum CF, Yeoh LY, Lee SBM, Tang WE, Lim SC, vd. Association of apolipoprotein-CIII (apoC-III), endothelium-dependent vasodilation and peripheral neuropathy in a multi-ethnic population with type 2 diabetes. *Metabolism.* Temmuz 2017;72:75-82.
79. Yan P, Wan Q, Zhang Z, Xu Y, Miao Y, Chen P, vd. Association between Circulating B-Type Natriuretic Peptide and Diabetic Peripheral Neuropathy: A Cross-Sectional Study of a Chinese Type 2 Diabetic Population. *J Diabetes Res.* 2020;2020.
80. Rosiak M, Postula M, Kaplon-Cieslicka A, Trzepla E, Czlonkowski A, Filipiak KJ, vd. Metformin treatment may be associated with decreased levels of NT-proBNP in patients with type 2 diabetes. *Adv Med Sci.* 01 Aralık 2013;58(2):362-8.
81. Malachias MVB, Wijkman MO, Bertoluci MC. NT-proBNP as a predictor of death and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *C. 14, Diabetology and Metabolic Syndrome.* BioMed Central Ltd; 2022.
82. Troughton RW, Richards AM, Yandle TG, Frampton CM, Nicholls MG. The effects of medications on circulating levels of cardiac natriuretic peptides. *C. 39, Annals of Medicine.* 2007. s. 242-60.
83. Fringu FI, Sitar-Taut A V., Caloian B, Zdrengea D, Comsa D, Gusetu G, vd. The role of nt pro-bnp in the evaluation of diabetic patients with heart failure. *Acta Endocrinol (Copenh).* 2020;16(2):183-91.
84. Zhou L, Cai X, Li M, Han X, Ji L. Plasma NT-proBNP is independently associated with albuminuria in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 01 Mayıs 2016;30(4):669-74.
85. Lazo M, Rubin J, Clark JM, Coresh J, Schneider ALC, Ndumele C, vd. The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol.* 01 Nisan 2015;62(4):841-7.

86. Seirafian S, Haghdarsaheli Y, Mortazavi M, Hosseini M, Moeinzadeh F. The effect of oral vitamin D on serum level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Adv Biomed Res.* 2014;3(1):261.
87. Otaal PS, Pachipala S, Uppal L, Bootla D. Correlation of Vitamin D Deficiency With Severity of Chronic Heart Failure as Assessed by Functional Class and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Cureus.* 24 Şubat2021;
88. Szabo TM, Nagy EE, Kirchmaier Á, Heidenhoffer E, Gábor-Kelemen HL, Frăsineanu M, vd. Total 25-Hydroxyvitamin D Is an Independent Marker of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure with Reduced and Mildly Reduced Ejection Fraction. *Biomolecules.* 26 Ekim 2023;13(11):1578.

