



AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DIYABETİK POLİNÖROPATİLERDE İSKEMİK
SEREBROVASKÜLER HASTALIK PREVELANSI**

Arş. Gör. Dr. Selin BETAŞ AKIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ülkü TÜRK BÖRÜ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2023

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DİYABETİK POLİNÖROPATİLERDE İSKEMİK
SEREBROVASKÜLER HASTALIK PREVELANSI

Arş. Gör. Dr. Selin BETAŞ AKIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ülkü TÜRK BÖRÜ

AFYONKARAHİSAR 2023

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Dr. Selin BETAŞ AKIN



KABUL VE ONAY

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Diyabetik Polinöropatilerde İskemik Serebrovasküler Hastalık Prevelansı

Tez Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Selin BETAŞ AKIN

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ülkü TÜRK BÖRÜ

İş bu çalışma jürimiz tarafından NÖROLOJİ ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Ülkü TÜRK BÖRÜ

Nöroloji AD

Üye

Dr. Öğr.Üyesi Gökçe ZEYTİN DEMİRAL

Nöroloji AD

Öğretim Üyesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah GÜZEL

Nöroloji AD

Öğretim Üyesi

Onay

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Asistanlık süreci boyunca ilk günden bugüne dek ilgisini ve tecrübelerini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Ülkü TÜRK BÖRÜ'ye

Yetişmemde emeği olan tüm değerli hocalarıma, değerli çalışma arkadaşlarıma , en çok da beni bugünlere getiren canım aileme benden desteklerini esirgemedikleri ve her zaman yanımda oldukları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selin BETAŞ AKIN

Afyonkarahisar, 2023

ÖZET

Diyabetin iskemik inme üzerinde bağımsız arttırıcı risk faktörü olduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmada en az 2 yıl tip 2 DM mevcut diyabetik polinöropati tanısı almış hastalarda ve polinöropati tanısı almamış hastalarda iskemik serebrovasküler hastalık geçirme prevalansını belirlemeyi amaçladık. Ayrıca polinöropatili hastalarda otonom tutulum bulguları ile iskemik serebrovasküler hastalık arasındaki ilişki araştırıldı.

Bu çalışma kontrollü kesitsel çalışma olarak düzenlendi. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1 Ocak 2022-1 Ocak 2023 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran ve elektrofizyolojik olarak diyabetik polinöropati tanısı konan hastalar alındı. Hastaların demografik bilgileri, hemogloblin A_{1c} düzeyi, EMG ve otonom nöropati bulguları forma kaydedildi. Daha önce diyabet tanısı alan, başvuru sırasında Polinöropatisi olan ve olmayan her iki hasta grubunda iskemik serebrovasküler hastalık prevalansı karşılaştırıldı.

Çalışmaya tip 2 DM tanılı ve diyabetik polinöropati mevcut 200 ve tip 2 DM tanılı-diyabetik polinöropatisi olmayan 200 hasta olmak üzere toplam 400 hasta alındı. Polinöropati olan grupta yaş ortalaması 62,3±9,9, hemogloblin a 1c düzeyi 8,5±2,2, ortalama DM tanı süresi 13,4±6,7 , ortalama iskemik serebrovasküler hastalık geçirme süresi 1,49±4,7, ortalama polinöropati gelişme süresi 3,5±2,4 yıl olarak , polinöropati olmayan grupta ise yaş ortalaması 62,8±8,9, hemogloblin a 1c düzeyi 7,6±1,9,ortalama DM tanı süresi 10,3±5,8, ortalama iskemik serebrovasküler hastalık geçirme süresi 1,49±4,7 yıl olarak saptandı.Diyabetik polinöropatili grupta 104(52,0%) hasta erkek, 96(48,0%) hasta kadındı. Polinöropati olmayan grupta ise 77(%38,5) hasta erkek, 123(61,5%) hasta kadın saptandı.Toplam hasta sayısında 181(45,2%) hasta erkek, 219(54,8%) hasta kadındı.

Diyabetik polinöropati olan grupta 23(%11,5) hastada iskemik inme saptandı. Polinöropati olmayan grupta ise toplam 15(%7,5) hastada iskemik inme saptandı.Polinöropati olan ve olmayan gruplar arasında polinöropati olan grupta iskemik inme oranı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı .Diyabetik polinöropati mevcut iskemik inme geçiren grupta otonom nöropati 22 hastada , polinöropati saptanmayan ve iskemik inme geçiren grupta 2 hastada otonom tutulum mevcuttu.Diyabetik polinöropati ve iskemik inme mevcut grupta otonom tutulum daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Sonuç olarak bu çalışma diyabetik polinöropati iskemik inme açısından arttırıcı bir risk faktörü olarak görülmemiştir. Fakat diyabetik polinöropati ve otonom nöropati birlikteliği iskemik serebrovasküler hastalık açısından arttırıcı bir risk faktörü olduğu görülmüştür . Otonomik sinir sisteminin iskemik serebrovasküler hastalık ile ilişkisini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: diyabetik polinöropati ,iskemik inme, diyabet

SUMMARY

It is known that diabetes is an independent risk factor for ischemic stroke. In this study, we aimed to determine the prevalence of ischemic cerebrovascular disease in patients diagnosed with diabetic polyneuropathy with type 2 DM for at least 2 years and in patients who were not diagnosed with polyneuropathy. In addition, the relationship between autonomic findings and ischemic cerebrovascular disease in patients with polyneuropathy was investigated.

We organized this study as a controlled cross-sectional study. Patients who applied to the neurology outpatient clinic of Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine Hospital between January 1, 2022, and January 1, 2023, were diagnosed with diabetic polyneuropathy with an electrophysiological diagnosis were included. Demographic information, hemoglobin A1c level, EMG, and autonomic neuropathy findings of the patients were recorded in the form. We compared the prevalence of ischemic cerebrovascular disease in both groups of patients who were previously diagnosed with diabetes and did not have polyneuropathy at presentation.

400 patients, 200 patients with type 2 DM diagnosis and diabetic polyneuropathy and 200 patients with type 2 DM diagnosis without diabetic polyneuropathy were included in the study. In the polyneuropathy group, the mean age was 62.3 ± 9.9 years, the hemoglobin a 1c level was 8.5 ± 2.2 , the mean diabetes diagnosis time was 13.4 ± 6.7 years , mean duration of ischemic cerebrovascular disease was 1.49 ± 4.7 years, mean polyneuropathy development time was 3.5 ± 2.4 years. In the group without polyneuropathy, the mean age was 62.8 ± 8.9 years, hemoglobin a 1c level was 7.6 ± 1.9 , mean diabetes diagnosis time was 10.3 ± 5.8 years, mean duration of ischemic cerebrovascular disease was found to be 1.49 ± 4.7 years. In the diabetic polyneuropathy group, 104 (52.0%) patients were male and 96 (48.0%) patients were female. In the group without polyneuropathy, 77 (38.5%) patients were male and 123 (61.5%) were female. Of the total number of patients, 181(45.2%) patients were male and 219 (54.8%) were female.

Ischemic stroke was detected in 23 (11.5%) patients in the diabetic polyneuropathy group. In the group without polyneuropathy, ischemic stroke was detected in 15 patients (7.5%). We found autonomic involvement in 22 patients with ischemic stroke in the group with diabetic polyneuropathy and in 2 patients with ischemic stroke in the group without polyneuropathy. We found autonomic involvement was higher in the group with diabetic polyneuropathy and ischemic stroke, and it was statistically significant.

In conclusion, we did not see diabetic polyneuropathy as an increased risk factor for ischemic stroke in this study. However, the association between diabetic polyneuropathy and autonomic neuropathy was found to be an increased risk factor for ischemic cerebrovascular disease. It shows the relationship between the autonomic nervous system with ischemic cerebrovascular disease.

Keywords: diabetic polyneuropathy, ischemic stroke, diabetes

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tip 2 Diyabet Tanı, Epidemiyoloji, Klinik Bulguları	4
2.2. Diabetes Mellitus Sınıflandırması Ve Patofizyolojide Yatan Mekanizmalar	5
2.2.1. Tip 1 Diyabet	5
2.2.2. Tip 2 Diyabet	5
2.2.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri	5
2.3. Tip 2 DM Oluşumunu Etkileyen Risk Faktörleri	7
2.4. Diyabetin Komplikasyonları	7
2.4.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	7
2.4.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	8
2.4.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	8
2.4.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	12
2.5 Serebrovasküler Hastalık Tanı, Epidemiyoloji ve Klinik Bulguları	13
2.6 Serebrovasküler Hastalık Sınıflandırması ve Patofizyolojide Yatan Mekanizmalar	14
2.6.1. Hemorajik İnme	14
2.6.2. İskemik İnme	14
2.7. Diyabet ve İskemik İnme	15
2.8. Diyabet ve Otonom Nöropati	15
2.9. Elektromiyografi(EMG) , Motor ve Duyusal Sinir İletim Çalışmaları	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18

3.1. Çalışma Modeli, Yeri ve Zamanı, Evreni ve Örneklemi,.....	18
3.2. Çalışmanın Tekniği	19
3.3. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1 Etik Kurul İzin Belgesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



KISALTMALAR

DM	: Diyabetes Mellitus
CAN	: Kardiyak Otonom Nöropati
LADA	: Latent Otoimmün Diyabet
GAD 65	: Glutamik Asit Dekarboksilaz 65
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
HHNK	: Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma
HbA1c	: Glikolize Edilmiş Hemoglobin
DR	: Diyabetik Retinopati
DN	: Diyabetik Nefropati
PNP	: Polinöropati
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCS	: Sinir İletim Çalışmaları
EMG	: Elektromiyografi
ENMG	: Elektronöromiyografi
ESO	: European Stroke Organisation
EAN	: European Academy of Neurology
EFNS/PNS	: European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
HT	: Hipertansiyon
HL	: Hiperlipidemi
OAD	: Oral Antidiyabetik
ANS	: Otonom Sinir Sistemi
SNS	: Sempatik Sinir Sistemi
PNS	: Parasempatik Sinir Sistemi

CCS : Serebral Kardiyak Sendrom
AGE : Glikasyon Son Ürünü
NADPH : Nikotinamid Adenin Difosfat



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: Otonom nöropati açısından sorgulanan parametreler.....	20
Tablo 2: Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	23
Tablo 3: Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	23
Tablo 4: Her iki Grubun Cinsiyet Dağılımı Açısından Karşılaştırılması Chi-Square Tests	24
Tablo 5: Her iki grubun yaş, Hb A _{1c} ve tip 2 DM Süresi Açısından Karşılaştırılması Test Statistics ^a	25
Tablo 6: Tip 2 DM Tanı Süresi Açısından Her İki Grubun Karşılaştırılması Chi-Square Tests	26
Tablo 7: Her İki Grubun İlaç Kullanımı Açısından Karşılaştırılması Chi-Square Test.....	28
Tablo 8: Her İki Grubun HT Oranı Açısından Karşılaştırılması Chi-Square Tests	29
Tablo 9: Her İki Grubun HL Oranı Açısından Karşılaştırılması Chi-Square Tests	30
Tablo 10: Her İki Grubun İskemik İnme Oranı Açısından Karşılaştırılması Chi-Square Tests	31
Tablo 11: Her İki Grubun Otonom Nöropati İlişkisinin Karşılaştırılması Chi-Square Tests	32
Tablo 12: Her İki Grupta İskemik İnme Geçiren Hastaların Risk Faktörleri	33
Tablo 13: İskemik İnme Saptanan Her İki Grupta Cinsiyet Dağılımı	33
Tablo 14: Her iki Grupta İskemik İnme Saptanan Hastalarda Enfarkt Lokalizasyonu	34
Tablo 15: Her iki Grupta Enfarkt Lokalizasyonu Açısından İskemik İnme İlişkisinin Karşılaştırılması Chi-Square Tests	34
Tablo 16: İskemik inme ve Tip 2 DM süresi arasındaki ilişkisi Chi-Square Tests.	35
Tablo 17: Her İki Grupta İskemik İnme ve İlaç ilişkisi (OAD ve İnsülin) Chi-Square Tests	36
Tablo 18: Her İki Grupta İskemik İnme ve HT ilişkisi Chi-Square Tests.....	37
Tablo 19: Her İki Grupta İskemik İnme ve HL ilişkisi Chi-Square Tests.....	38
Tablo 20: Her İki Grupta İskemik İnme ve Otonom Nöropati ilişkisi Chi-Square Tests	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Diyabetik polinöropati etki mekanizması.....	10
Şekil 2: Fokal-multifokal-distal simetrik polinöropati	11
Şekil 3: İleri diyabetik polinöropati etki mekanizması.....	11
Şekil 4: Hipergliseminin periferik ve serebrovasküler yanıt üzerine etkisi.....	13



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, pankreas salgı bezinin yeterli insülin hormonu üretememesi , ürettiği insülin hormonunu etkin bir şekilde kullanamaması ya da her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık grubudur. Diyabete bağlı kronik hiperglisemi bir çok farklı organın uzun vadeli hasarı, işlev bozukluğu ve yetmezliğinden sorumludur (1).

Diyabetin mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonları (kardiyovasküler ve serebrovasküler) bulunmaktadır (2).

Diyabet ve iskemik inme arasındaki ilişki bilinmekle birlikte henüz bu konuda tam aydınlatılamamış karanlık noktalar bulunmaktadır. Nüfusa dayalı çalışmalar, diyabetin inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. Tek başına tip 2 diabetes mellitusa (T2DM) sahip olmak inme riskini 1,5 ila 4 kat arasında artırmaktadır ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir (3). Diyabetle ilişkili makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar, özellikle inme, diyabetle ilişkili erken ölüm ve sakatlığın başlıca sorumlusudur (4).

İskemik inmede beyne giden damarlarda tıkanıklık olması sonucu kan akımında azalma ve nörolojik defisit tablosu ortaya çıkmaktadır. Patofizyolojik değişiklikler iyon dengesizliği, nöroenflamasyon ve bağışıklık hücrelerinin anormal aktivasyonu ile nöronal ölüme yol açabilmektedir (5).

Diyabete bağlı iskemik inmenin patofizyolojisine baktığımızda preklinik ve translasyonel çalışmalar, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon dahil olmak üzere diyabetik hastalarda inme riski, nüks ve kötü klinik sonuçları önlemek için kritik patofizyolojik araçları tanımlamıştır. Diyabet ve inme ile ilgili çoğu klinik çalışma, ana mekanizmada hiperglisemi tedavisine odaklanmıştır. Endotel disfonksiyonu, zayıf kollateral dolaşım ve immün düzensizlik diyabet ile ilişkili diğer patofizyolojik değişikliklerdir. Bu patofizyolojik değişiklikler inme şiddetini artırarak nöroplastisiteyi azaltmaktadır (6) .

Diyabetin sık mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik polinöropati periferik sinir sistemi içindeki aksonları hedef alan ilerleyici bir nörodejeneratif durumdur. En sık distal simetrik polinöropati şeklinde görülmekte

olup eldiven çorap tarzı duyu kusuru tablosu yaratmaktadır(7). Ağrı, parestezi beklenen klinik bulgulardır.

Tip 2 diyabetik polinöropatide patofizyolojide net olarak anlaşılamamakla birlikte hiperglisemi, dislipideminin nöronal inflamasyona, oksidatif strese, mitokondriyal disfonksiyona ve hücre ölümüne yol açan mikrovasküler tablo oluşturabileceği düşünülmektedir .

Tedavi yönetiminde glisemik kontrolün sağlanması, kardiyometabolik optimal hedeflere ulaşılması ve diyabetik ayak komplikasyonlarının önlenmesi yer almaktadır (8).

Diyabetik otonom nöropati tüm otonom sinir sistemini etkileyerek kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner organ sistemlerinde işlev bozukluğuna yol açabilmektedir (9). Yapılan bir çalışmada diyabetik otonom nöropati varlığının azalmış serebrovasküler kan akımı ile ilişkili olduğu ve disotonomisi olan diyabetik hastaların serebrovasküler hastalık geçirme riski altında olduğu bulunmuştur.

Özellikle diyabetik kardiyak otonom nöropatide (CAN) ana mekanizma kontrol edilemeyen diyabet regülasyonu ve hiperglisemidir. Ayrıca diyabetli genç hastalarda yüksek serum trigliserit ve idrar albümin seviyeleri de CAN tablosunda diğer risk faktörleri arasında bulunmuştur (10).

Diyabetik otonom nöropatinin başlıca klinik belirtileri arasında istirahat halindeki taşikardi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, gastroparezi, erektil disfonksiyon, sudomotor fonksiyon bozukluğu, bozulmuş nörovasküler fonksiyon ve hipoglisemik otonomik yetmezlik yer almaktadır(11) .

Literatürde diyabetin bir makrovasküler komplikasyonu olan iskemik inmeyi arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (12). Fakat bildiğimiz kadarıyla literatürde tip 2 DM' ye bağlı gelişen polinöropati ile iskemik serebrovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çok kısıtlı sayıdadır. Diyabetik polinöropati ve serebrovasküler dolaşım ilişkisi üzerine insüline bağımlı olmayan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada diyabetik polinöropatinin serebral arterioler tonusun

nöronal impulslardan etkilenmesi nedeniyle serebrovasküler mikrovasküler hasar şiddeti ile polinöropatinin korele olabileceği düşünülmüştür (13).

Biz bu çalışmada en az 2 yıl tip 2 DM mevcut diyabetik polinöropati tanısı almış hastalarda ve polinöropati tanısı almamış hastalarda iskemik serebrovasküler hastalık geçirme prevalansını belirlemeyi amaçladık. Ayrıca polinöropatili hastalarda otonomik tutulum bulguları ile iskemik serebrovasküler hastalık arasındaki ilişki araştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diyabet Tanı, Epidemiyoloji, Klinik Bulguları

Diyabet, pankreas salgı bezinin yeterli insülin hormonu üretememesi , ürettiği insülin hormonunu etkin bir şekilde kullanamaması ya da her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık grubudur. Diyabetin kronik hiperglisemisi bir çok farklı organın uzun vadeli hasarı, işlev bozukluğu ve yetmezliği ile ilişkilidir (1).

Dünya çapında tüm yaş grupları için diyabet prevalansının 2000 yılında %2,8 ve 2030 yılında %4,4 olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli toplam insan sayısının 2000 yılında 171 milyondan 2030 yılında 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Diyabet oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir, ancak diyabetli kadın sayısı erkeklerden daha fazladır. Gelişmekte olan ülkelerdeki kentsel nüfusun 2000 ile 2030 arasında iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Dünya çapında diyabet prevalansındaki en önemli demografik değişiklik, 65 yaş üstü insanların oranındaki artış gibi görünmektedir. (14). Diyabet gelişiminde çeşitli patojenik süreçler yer alır. Bunlar, pankreasın β -hücrelerinin otoimmün yıkımından insülin eksikliğine ve insülin etkisine direnç dayanmaktadır. Diyabette metabolizmadaki değişikliklerin temelinde insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisi yer almaktadır. Yetersiz insülin etkisi, yetersiz insülin sekresyonundan ve/veya hormon etkisinin karmaşık yollarındaki bir veya daha fazla noktada insüline azalan doku yanıtlarından kaynaklanır. Hipergliseminin oluşumundaki temel mekanizma tam olarak netleştirilememiştir (15).

Diyabet tanısında Ulusal Diyabet Veri Grubu tarafından tavsiye edilen oral glukoz tolerans testi, diyabet tanısının iki açlık plazma glukoz seviyesi olan 126 mg/dL (7.0 mmol/L) veya daha yüksek olması şeklinde değiştirilmiştir. Teşhis için diğer seçenekler, 75 gramlık bir glikoz yükünden sonra iki adet iki saatlik postprandial plazma glikozu (2hrPPG) 200 mg/dL (11,1 mmol/L) veya daha yüksek veya iki rastgele glikoz okumasını içerir. Açlık plazma glikoz seviyesinin ölçümü tercih edilen birinci tanı testi olmakla birlikte her iki test de tanıda geçerlidir. Bir diğer tanı yöntemi hemoglobin A_{1c} düzey ölçümüdür. Glikosile edilmiş hemoglobin, glikohemoglobin, hemoglobin A_{1c} veya hemoglobin A₁ olarak da adlandırılan bu

hemoglobinin ölçümleri , glukozun minör hemoglobin bileşenlerine stabil bağlantısının değerlendirilmesine yardımcı olur. Glikasyonlu hemoglobini ölçmenin en büyük avantajı, örneğin hastanın en son ne zaman yemek yediğine bakılmaksızın alınabilmesidir (16).

2.2. Diyabetes Mellitus Sınıflandırması Ve Patofizyolojide Yatan Mekanizmalar

2.2.1. Tip 1 Diyabet

- Mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre yıkımı
- Genellikle bağışıklık mekanizmaları aracılık eder
- LADA (yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet) tip 1 diyabet olarak sınıflandırılır.

2.2.2. Tip 2 Diyabet

- Göreceli insülin eksikliği olan baskın insülin direncinden, insülin direnci olan baskın kusurlu sekresyona kadar değişebilir.
- Sıklıkla sözde metabolik sendromun diğer problemleriyle ilişkilidir.

2.2.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

- Ekzokrin pankreas hastalıkları (örn. pankreatit, kistik fibroz, hemokromatoz)
- Endokrinopatiler (örn. Cushing sendromu, akromegali, feokromositoma)
- İlaça bağlı (örn. glukokortikoidler, nöroleptikler, alfa-interferonlar, pentamidin)
- β -hücre fonksiyonunun genetik kusurları
- İnsülin etkisinin genetik kusurları
- Diyabet ile ilişkili olabilecek diğer genetik sendromlar
- Enfeksiyonlar
- Otoimmün aracılı diyabetin nadir formları (17)

Tip 1 Diyabet (genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre yıkımı)

Tip 1 DM tüm diyabetlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır ve daha genç yaşta başlamaktadır. Pankreas hücreleri olan β -nin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanır. İnsüline karşı adacık hücresi otoantikorları olan GAD'ye (GAD65) ve tirozin fosfatazlar IA-2 ve IA-2 β 'ya otoantikorları içerir. Bu otoantikorlardan biri ve genellikle daha fazlası, başlangıçta açlık hiperglisemisi saptandığında bireylerin %85-90'ında bulunur. Antikorlar tanıda yardımcıdır. Diyabetin bu formunda, β -hücre yıkım hızı oldukça değişkendir, Bazı hastalar, özellikle çocuklar ve ergenler, hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle yetişkinler, ketoasidozu önlemek için yeterli rezidüel β -hücre fonksiyonunu yıllarca koruyabilmektedir. β -hücrelerinin otoimmün yıkımı, çoklu genetik yatkınlıklara sahiptir ve aynı zamanda hala tam olarak tanımlanmamış olan çevresel faktörlerle de ilişkilidir. Tip 1 DM tanılı hastalıklar hashimoto tiroidi, graves hastalığı gibi bir çok otoimmün hastalıkla birliktelik gösterebilmektedir.

Tip 2 Diyabet (ağırlıklı insülin direnci ve göreceli insülin eksikliğinden insülin direnci ile ağırlıklı olarak insülin sekresyonu kusuruna kadar değişir)

Daha önce insüline bağımlı olmayan diyabet, tip 2 diyabet erişkin yaşta başlangıç göstermekte ve diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturmaktadır. Tedavi çok çeşitlilik gösterebilmekte olup tip 1 DM' deki gibi insülin tedavisi tek seçenek değildir. Bu diyabet formunun birçok farklı nedeni bulunmaktadır. Bu diyabet formuna sahip hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. Bu diyabet tipinde ketoasidoz nadiren kendiliğinden oluşur; görüldüğünde, genellikle enfeksiyon gibi başka bir hastalığın stresiyle bağlantılı olarak ortaya çıkar. Hiperglisemi kademeli olarak geliştiğinden tanı başlangıçtan çok uzun zaman sonra koyulabilmektedir. Bununla birlikte, bu tür hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar gelişme riski yüksektir. Bu hastalarda insülin sekresyonu kusurludur ve insülin direncini kompanse etmek için yetersizdir. İnsülin direnci, kilo verme ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile iyileşebilir, bazen nadir de olsa normale döner. Bu diyabet formunu geliştirme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar. Bu diyabet

formunda altta yatan genetik patoloji karmaşıktır ve net bir şekilde tanımlanmamıştır (15).

2.3. Tip 2 DM Oluşumunu Etkileyen Risk Faktörleri

Tip 2 diabetes mellitus (T2 DM) ve ilişkili komplikasyonların temelinde cinsiyet ve vücut kitle indeksi bulunmaktadır. T2 DM, erkeklerde daha düşük yaş ve vücut kitle indeksi, kadınlarda ise obezite daha sıklıkla görülür. Biyoloji, kültür, yaşam tarzı, çevre ve sosyoekonomik statüdeki farklılıklar, erkekler ve kadınlar arasındaki yatkınlık, gelişim ve klinik sunum farklılıklarını etkiler. Genetik etkiler ve epigenetik mekanizmalar, beslenme faktörleri ve sedanter yaşam tarzı risk ve komplikasyonları her iki cinsiyette farklı şekilde etkiler. Endokrin dengesizlikler, psikososyal faktörler diğer nedenler arasında gelmektedir. Ek olarak, diyabetik olmayan deneklerle karşılaştırıldığında kadınlarda kardiyovasküler risk, miyokard enfarktüsü ve inme mortalitesi erkeklere göre daha fazladır. Bununla birlikte, diyaliz tedavisine başlandığında, mortalite hem erkeklerde hem de kadınlarda benzerdir (18).

2.4. Diyabetin Komplikasyonları

Akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere 2 ana başlığa ayrılmaktadır.

2.4.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiper osmolar non ketotik koma yer almaktadır.

Hipoglisemi; Kan glikozunun 70 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Hipogliseminin gelişmesinde; ilaç dozunun fazla gelmesi , aşırı ve ağır yapılan egzersiz, yetersiz karbonhidrat alımı gibi bir çok faktör etkilemektedir

Diyabetik Ketoasidoz (DKA) DKA; insülin salınımında eksiklik ve kan glikozunun aşırı yükselmesi ile ortaya çıkan metabolik bozukluktur. DKA nedenleri arasında; enfeksiyonlar, insülin tedavisi ile ilgili komplikasyonlar , alkol ve beyin damar hastalıkları yer almaktadır. Hastaların klinik bulguları; hafif dalgınlık ya da derin komaya kadar görülebilen bilinç bozukluğu, düzensiz solunum, nefeste aseton

kokusu, deri turgorunda azalma, hipotansiyon ve taşikardidir. Tedavisi bozulmuş olan metabolizmanın düzenlenmesidir

- Kan şekeri >250 mg/dl
- Arterial pH<7.30
- Ketonemi ve ketonüri (orta veya ağır)
- Serum bikarbonat düzeyi ≤ 15 mEq/l

Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma (HHNK) HHNK’de asıl sorun dehidratasyondur ve keton oluşmamaktadır. Nedenleri kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, beyin damar hastalıkları, alkol ve travmatik olaylar yer almaktadır.

- Kan şekeri >600 mg/dl • Serum Ozmolaritesi >320 mOsm/kg

Laktik asidoz (19)

2.4.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonlar:

Mikrovasküler komplikasyonlar küçük damarların hasar görmesine bağlı olarak retinopati (göz hastalığı) , nefropati (böbrek hasarı) ve nöropati (nöral hasar) şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Başlıca mikrovasküler komplikasyonlarda ise kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalık yer almaktadır. Altta yatan temel patofizyolojide ateroskleroz düşünülmeyle birlikte patofizyoloji tam olarak netleştirilememiştir.

Diğer kronik komplikasyonlar, depresyon, bunama ve cinsel işlev bozukluğu (20)

2.4.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Retinopati:

Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve gelişmiş ülkelerdeki çalışma çağındaki popülasyonda önlenebilir körlüğün önde gelen nedeni

olarak sayılmaktadır. Diyabetik retinopati (DR) gelişimi için en ilgili risk faktörleri hastalık süresi, kötü glisemik kontrol (yüksek Hb A_{1c} seviyeleri) ve hipertansiyon varlığıdır (21). Diyabetik retinopati patofizyolojisinde erken evrelerde retina dejenerasyonu teorisi yer almaktadır. Retinal hücrelerin (ganglion, amakrin ve Müller hücreleri) nöral apoptozu, Müller hücrelerinde glial fibril asidik proteinin artan ekspresyonu, nöroprotektif faktörlerde azalma ve glutamat eksitotoksitesisi dahil olmak üzere birçok faktör retinal hasarla ilişkilendirilmiştir (22).

DR'nin klinik özellikleri ödem ve endotelyal hücre proliferasyonuna yol açan artmış vasküler geçirgenliği içerir . Bunu daha sonra vasküler mikroanevrizmaların gelişimi, drusen adı verilen lipoprotein eksudalarının birikmesi ve son olarak vasküler proliferasyon izler. DR için mevcut tedavi, retinanın sızan kan damarlarını içeren bölgelerini yakmak için lazer flaşlarının kullanıldığı fotokoagülasyondur (23) .

Diyabetik Nefropati:

Diabetes mellitusun neden olduğu diyabetik nefropati (DN), dünya çapında son dönem böbrek yetmezliğinin başlıca nedenlerinden biridir. Klinik DN hastalarının böbrek biyopsilerinde tanımlanan en önemli ve tutarlı patolojik değişiklikler , özellikle yaygın ve nodüler mezangiyal genişleme ve glomerüler bazal membran kalınlaşması olan glomerüler lezyonlardır (24) .

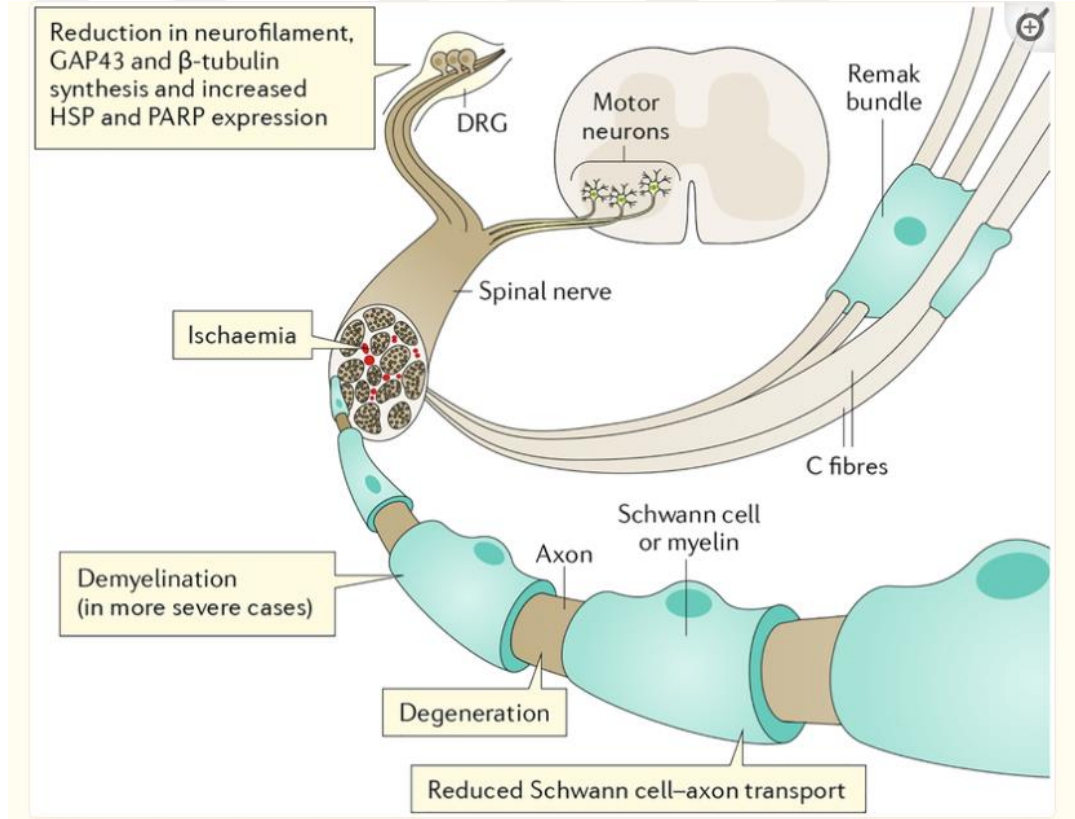
DN'nin temel mekanizması, hemodinamik ve metabolik bozukluklar ile birlikte anjiyotensin-II gibi hormon sentezini içeren anormal homeostazın sonucudur .Tedavide standart tedavi <130/80 mmHg'yi hedefleyen renin-anjiyotensin sistemi blokajı kullanılarak kan şekeri ve kan basıncı kontrolüdür (25).

Diyabetik Nöropati:

Diyabetin bir diğer mikrovasküler komplikasyonu nöropati olmakla birlikte sıklıkla distal simetrik polinöropati görülmektedir. Türkiye’de yapılan bir prevelans çalışmasında diğer çalışmalara benzer nitelikte diyabetik periferik nöropati prevelansı %60 saptanmıştır (26). Diyabeti nöropati bulguları tablo-2’de

gösterilmiştir. Diyabetin süresi ve hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) seviyeleri (günlük ortalama glukoz seviyelerinin yerine geçen gliselenmiş hemoglobinin ölçümü) diyabetik nöropatinin başlıca belirteçleridir.

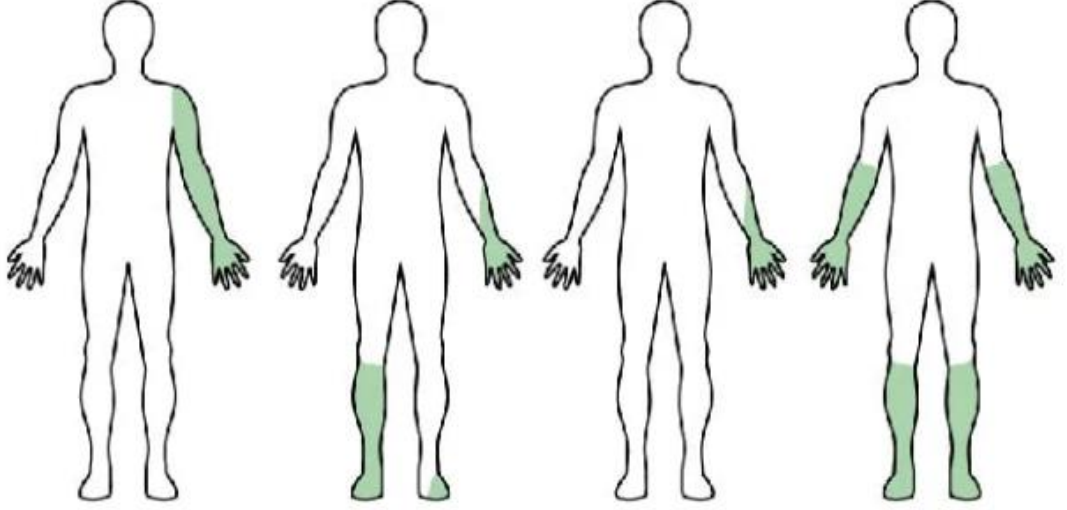
Patofizyolojide Schwann hücreleri kronik hiperglisemi sonucunda aksonal hücre hasarı olur. Bunu sinir fonksiyon bozukluğu, DNA hasarı endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, nörodejenerasyon ve nörotrofik sinyal kaybı dahil olmak üzere nöropatiye yol açabilen çeşitli patolojik değişikliklere izler. Şekil-3'te ileri diyabetik polinöropati ve diyabetik ayak oluşum mekanizması gösterilmiştir (27, 28).Diyabetik polinöropati mekanizması şekil-1'de gösterilmiştir (29).



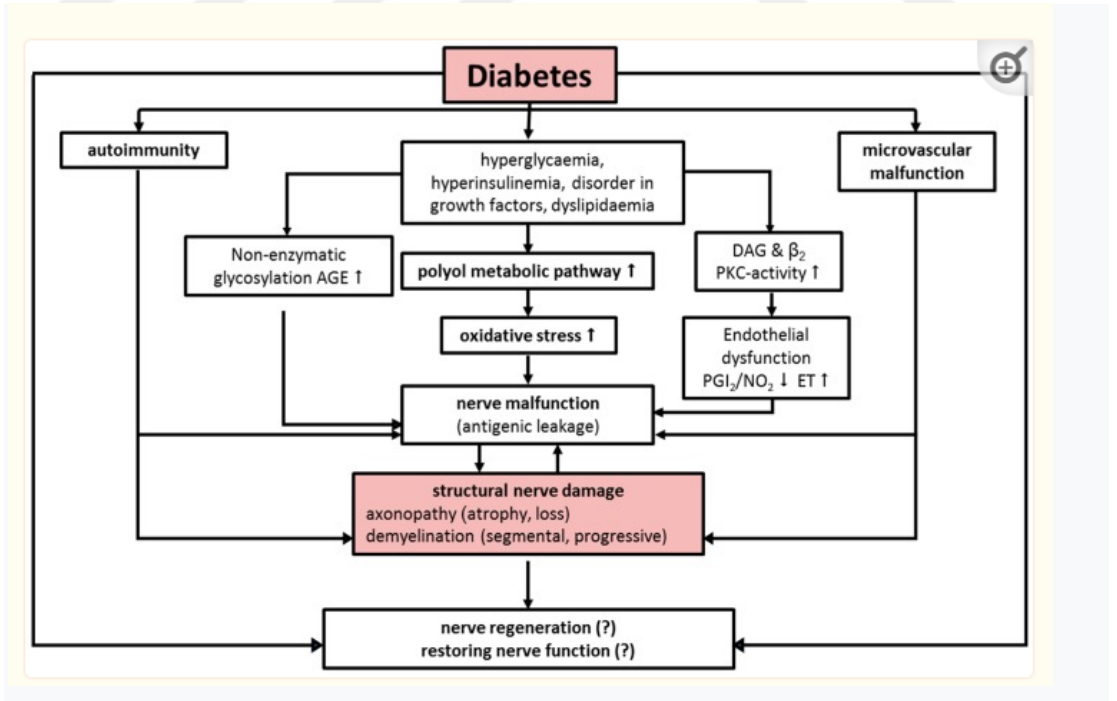
Şekil 1: Diyabetik polinöropati etki mekanizması (29)

En sık distal simetrik polinöropatidir. Bununla birlikte, fokal, multifokal ve otonomik nöropatiler de yaygındır. Bu semptomlarla mücadele etmek, glisemik kontrol ve diyabet karmaşıklığı olan hastaları eğitmek ve desteklemek için sağlık

bakım sistemlerinin kurulması ile birlikte, nörolojik semptomları iyileştirmek için farmakolojik ilaçlar vardır. Diyabetik polinöropatide tedavi ağrı sağaltımıdır (27).



Şekil 2: Fokal-multifokal-distal simetrik polinöropati



Şekil 3: İleri diyabetik polinöropati etki mekanizması (28)

2.4.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler Komplikasyonlar:

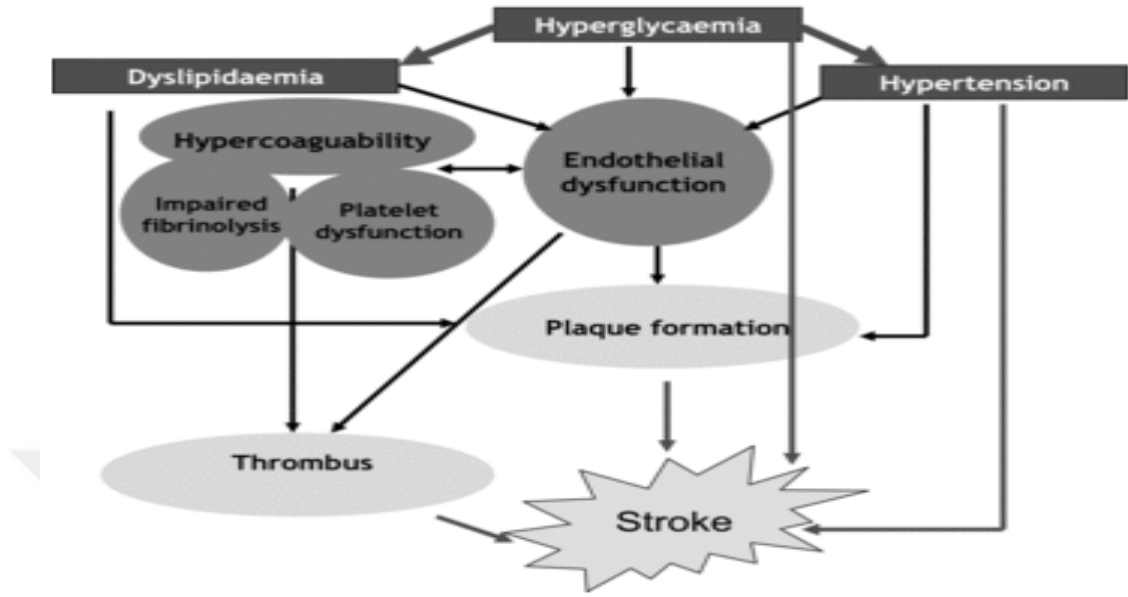
Kardiyak komplikasyonlardan biri kardiyak otonom nöropatidir. Klinik ortostazdan miyokard enfarktüsüne kadar değişir. Tanı çoklu otonomik işlev testleri ile konur. Patofizyolojide kalp ve kan damarlarını innerve eden otonom sinir liflerine zarar vererek vasküler değişiklikler yaratmaktadır. Hiperglisemi başlıca risk faktörü olarak düşünülmektedir ve nöronal işlev bozukluğu, serbest reaktif oksijen türlerinin mitokondriyal üretiminde artma ve oksidatif hasara neden olmaktadır (30).

Bir diğer komplikasyon diyabetes mellitus ile kalp yetmezliği arasında yakın bir ilişkidir ve diyabet, kalp yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabet ve kalp yetmezliği arasındaki ilişkinin temelinde sadece iskemik kalp hastalığının komplikasyonu değil, aynı zamanda insülin direncine dayalı glikoz toksisitesi ve lipotoksiste, vasküler endotel disfonksiyonu, mikrodolaşım bozukluğu ve kapiller yetmezlik gibi metabolik bozukluklar da yatmaktadır. Diyabet kaynaklı hiperglisemi ve hiperinsülinemi, kapiller hasara, miyokardiyal fibroza ve mitokondriyal disfonksiyonla birlikte miyokardiyal hipertrofiye yol açar. Tedavide glisemik kontrol amaçlı kalori kısıtlanması, antidiyabetik tedavi bulunmaktadır (31).

Serebrovasküler Komplikasyonlar:

Yapılan çalışmalarda diyabetin bağımsız risk faktörü olarak serebral enfarktüs riskini arttırdığı gösterilmiştir (32). DM'li hastalarda iskemik inme sıklığı hemorajik inmeden daha fazladır. Sıklıkla laküner enfartklar ve sessiz inmeler görülmektedir. Patofizyolojide endotel disfonksiyonunun ve artmış küçük damar direncinin ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. İnmenin erken ve agresif yönetimi enfarktüs boyutunu ve nörolojik defisitleri azaltır. İskemik inmede ana tedavi hedefleri, glisemik kontrol, hidrasyon, beslenme ve ilk 48 saat içinde uygun antiplatelet ajanın başlanmasıdır. yeterli sıvı uygulaması, vücut ısısı kontrolü, oral beslenme ve inme başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde antiplatelet ajanların başlatılmalıdır(33) . Serbest yağ asitleri ve insülin direnci diyabette yaygın olan metabolik değişikliklerdir ve endotel disfonksiyona neden oldukları düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu tip 2 DM'li hastalarda bozulmuş periferik ve serebrovasküler

yanıt oluşturmaktadır. Hipergliseminin periferik ve serebrovasküler hastalık üzerine etkisi şekil-4'te gösterilmiştir (34).



Şekil 4: Hipergliseminin periferik ve serebrovasküler yanıt üzerine etkisi (34)

2.5 Serebrovasküler Hastalık Tanı, Epidemiyoloji ve Klinik Bulguları

Serebrovasküler hastalık dünya çapında önde gelen sağlık sorunları arasındadır. Büyük ve küçük serebral damar hastalığı inmeyi tetikleyebilir ve ciddi nörolojik tablolara neden olabilmektedir (35). İnme vasküler orjinden kaynaklık hızlı gelişen fokal veya yaygın serebral disfonksiyon belirtileri olarak tanımlanabilmektedir (36).

Mekanizma açısından, iki ana inme tipi vardır: Hemorajik ve iskemik. Hemorajik inme, damar yerleşim yerine göre iki türe ayrılabilir: intraserebral veya subaraknoid. İskemik inme tipik olarak emboli, tromboz veya vazospazmdan kaynaklanır ve ilgili damarın boyutuna ve bu damarın bir arter veya ven/sinüs olmasına göre alt bölümlere ayrılabilir (37).

2.6 Serebrovasküler Hastalık Sınıflandırması ve Patofizyolojide Yatan Mekanizmalar

2.6.1. Hemorajik İnme

Hemorajik inme, tüm inmelerin yaklaşık %20'sini oluşturur ve intraserebral kanama (ICH) en yaygın tiptir. Sıklıkla etken hipertansiyon saptanmaktadır. Orantısız intraserebral hemorajide büyüme ciddi nörolojik defisitlere , uzun vadede sakatlıklara ve ölüme yol açabilmektedir. Güncel yaklaşımlar, kan basıncının kontrolü, K vitamini antagonistlerinin hızla tersine çevrilmesi ve gerekli görülen hastalarda serebellar kanamanın cerrahi olarak boşaltılması üzerinde durmaktadır (38). ICH'nin prognozu ve patofizyolojisi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Yaş ve kognitif eksiklikler dahil hastalık öncesi sakatlık gibi değiştirilemeyen prognostik hasta özelliklerine ek olarak, klinik prezentasyon ve hematoma boyutu çok önemli prognostik faktörlerdir (39). Lober hemorajilerde Apolipoprotein E (APOE) ε2 ve ε4 alelleri serebral amiloid anjiyopatinin bir yansıması olarak intraserebral kanama için risk faktörleridir (40).

2.6.2. İskemik İnme

İnme mortalitesi son yıllarda azalmaktadır . Amerika Birleşik Devletleri'nde ikinci önde gelen ölüm nedeni iken beşinci sıraya gerilemiştir. Bunun en önemli nedenlerinden birinin erken tanı ve erken revaskülarizasyon olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalar, akut iskemik inmenin erken tanı ve acil tedavinin mortalite ve sakatlığı önemli ölçüde azalttığını desteklemektedir (41).

İskemik inme, beyin bir bölgesinde kan damarının tıkanması nedeniyle o bölgede kan akımında azalmasından (hipoperfüzyondan) kaynaklanır ve en yaygın görülen inme tipidir (42). Görüntülemeye akut enfarktüs kanıtı olan fokal beyin iskemisinin neden olduğu ani nörolojik disfonksiyon akut iskemik inmeyi tanımlarken, nörolojik defisitleri olan ancak akut enfarktüsü olmayan iskemik bir epizod geçici iskemik atak tanımlar (43).

Risk faktörleri değerlendirildiğinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan sosyoekonomik durum, genç erişkinlerde inme açısından arttırıcı bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (44). Etiyolojide en önemli risk faktörleri atriyal

fibrilasyon, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, diyabet, sigara, fiziksel aktivite eksikliği, sağlıksız beslenme, abdominal obezite ve alkol tüketimi olarak sınıflandırılabilir. Hipertansiyon en güçlü risk faktörlerinden biridir (45).

İskemik inme tanısında bilgisayarlı tomografi tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir ve akut iskemik inmeden farklı bir tedavi gerektiren beyinde kanama varlığını hızlıca tespit edebilmektedir. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) akut iskemik inmeyi teşhis etmek için yaygın olarak kullanılır (46). Tedavi seçenekleri arasında zamana bağlı olarak en önemli iki tedavi intravenöz alteplaz (iv tpa) ve endovasküler tedavidir. Bu nedenle hızlı tanı, transfer, hızlı görüntüleme ve tedavi çok önemlidir. İntravenöz tpa ilk 4.5 saatte endikedir (47, 48). Son yıllarda en önemli gelişmelerden biri trombektomidir. Endovasküler trombektomi, mekanik olarak ve genellikle blok halinde, tıkaçıcı trombüsü hasta damarlarından uzaklaştırarak, araştırma amaçları için trombüs materyali toplama fırsatı sağlamaktadır (49). İkincil inme tedavisini ise antiplateletler ve antikoagülan ajanlar oluşturmaktadır. Antiplateletler ve antikoagülanlar, sırasıyla trombositlerin ve pıhtılaşma kaskadının aktivasyon yollarını bloke ederek etkilerini gösterirler. Klinik deneyler, antiplateletlerin kardiyembolik olmayan inme yeterli olduğunu göstermekle birlikte antikoagülanlar daha çok kardiyembolik inmeyi önlemede kullanılmaktadır (50).

2.7. Diyabet ve İskemik İnme

Diabetes mellitus hâlen dünyada oldukça sık görülen bir hastalık olup, hastaların günlük yaşamlarını olumsuz etkilemektedir. Diyabetin periferik sinir hastalıkları, inme ve demans gibi birçok nörolojik hastalık üzerine etkisi bulunmaktadır (51). Yapılan çalışmalarda iskemik inme olgularında diabetes mellitus prevalansı %15-33 arasında ve DM inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur ve inme riskini 2-6 kat arttırdığı tespit edilmiştir (52, 53). Bu nedenle diyabet regülasyonu inme açısından oldukça önemlidir.

2.8. Diyabet ve Otonom Nöropati

Diyabetik hastalarda otonom nöropati prevalansı, nöropatiyi tanımlamada kullanılan yöntemlere ve kriterlere bağlı olarak %10- 90 arasında değişmektedir. Bu

durum kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital, pupillomotor ve sudomotor sistemlerin tümünde yaygın bozukluklar şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (54).

Kardiyovasküler otonom nöropati (CAN) sık görülen bir otonom nöropatidir. Esas olarak uzun süreli tip 2 diyabet hastalarında ortaya çıkan, ancak daha erken, hatta diyabet teşhisi konmadan önce ortaya çıkabilen, zayıflatıcı bir durumdur. CAN, kalbi ve kan damarlarını innerve eden ve kardiyovasküler otonomik kontrolde değişikliklere neden olan sempatik ve parasempatik sinir liflerinin lezyonlarından kaynaklanan bir mikrovasküler komplikasyondur. Kalp hızı değişkenliği (HRV), kardiyovasküler otonomik refleks testleri ve miyokardiyal sintigrafi gibi çeşitli testler CAN teşhisi için kullanılabilmektedir (55).

Diyabette görülen bir otonom nöropati gastrointestinal sistem otonom nöropatisidir. Otonom sinir sisteminin disfonksiyon sonucu bu tablo ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal sistem otonom nöropatinin belirtileri mide yanması, bulantı, kusma, şişkinlik, doyumluk, kabızlık, ishal bulgularıdır (56).

Diyabetin bir diğer otonom tutulumu olan erektil disfonksiyon tip 2 DM'li erkeklerde oldukça yaygındır. Diyabetik erektil disfonksiyonun altında yatan mekanizma net olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Fakat çalışmalar erektil disfonksiyona yol açan olası mekanizmalar arasında psikojenik faktörler, vaskülojenik ve nörojenik anormallikler, hiperglisemi, bozulmuş nitrik oksit sentezi, sıklıkla guanozin monofosfat yolu işlev bozukluğu ve nöropatik hasar olduğu düşünülmektedir (57).

2.9. Elektromiyografi(EMG) , Motor ve Duyusal Sinir İletim Çalışmaları

Sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi (NCS/EMG), geniş lifli polinöropatili hastaların değerlendirilmesinde birincil tanı aracıdır. NCS/EMG'nin en önemli rollerinden biri, polinöropatiyi aksonal ve demiyelinizan olarak kategorize etmeye yardımcı olmaktır (58). EMG çalışmaları periferik sinir bütünlüğü ve işlevi değerlendirmek için hassas ve objektif bir yöntemdir. Motor ileti çalışmalarında peroneal sinir, tibial ve medial sinir, ulnar sinir, geç yanıtlar; F yanıtları (peroneal, tibial, median, ulnar sinir) ve H refleksi, duysal ileti çalışmalarında: sural sinir, median sinir, ulnar sinir, radial sinir değerlendirilmektedir ve palmar ısı >33 derece ve ekstansör malleol ısı >30 derece olmalıdır (59).

Motor Sinir İletim Çalışmaları

Standart bir motor NCS, bir katot (negatif yüklü) ve bir anottan (pozitif yüklü) oluşan iki çatallı harici bir taşınabilir stimülatör kullanılarak gerçekleştirilir. Pronglar, yaklaşık 3-4 cm'lik sabit bir mesafede olup, bu, akımı çevreleyen dokulardan ziyade sinire doğru yönlendirmek için yeterince yakın ve akımın uyarıcı elektrotlar arasından geçmemesi için yeterince uzaktır. Kas üzerinden kaydedilen motor yanıt, kas liflerinin üzerinde oluşan aksiyon potansiyellerinin bir toplamı yani sumasyonudur. Kaydedilen bu motor yanıt hem motor aksonların, hem nöromüsküler kavşakların ve hem de kas liflerinin biyoelektriksel durumu hakkında bilgi vermektedir (60, 61).

Duyusal Sinir İletim Çalışmaları

Duyusal bir NCS için hem stimülasyon hem de kayıt sinir boyunca gerçekleşir . Motor NCS'de olduğu gibi, katot kayıt elektroduna en yakın şekilde konumlandırılır ve stimülasyon yoğunluğu, maksimum üstü stimülasyon olana kadar kademeli olarak artırılır (genellikle sadece 30-40 mA gereklidir). Ortaya çıkan dalga biçimi, toplanmış sinir eylem potansiyellerini temsil eden iki fazlı veya üç fazlı bir dalga biçimi olan duysal sinir eylem potansiyelidir . (60, 61)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Modeli, Yeri ve Zamanı, Evreni ve Örneklemi,

Bu çalışma kontrollü kesitsel çalışma olarak düzenlendi. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1 Ocak 2022-1 Ocak 2023 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran ve elektrofizyolojik olarak diyabetik polinöropati tanısı konan ve diyabetik polinöropati saptanmayan hastalar alındı. Polinöropati tanısı alan hastalarda otonomik sistem semptomları tarandı.

Hastaların dahil edilme kriterleri;

18 yaş üzerindeki hastalar

En az 2 yıldır DM tanısı almış olmak

Avrupa Nörolojik Hastalıklar ve Periferik Sinir Hastalıkları Topluluğu Federasyonu (EFNS/PNS) 2010 tanı kılavuzuna göre EMG ile diyabetik polinöropati tanısı gösterilmiş olmak

Avrupa İnme Örgütü (ESO) ve Avrupa Nöroloji Akademisi (EAN) tanı kılavuzuna göre iskemik inme geçiren hastalar

Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Kontrol grubu

18 yaş üzerindeki hastalar

En az 2 yıldır DM tanısı almış olmak

Avrupa Nörolojik Hastalıklar ve Periferik Sinir Hastalıkları Topluluğu Federasyonu (EFNS/PNS) 2010 tanı kılavuzuna göre EMG de polinöropati tanısı almayanlar dahil edildi.

Dışlama kriterleri;

Tip 2 diyabet dışındaki etyolojilere bağlı polinöropati tanısı alan hastalar (vitamin eksikliği, alkolizm, yetersiz beslenme, zehirlenme, hipotiroidizm, üremi, kalıtsal nöropatiler, hipoglisemi, paraneoplastik bozukluklar veya inflamatuvar demiyelinizan nöropatiler)

3.2. Çalışmanın Tekniği

Teknik Elektronöromiyografi:

Kliniğimiz ENMG ünitesinde Natus marka ENMG cihazı kullanılmaktadır. Hastalar uygun şartlar altında, oda sıcaklığında, istenen protokole uygun pozisyonlar, öncelikle sinir ileti çalışması, ardından protokole veya gereklilik haline göre iğne EMG yapıldı. PNP prokolleri iki alt bir üst veya iki üst bir alt ekstremiteler olarak çalışılmaktadır. Aksonal kayıp varlığında, motor ünit kaybı varlığında çalışılan protokolle uyumlu kaslara iğne EMG yapılmaktadır (54).

Otonom tutulum testleri:

Otonom nöropati açısından hastanın semptomları (istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, konstipasyon, erektil disfonksiyon, sudomotor disfonksiyon ve nörovasküler fonksiyon bozukluğu) detaylı olarak sorgulandı. Semptom tarifleyen hastalara semptom ile ilişkili otonom nöropati testi yapıldı. Hastalar öykü ve fizik muayene ile dikkatli bir şekilde incelendi.

Diyabetik gastroparezi düşünülen hastalarda bulantı, kusma, erken doyma, şişkinlik ve karın ağrısına semptomları sorgulandı. Sorgulama pozitif saptanan hastalara endoskopi yapıldı. Üriner sistem sorgulamasında pozitif saptanan hastalar bireysel detrusör-sfinkter dengesini değerlendirmek için daha fazla ürodinami ile değerlendirildi. Vazomotor nöropati senkop veya başdönmesi gibi semptomlar açısından semptomlar sorgulandı ve hastalarda ortostatik hipotansiyon bakıldı. Ortostatik hipotansiyon, genellikle ayağa kalktıktan veya eğimli bir masada baş yukarı eğildiğinde ilk 3 dakika içinde, sistolik kan basıncında en az 20 mm Hg'lik sürekli bir azalma veya diyastolik kan basıncında en az 10 mm Hg'lik bir azalma olan

hastalar pozitif olarak değerlendirildi (62). Sudomotor nöropati ve sudomotor disfonksiyon sonucunda ayak derisinde kuruluk, kaşıntı, ciltte incelme, kıllarda dökülme, pullanma, çatlak, kallus oluşumu ve deformite ve ayak ülserleri sorgulandı. Ek olarak semptom sorgulamada özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde terleme ve flushing etkisi olup olmadığı konusunda detaylandırıldı.

Otonom nöropati tanısı Kanada Diyabet Klinik Uygulama Kılavuzu tanı kriterleri kullanılarak konuldu. Hastaların kılavuza göre tablo 1'deki semptomları sorgulandı.

Tablo 1: Otonom nöropati açısından sorgulanan parametreler

İstirahat taşikardisi
Egzersiz intoleransı
Ortostatik hipotansiyon
Gastroparezi
Konstipasyon
Eretil disfonksiyon
Deride kuruluk
Ciltte incelme
Kıllarda dökülme
Pullanma ve ciltte çatlama
Yüzde terleme
Flushing

Hastaların istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, dispepsi, konstipasyon, diyare ve fekal inkontinans gibi gastrointestinal semptomlar, mesane fonksiyon bozuklukları, eretil disfonksiyon, terleme bozuklukları, hipoglisemi algılayamama ve açıklanamayan kan şekeri dalgalanmaları semptomları detaylı olarak sorgulandı. Pozitif saptanan semptom ilgili bölüme yönlendirildi.

Hastalara form oluşturuldu. Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet) , kronik hastalık öyküsü (hipertansiyon, hipelipidemi, periferik arter hastalığı varlığı), kullandığı diyabet ilaçları (oral antidiyabetikler ve insulin enjeksiyonu) , hastalık ,

iskemik inme geçirme yaşı, diyabetes mellitus tanı süresi, polinöropati semptomlarının ortaya çıkış süresi, hemogloblin A_{1c} düzeyi, EMG ve otonom nöropati bulguları kaydedildi. Daha önce diyabet tanısı alan, başvuru sırasında polinöropatisi olan ve olmayan her iki hasta grubunda iskemik serebrovasküler hastalık prevalansı karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak nitel veriler için sayı ve yüzde, nicel veriler için aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare testi, nicel verilerin değerlendirilmesinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiştir. Anlamlılık seviyesi $p=0.05$ olarak dikkate alınmış, verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20.0 paket programından yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya tip 2 DM tanılı ve diyabetik polinöropati (DM+PNP) mevcut 200 ve tip 2 DM tanılı ve diyabetik polinöropatisi olmayan (DM) 200 hasta arka arkaya toplam 400 hasta alınmıştır.

Diyabetik polinöropatili grupta 104(52,0%) hasta erkek, 96(48,0%) hasta kadındı. Polinöropati olmayan grupta ise 77(%38,5) hasta erkek, 123(61,5%) hasta kadındı. Toplam hasta sayısında 181(45,2%) hasta erkek, 219(54,8%) hasta kadındı. Her iki grup cinsiyet popülasyonu açısından karşılaştırıldığında diyabetik polinöropati mevcut hasta grubunda erkek hasta popülasyonu kadın popülasyonuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. ($p=0,009$)

Polinöropati olan grupta yaş ortalaması $62,3\pm9,9$ ($p=0,501$), hemoglobin A_{1c} düzeyi $8,5\pm2,2$. ($p=0,00$) ,ortalama tip 2 DM tanı süresi $13,4\pm6,7$ yıl ($p=0,00$) saptanmıştır.

Diyabetik polinöropati mevcut hastaların iskemik inme geçirme süresi polinöropati tanısı aldıktan ortalama $1,5\pm4,7$ yıl sonra gelişmiştir, ortalama polinöropati gelişme süresi $3,5\pm2,4$ yıl olarak saptanmıştır.

Tip 2 DM tanılı polinöropatisi olmayan 2. grupta ise yaş ortalaması $62,8\pm8,9$, hemoglobin A_{1c} düzeyi $7,6\pm1,9$, ortalama tip 2 DM tanı süresi $10,3\pm5,8$ yıl ve hastaların iskemik inme geçirme süresi polinöropati tanısı aldıktan ortalama süresi $1,4\pm4,2$ yıl sonra gelişmiştir.

Diyabetik polinöropati mevcut grupta ortalama 13 yıl içinde 23 hasta(%11,5) , sadece tip 2 diyabet mevcut polinöropati olmayan grupta ortalma 10 yıl içinde 15 hasta(%7,5) iskemik serebrovasküler hastalık saptanmıştır.

Diyabetik polinöropatide iskemik serebrovasküler hastalık prevalansı %11.5 saptanmıştır.

Hastaların klinik ve demografik verileri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

	Tip 2 DM +Polinöropati	Tip 2 DM
Yaş	62,3±9,9	62,8±8,9
Hb A _{1c}	8,5±2,2	7,6±1,9
İskemik SVH yıl	1,5±4,7	1,4±4,2
Polinöropati yıl	3,5±2,4	
DM Süresi	13,4±6,7	10,3±5,8
Oral		
Antidiyabetik	85(42,5%)	138(%69)
İnsülin	115(%57,5)	52(%31)
Hipertansiyon	131(%65,5)	115(%57,5)
Hiperlipidemi	138(69,0%)	139(69,5%)
İskemik İnme	23(%11,5)	15(%7,5)
Otonom Nöropati	147(%73,5)	67(%33,5)

Tablo 3: Hastaların Cinsiyet Dağılımı

	Kadın	Erkek	
Tip2 DM+PNP	96(48,0%)	104(52,0%)	200
Tip2 DM	123(61,5%)	77(%38,5)	200
Toplam	181(45,2%)	219(54,8%)	400

Tablo 4: Her iki Grubun Cinsiyet Dağılımı Açısından Karşılaştırılması Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,356 ^a	1	,007		
Continuity Correction ^b	6,822	1	,009		
Likelihood Ratio	7,380	1	,007		
Fisher's Exact Test				,009	,004
Linear-by-Linear Association	7,338	1	,007		
N of Valid Cases	400				

Tip 2 DM mevcut diyabetik polinöropati olan ve Tip 2 DM mevcut fakat diyabetik polinöropati saptanmayan her iki grup karşılaştırıldığında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p=0,501$) . Fakat diyabetik polinöropati saptanan hastalarda hemogloblin A_{1c} düzeyi ve tip 2 DM süresi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p=0,000$) Diyabetik polinöropati olan grupta hemogloblin A_{1c} düzeyi istatistiksel olarak daha yüksek ve tip 2 DM tanı süresi istatistiksel olarak daha uzundu.

Tablo 5: Her iki grubun yaş, Hb A_{1c} ve tip 2 DM Süresi Açısından Karşılaştırılması
Test Statistics^a

	Yaş	Hb A_{1c}	Tip2 DM Süresi
Mann-Whitney U	19223,000	14623,000	14247,500
Wilcoxon W	39323,000	34723,000	34347,500
Z	-,672	-4,654	-4,985
Asymp. Sig. (2-tailed)	,501	,000	,000

Diyabetik polinöropati olan grupta tip 2 DM tanı süresi 21 hastada 5 yıldan kısa , geri kalan 179 hastada 5 yıldan uzun saptanmıştır. Tip 2 DM mevcut ve polinöropatisi olmayan grupta ise tip 2 DM tanı süresi 30 hastada 5 yıldan kısa, 170 hastada ise 5 yıldan uzun saptanmıştır. Her iki grup tip 2 DM tanı süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p=0,230$)

Tablo 6: Tip 2 DM Tanı Süresi Açısından Her İki Grubun Karşılaştırılması Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,820 ^a	1	,177		
Continuity Correction ^b	1,438	1	,230		
Likelihood Ratio	1,829	1	,176		
Fisher's Exact Test				,230	,115
Linear-by-Linear Association	1,816	1	,178		
N of Valid Cases	400				

Hastalar ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde tip 2 DM ve diyabetik polinöropati mevcut grupta oral antidiyabetik kullanımı 85(%42,5) hastada , insülin kullanımı ise 115(%57,5) hastada mevcuttur. Tip 2 DM mevcut ve polinöropatisi olmayan grupta oral antidiyabetik kullanımı 138(%69) hastada, insülin kullanımı ise 52(%31) hastada mevcuttur. Her iki grup ilaç kullanımı açısından karşılaştırıldığında insülin kullanımı diyabetik polinöropati mevcut hasta grubunda daha fazla saptanmıştır. ($p=0,000$)

Tablo 7: Her İki Grubun İlaç Kullanımı Açısından Karşılatırılması Chi-Square Test

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	28,466 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	27,402	1	,000		
Likelihood Ratio	28,834	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	28,395	1	,000		
N of Valid Cases	400				

Tip 2 DM ve diyabetik polinöropati olan grupta 131(%65,5) hastada, Tip 2 DM mevcut fakat polinöropati olmayan grupta ise 115(%57,5) hastada hipertansiyon (HT) mevcut bulunmuştur. Her iki grup HT varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p=0,123$)

Tablo 8: Her İki Grubun HT Oranı Açısından Karşılatırılması Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,703 ^a	1	,100		
Continuity Correction ^b	2,376	1	,123		
Likelihood Ratio	2,707	1	,100		
Fisher's Exact Test				,123	,062
Linear-by-Linear Association	2,696	1	,101		
N of Valid Cases	400				

Tip 2 DM ve diyabetik polinöropati olan grupta 138(%69,0) hastada, Tip 2 DM mevcut fakat polinöropati olmayan grupta ise 139(%69,5) hasta hiperlipidemi (HL) mevcut bulunmuştur. Her iki grup HL varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p=1,000$)

Tablo 9: Her İki Grubun HL Oranı Açısından Karşılaştırılması Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,012 ^a	1	,914		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,00 0		
Likelihood Ratio	,012	1	,914		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	,012	1	,914		
N of Valid Cases	400				

Diyabetik PNP olan grupta 23(%11,5) hastada iskemik inme saptanmıştır.Hastaların 15(%7,5) i anterior, 8(%4) i posterior sistem enfarktına sahiptir.

Polinöropati olmayan grupta ise toplam 15(%7,5) hastada iskemik inme saptanmıştır. 12(%6) hastada anterior sistem, 3(%1,5) hastada ise posterior sistem enfarktı sahiptir.

Her iki grup karşılaştırıldığında tip 2 DM+ diyabetik polinöropati mevcut grupta iskemik inme oranı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,232$)

Tip 2 DM ve diyabetik polinöropati olan grupta 3 hastada iskemik serebrovasküler tanı süresi 5 yıldan kısa 20 hastada ise 5 yıldan uzun saptanmıştır.Tip 2 DM mevcut ve polinöropatisi olmayan grupta ise 6 hastada iskemik serebrovasküler hastalık tanı süresi 5 yıldan kısa, 9 hastada ise 5 yıldan uzun saptanmıştır.

Tablo 10: Her İki Grubun İskemik İnme Oranı Açısından Karşılatırılması Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,861 ^a	1	,173		
Continuity Correction ^b	1,425	1	,233		
Likelihood Ratio	1,874	1	,171		
Fisher's Exact Test				,232	,116
Linear-by-Linear Association	1,856	1	,173		
N of Valid Cases	400				

Tip 2 DM ve diyabetik polinöropati olan grupta otonom tutulum 147(%73,5) hastada saptanmıştır. Tip 2 DM mevcut ve polinöropatisi olmayan grupta ise 67(%33,5) hastada otonom tutulum mevcuttur. Her iki grup karşılaştırıldığında diyabetik polinöropati mevcut grupta otonom nöropati istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır. ($p=0,000$)

Tablo 11: Her İki Grubun Otonom Nöropati İlişkisinin Karşılaştırılması Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	64,315 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	62,717	1	,000		
Likelihood Ratio	66,202	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	64,154	1	,000		
N of Valid Cases	400				

Her iki gruptaki iskemik inme hastaları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında tip 2 DM ve diyabetik polinöropati mevcut grupta toplam 23 iskemik inme hastasında 12(%52,2) hasta kadın, 11(%47,8) hasta erkekti.

Tip 2 DM mevcut ve polinöropati olmayan grupta toplam 15 iskemik inme hastasında 6(%40) hasta kadın, 9(%60) hasta erkekti.

Cinsiyet dağılımı açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,137$)

Tablo 12: Her İki Grupta İskemik İnme Geçiren Hastaların Risk Faktörleri

İnme	Tip 2 DM+PNP+İskemik İnme	Tip 2 DM +İskemik İnme
İskemik İnme	23 hasta (%11,5)	15 hasta (%7,5)
Oral Antidiyabetik	8 hasta (%34,8)	9 hasta (%60)
İnsülin	15 hasta (%65,2)	6 hasta (%40)
Hipertansiyon	19 hasta (%82,6)	12 hasta (%80)
Hiperlipidemi	19 hasta (%82,6)	7 hasta (%46,6)
Otonom Nöropati	22 hasta (%95,6)	2 hasta (%13,3)

Tablo 13: İskemik İnme Saptanan Her İki Grupta Cinsiyet Dağılımı

	Tip 2 DM+PNP+İskemik İnme	Tip 2 DM +İskemik İnme
Kadın	12 hasta (%52,2)	6 hasta (%40)
Erkek	11 hasta (%47,8)	9 hasta (%60)
Toplam	23 hasta (%100)	15 hasta (%100)

Tablo 14: Her iki Grupta İskemik İnme Saptanan Hastalarda Enfarkt Lokalizasyonu

	Tip 2 DM+PNP+İskemik İnme	Tip 2 DM +İskemik İnme
Anterior Sistem	15 hasta (%65,2)	12 hasta (%80)
Posterior Sistem	8 hasta (%34,8)	3 hasta (%20)
Toplam	23 hasta	15 hasta

Tablo 15: Her iki Grupta Enfarkt Lokalizasyonu Açısından İskemik İnme İlişkisinin Karşılaştırılması Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,540 ^a	1	,463		
Continuity Correction ^b	,162	1	,687		
Likelihood Ratio	,542	1	,462		
Fisher's Exact Test				,522	,345
Linear-by-Linear Association	,526	1	,469		
N of Valid Cases	38				

Tip 2 DM ve diyabetik polinöropati mevcut grupta iskemik inme hastalarının hepsinde toplam 23 hastada(%100) diyabet tanı süresi 5 yıl üzerindedir.

Tip 2 DM mevcut ve polinöropati olmayan iskemik inme grubunda ise diyabet tanı süresi 3(%20) hastada 5 yıl altında, 12(%80) hastada ise 5 yıl üzerinde saptanmıştır.

Her iki grup karşılaştırıldığında tip 2 DM tanı süresi ile iskemik inme ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,054$)

Tablo 16: İskemik inme ve Tip 2 DM süresi arasındaki ilişkisi Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,994 ^a	1	,025		
Continuity Correction ^b	2,622	1	,105		
Likelihood Ratio	5,978	1	,014		
Fisher's Exact Test				,054	,054
Linear-by-Linear Association	4,863	1	,027		
N of Valid Cases	38				

İskemik inme geçiren her iki grup ilaç kullanımı açısından karşılaştırıldığında tip 2 DM ve diyabetik polinöropati mevcut grupta 15 hasta (%65,2) insülin, 8 hasta (%34,8) oral antidiyabetik kullanmaktadır.

Tip 2 DM mevcut ve polinöropati olmayan grupta ise 6(%40) hasta insülin, 9(%60) hasta oral antidiyabetik kullanmaktadır.

Her iki grup ilaç kullanımı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında ilaç kullanımı ve iskemik inme ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p=0,185$)

Tablo 17: Her İki Grupta İskemik İnme ve İlaç İlişkisi (OAD ve İnsülin) Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,335 ^a	1	,126		
Continuity Correction ^b	1,427	1	,232		
Likelihood Ratio	2,347	1	,126		
Fisher's Exact Test				,185	,116
Linear-by-Linear Association	2,274	1	,132		
N of Valid Cases	38				

Tip 2 DM ve diyabetik polinöropati mevcut iskemik serebrovasküler hastalık grubunda 19 hastada , tip 2 DM mevcut ve polinöropati olmayan iskemik serebrovasküler hastalık grubunda ise 12 hastada hipertansiyon (HT) mevcuttur.

Her iki grup iskemik inme ve HT varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=1,000$)

Tablo 18: Her İki Grupta İskemik İnme ve HT İlişkisi Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,041 ^a	1	,839		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,041	1	,840		
Fisher's Exact Test				1,000	,581
Linear-by-Linear Association	,040	1	,841		
N of Valid Cases	38				

Tip 2 DM ve diyabetik polinöropati mevcut iskemik serebrovasküler hastalık grubunda 19 hastada , tip 2 DM mevcut ve polinöropati olmayan iskemik serebrovasküler hastalık grubunda ise 7 hastada HL mevcuttur.

Her iki grup iskemik inme ve HL varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p=0,033$)

Tablo 19: Her İki Grupta İskemik İnme ve HL İlişkisi Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,428 ^a	1	,020		
Continuity Correction ^b	3,892	1	,049		
Likelihood Ratio	5,416	1	,020		
Fisher's Exact Test				,033	,025
Linear-by-Linear Association	5,285	1	,022		
N of Valid Cases	38				

Otonom nöropati açısından her iki grup değerlendirildiğinde ise iskemik inme geçiren ve PNP saptanan 22 hastada ,PNP saptanmayan 2 hastada otonom tutulum mevcuttur.

Her iki grup iskemik inme ve otonom nöropati açısından değerlendirildiğinde polinöropati olan grupta otonom tutulum daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. İskemik inme ve otonom nöropati ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,000$)

Tablo 20: Her İki Grupta İskemik İnme ve Otonom Nöropati İlişkisi Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	26,440 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	23,021	1	,000		
Likelihood Ratio	30,009	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	25,744	1	,000		
N of Valid Cases	38				

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarında tip 2 DM mevcut ve diyabetik polinöropati olan hastalarla , tip 2 DM mevcut ve polinöropati olmayan hastalar arasında iskemik serebrovasküler hastalık geçirme ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Fakat bu çalışmanın sonuçları otonomik nöropatinin iskemik serebrovasküler hastalıkla ilişkili olduğunu ancak diyabetik polinöropatide motor ve duysal tutulumun iskemik serebrovasküler hastalıkla ilişkisi olmadığını göstermektedir.

İskemik serebrovasküler hastalıklar ile diyabet ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada iskemik inme hastalarının %33'ünde diyabet bulunduğu saptanmıştır. Ancak bu tahminler farklı çalışmalarda büyük farklılıklar göstermektedir (63). Yapılan başka epidemiyolojik çalışmalarda ise , tip 2 diyabetin, özellikle serebral enfarktüs olmak üzere iskemik serebrovasküler hastalık riskini iki ila beş kat arttırabileceği gösterilmiştir (64). İnme riskini arttıran ana patolojik değişiklik aterosklerozdur(65) .

Bir çalışmada Tip 2 DM varlığının daha yüksek Hb A_{1c} seviyeleri ile büyük arter tıkanıklığı ve küçük damar hastalığı dahil iskemik inme riskini arttırdığı bildirilmiştir (32).

Baltimore-Washington Kooperatif Genç İnme Çalışması'nda 18 ila 44 yaş arasındaki genç yetişkinler arasında 296 iskemik inme vakası kaydedilmiştir ve bu analiz yoluyla diyabetin inme risk oranını arttırdığını göstermiştir. Ek olarak 55 yaşından küçük felçli hastalar arasında diabetes mellituslu olanların 10 kattan fazla inme riski taşıdığı bulunmuştur .(66). Bu çalışmanın sonuçları hemoglobin A_{1c} düzeyi ,yaş ve kullanılan antidiyabetik ilaç ilişkisi açısından çelişkilidir. Bizim çalışmamızda da hemoglobin A_{1c} düzeyi, yaş ile iskemik inme arasında ilişki bulunmamıştır.

İnsülin dışı antidiyabetik ilaçların iskemik inme ile ilişkisini araştıran bir çalışmada insülin dışı ilaçların insülin kullanımına göre inme insidansını azaltabileceği ancak bu konuda net bir karar olmadığı sonucuna varılmıştır (67). Bu çalışmada kullanılan antidiyabetik ilaç ile iskemik inme arasında ilişki saptanmamıştır.

Ancak diyabetik polinöropati ile hemoglobin A_{1c} düzeyi ve insülin kullanımı arasında polinöropati riskini arttırdığına dair ilişkili saptanmıştır. Hiperglisemi kontrolünün sağlanamamasının dolayısıyla hemoglobin A_{1c} düzeyinde artış görülmesi ve polinöropatiyi tetiklediği düşünülmüştür. Yine aynı şekilde insülin kullanımı tedavi protokollerinde tip 2 DM tanılı hastalarda kontrol edilemeyen hiperglisemide tedavi olarak verilmekte olup bu tablo da hiperglisemiye bağlı gelişen polinöropati ile ilişkili düşünülmüştür.

Hastalar iskemik inme ilişkisi ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde inme üzerine yapılan bir çalışmada kadınlarda inme riski erkeklere göre daha düşük saptanmıştır. Fakat menapoz ve yaş artışı (>65 yaş) gibi risk faktörlerinin cinsiyet dağılımı açısından inme riski farkını ortadan kaldırdığı bulunmuştur(68). Fakat bizim çalışmamızda cinsiyet ile ilişkisini gösteren bir sonuç bulamadık. Bunun nedeninin kadın hastaların ileri yaş ortalaması ve menapoz varlığı olabileceği düşünülmüştür. İskemik inme geçiren 10 kadın hastada(%83,3) ileri yaş ve ya menapoz öyküsü bulunmaktadır.

Hastalar diyabetik polinöropati ve cinsiyet dağılım ilişkisi açısından değerlendirildiğinde ise bu çalışmada erkek cinsiyet varlığının diyabetik polinöropati riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetik polinöropati ve cinsiyet dağılımı ilişkisi farklılıklar göstermektedir. (69,70).

Hiperlipidemi ve hipertansiyon , iskemik inme için bağımsız risk faktörleri olarak bilinmektedir. Büyük ölçekli kohort çalışmaları da etkili kan basıncı kontrolünün iskemik inme riskini azaltabileceğini göstermiştir (71).Bu çalışmada iskemik inme ile hipertansiyon arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat hiperlipidemi varlığının iskemik inme riskini arttırdığı saptanmıştır. Hiperlipidemisinin hem iskemik inme hem de diyabetik polinöropati ortak patogenezinde rol oynaması nedeniyle predispozan faktör olarak bu ilişkinin anlamlı olduğu düşünülmüştür.

Otonom nöropati hem diyabetik polinöropati hem de iskemik inme ile ilişkili saptanmıştır.

Otonom nöropati ve iskemik inme ilişkisini değerlendirdiğimizde otonom sinir sistemi (ANS) sempatik sinir sistemi (SNS) ve parasempatik sinir sisteminden (PNS) oluşmaktadır. Otonom sinir sistemi (ANS) tarafından düzenlenen vücut,

stresörlerin etkilerini nötralize etmek ve homeostazı yeniden sağlamak amacıyla beyin tarafından algılanan çeşitli stres etkenlerine karşı stres tepkisini başlatır. Fakat yeniden düzenleme talepleri adaptif kapasiteyi aştığında, değişmiş sempatik-vagal denge yanlış tepkilere neden olabilir veya kademeli olarak gecikmiş bir reaktiviteye yol açabilir. Bu sonuç aritmi, miyokard enfarktüsü, dislipidemi ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Bu ikincil stres etkenleri, tekrarlayan iskemik inme insidansını arttırabilmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve hiperglisemi gibi metabolik bozukluklar inme için majör risk faktörleriyken, ANS disfonksiyonu bu risk faktörleriyle ilişkili bulunmuştur.

Diyabet aynı zamanda, esas olarak SNS aktivitesinde göreceli bir artışla açıklanan ANS disfonksiyonu ile de ilişkilidir. Bozulmuş ANS işlevinin neden olduğu enflamatuvar veya stres yanıtları, diyabetin gelişmesinde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynamaktadır . (72).

ANS disfonksiyonu ile iskemik inme arasındaki ilişki oldukça karmaşık ve çift yönlüdür. ANS disfonksiyonu (kronik stresin bir işareti) iskemik inme oluşumunu öngörebilir ve öte yandan iskemik inme, yeni bir stres kaynağı olarak ANS'yi etkileyebilmektedir. İskemik inme, sempatik baskınlıkla karakterize edilen büyük bir stres kaynağıdır ve ilişkili katekolamin dalgalanması, kardiyak otonomik düzensizliğe, miyokardiyal hasara ve dolayısıyla iskemik inmeden sonra artan mortalite ile olası kardiyak disfonksiyona neden olabilir (73).

Bu çalışmada polinöropati mevcut hasta grubunda iskemik inme ile hiperlipidemi arasında ilişki saptanmış olup otonom nöropati zemini gelişmesine katkılı olabileceği düşünülmüştür. Bir diğer düşünülen mekanizma ise otonom nöropati ve iskemik inmenin çift yönlü ilişkilidir ve bu ilişkide hiperlipidemi hem inme için risk faktörü hem de ANS disfonksiyonuna neden olabilmektedir.

Bugüne kadar bildiğimiz kadarıyla otonomik nöropatik tutulumla iskemik serebrovasküler hastalık ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada diyabetik otonom nöropati varlığı azalmış serebrovasküler kan akımı ile ilişkili ve disotonomisi olan diyabetik hastaların serebrovasküler hastalık geliştirme açısından risk altında olduğu bulunmuştur.

Özellikle diyabetik kardiyak otonom nöropatide (CAN) ana mekanizma kontrol edilemeyen diyabet regülasyonu ve hiperglisemidir. Ayrıca diyabetli genç hastalarda yüksek serum trigliserit ve idrar albümin seviyeleri de CAN tablosunda diğer risk faktörleri arasında bulunmuştur (10).

Kardiyak otonom tutulumun serebrovasküler inme ve diyabetik polinöropati üzerine etkisine dair bir çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda kardiyak otonom tutulumun serebrovasküler inme riski ve diyabetik polinöropati riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Patogeneizde bozulmuş kalp atım hızının hem serebral kan akışında hem de serebrovasküler reaktivitede hızlı basınç değişikliklerini indükleyerek otoregülasyonu bozduğu böylece zayıf serebral kan akımı ve artmış inme riski ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Başka bir mekanizma, otonomik disfonksiyonun vasküler tonus üzerindeki etkisine bağlanabilir. Aslında, otonomik disfonksiyon, otonom sinir sistemi aktivitesinin artmasının bir sonucu olarak sıklıkla arteriyel damar duvarında sertlik ile ilişkilidir. Bu durum vasküler direnci artırabilir ve inme riskini daha da artırarak kan basıncını yükseltebilir (74).

Tip 2 DM'li kardiyak otonom nöropati mevcut hastalarda kardiyovasküler hastalık riski üzerine yapılan diğer çalışmalarda da kardiyak otonom nöropatinin artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır(75,76). Çalışmalar iskemik inmenin, aritmi, miyokardiyal hasar ve kalp yetmezliği olarak karakterize edilen serebral-kardiyak sendromu (CCS) indüklediğini güçlü bir şekilde kanıtlanmıştır. Diyabet ve felç arasındaki yakın ve nedensel korelasyon, diyabetin CCS'ye katılımını desteklemektedir (77). Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde diyabetin makrovasküler komplikasyonları olan kardiyak ve serebrovasküler komplikasyonların ortak mekanizmaya dayandığı sonucu çıkarılmıştır.

Tüm bu etkenler göz önüne alındığında otonom nöropati varlığının iskemik inme ile ilişkisinin hiperglisemi ve hiperlipidemeyi bağlı aterosklerotik mekanizma temelinde geliştiği düşünülmüştür.

Diyabetik polinöropati ve iskemik inme ilişkisine dair literatür verileri de sınırlı sayıdadır.

Diabetik polinöropati ve serebrovasküler hastalık birlikteliği üzerine İspanya'da yapılan bir çalışmada diyabetik nöropatiyi açıklamak için poliol yolu

teorisi, mikrovasküler teori ve glikosilasyon son ürün teorisi olmak üzere üç ana patogenetik teori geliştirilmiştir. Bu yollarla diyabetik periferik nöropati gelişiminde, büyük damarlardaki periferik vasküler bozukluğun rol oynamadığı ancak küçük damar hastalığının rol oynadığı saptanmıştır (78).

Patogeneizde yer aldığı düşünülen bu üç teoriyi değerlendirdiğimizde ilk teori glikosilasyon son ürünleri teorisidir.

Son yıllarda dikkat çekilen glikosilasyon son ürünlerinin reseptör aracılı olarak diyabetik hiperglisemiye neden olduğu gösterilmiştir. Enzimatik olmayan glikasyon ile vücutta ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) hipergliseminin ortak bir kaynağı olduğu kabul edilmektedir. Bu ürünlerin merkezi sinir sisteminde hem fizyolojik (destekleyici) hem de patofizyolojik (hastalık yapıcı) etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojik olarak enflamatuar ve oksidatif stres yollarını aktive eden çoklu, proinflamatuar ve prooksidatif stres ligandlarına bağlanması yoluyla bir transdüksiyon reseptörü rolünden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu da hücre sel işlev bozukluğuna ve hücre ölümüyle sonuçlanan dejenerasyona yol açar (79) . Bu etkinin diyabetik polinöropati ile diyabete bağlı serebrovasküler hastalık patogeneizinde ortak mekanizmaya sahip olduğu düşünülmüştür .

Diyabetik polinöropati ve serebrovasküler dolaşım ilişkisi üzerine yapılan bir diğer çalışma insüline bağımlı olmayan hastalarda diyabetik polinöropati ve bozulmuş serebrovasküler akım üzerine olan mikrovasküler teori çalışmasıdır. Bu çalışmada diyabetik polinöropatinin serebral arterioler tonusun nöronal impulslardan etkilenmesi nedeniyle serebrovasküler mikrovasküler hasar şiddeti ile polinöropatinin korele olabileceği düşünülmüş ve serebrovasküler bozulmuş kan akımı ile nöropatinin şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonuçları diyabetik deneklerde periferik vasküler reaktivite ile sinir iletim hızı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak periferik damarlarda, nöropatinin şiddeti ile serebrovasküler kan akımı bozulması arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (13). Bu bulgu bizim çalışmamız açısından destekleyicidir.

Bir diğer teori olan poliol yolu teorisi ise polinöropatide ana mekanizma olan kronik hiperglisemi poliol yolu ile çoklu kollateral glikoz kullanan yolları aktive

edebilir. Bu mekanizmaların, diyabetik polinöropatinin başlangıcını ve ilerlemesini bireysel veya sinerjistik olarak tetiklediği varsayılmaktadır.

Poliol yolunda glikoz, hız sınırlayıcı bir enzim olan aldoz redüktaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonda sorbitole metabolize edilir .

Nikotinamid adenin difosfat (NADPH) aynı anda NADP +'ye dönüştürülür. Aldoz redüktazın aktivasyonu NADPH'yi tüketerek oksidatif strese karşı savunma yeteneğinin azalmasına neden olur.

Aldoz redüktaz inhibitörlerinin Japonya'da diyabetik polinöropati için terapötik bir ajan olarak kullanılması ve klinik olarak onaylanmış tek bileşik olması bu mekanizmanın diyabetik polinöropati üzerindeki etkisini desteklemektedir (80).

Birkaç prelinik çalışma, polioliol yolunun vasküler komplikasyonlar üzerindeki rolünü göstermiştir. Bu prelinik çalışmalar insanlarda aortik düz kas hücrelerinin uyarılmasının, aldolaz redüktaz enziminin seviyelerini yükselttiğini ve bunun da aterosklerozun ilerlemesinde kritik bir faktör olan vasküler düz kas hücrelerinin büyümesini hızlandırdığını göstermiştir (81). Bu teorisinin aterosklerotik ortak mekanizma ile serebrovasküler komplikasyona da yol açabileceği düşünülmüştür.

Literatürdeki bazı çalışmalar diyabetik polinöropatinin iskemik inme ile ortak mekanizmalara dayandığını gösterebilir. Bu çalışmada diyabetik polinöropati ve iskemik inme arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat vurguladığımız gibi bahsedilen çalışmalarda detaylı şekilde anlatılan yollarla bu iki komplikasyonun ortak bir mekanizmaya sahip olabileceğine dair bulgular mevcuttur.

Bu çalışmada otonomik nöropati ile iskemik serebrovasküler hastalık arasında ilişki saptanmıştır.

Mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik polinöropatinin iskemik serebrovasküler hastalık açısından artı bir risk faktörü olmadığı ancak otonom nöropati ve diyabetik polinöropati birlikteliğinin iskemik inme ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu ile diyabetik polinöropatide

motor ve duysal tutulumun iskemik serebrovasküler hastalıkla ilişkisi olmadığı fakat otonomik nöropati ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak tüm çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde otonomik tutulum hiperlipidemi ve hiperglisemi tablosu geliştirerek kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara neden olabilmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Tek merkezli olması

Otonom tutulum bulgularının değerlendirilmesinde EMG bulgularının dahil edilmemesi

Hasta sayısının az olması

Çalışmanın Avantajları:

Verilerin tek kişi tarafından toplanmış olması ve tüm muayene bulguları, klinik ve elektrofizyolojik testlerin tanısının aynı kişi tarafından konmuş olması

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmanın sonuçlarında tip 2 diyabete bağlı polinöropatide iskemik serebrovasküler hastalık prevalansı %11,5 saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları diyabetik polinöropatide motor ve duysal tutulumun iskemik serebrovasküler hastalıkla ilişkisi olmadığını fakat otonomik nöropati ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Diyabetik polinöropati iskemik inme açısından arttırıcı bir risk faktörü olarak görülmemiştir. Bu çalışma otonomik sinir sisteminin iskemik serebrovasküler hastalık ile ilişkisini göstermektedir. Bugüne kadar yapılan ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bundan sonraki dönemde otonom sinir sistemi ve iskemik serebrovasküler hastalık ilişkisi üzerine yapılacak daha ayrıntılı çalışmalar bize ışık tutacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2013;36(Supplement_1):S67–74.
2. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(7):377–90.
3. Arnold M, Gill D, Katan M. A good start to shed more light on the relationship between glycemic traits, diabetes mellitus, and cerebrovascular disease. *Neurology* [Internet]. 2021;96(13):602–3.
4. Liu X, Li Z, Zhang J, Guo M, Lu F, Xu X, et al. The association between ozone and ischemic stroke morbidity among patients with type 2 diabetes in Beijing, China. *Sci Total Environ* [Internet]. 2022;818(151733):151733.
5. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, et al. Interleukins and ischemic stroke. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:828447.
6. Krinock MJ, Singhal NS. Diabetes, stroke, and neuroresilience: looking beyond hyperglycemia. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2021;1495(1):78–98.
7. Poitras TM, Munchrath E, Zochodne DW. Neurobiological opportunities in diabetic polyneuropathy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2021;18(4):2303–23.
8. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(7):400–20.
9. Agochukwu-Mmonu N, Pop-Busui R, Wessells H, Sarma AV. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton Neurosci* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 10];229(102736):102736.
10. Lin YK, Gao B, Liu L, Ang L, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R, et al. The prevalence of diabetic microvascular complications in China and the USA. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2021;21(6):16.
11. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2003;26(5):1553–79.
12. Tan JK, Salim NNM, Lim GH, Chia SY, Thumboo J, Bee YM. Trends in diabetes-related complications in Singapore, 2013-2020: A registry-based study. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(10):e0275920.
13. Hidasi E, Káplár M, Diószeghy P, Bereczki D, Csiba L, Limburg M, et al. No correlation between impairment of cerebrovascular reserve capacity and electrophysiologically assessed severity of neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2002;16(3):228–34.
14. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* [Internet]. 2004;27(5):1047–53.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2011;34 Suppl 1(Supplement_1):S62-9.

16. Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *Am Fam Physician*. 1998;58(6):1355–62, 1369–70.
17. Kerner W, Brückel J, German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2014;122(7):384–6.
18. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* [Internet]. 2016;37(3):278–316.
19. Grimaud D, Levraut J. Acute postoperative metabolic complications of diabetes. *Minerva Anesthesiol*. 2001;67(4):263–70.
20. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* [Internet]. 2013;93(1):137–88.
21. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2019;62(4):211–7.
22. Banerjee A, Pandurangan K, Joe A, Sachidanandam R, Sen P. Comparison of broadband and monochromatic photopic negative response in eyes of patients with diabetes with no diabetic retinopathy and different stages of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021;69(11):3241–8.
23. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2003;27(2):283–90.
24. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* [Internet]. 2017;2017:8637138.
25. Samsu N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021;2021:1497449.
26. Börü UT, Alp R, Sargin H, Koçer A, Sargin M, Lüleci A, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocr J* [Internet]. 2004;51(6):563–7.
27. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic neuropathy. *Semin Neurol* [Internet]. 2019;39(5):560–9.
28. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016;17(6):917.
29. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019;5(1):41.
30. Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc J* [Internet]. 2018;14(4):251–6.
31. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(7).
32. Georgakis MK, Harshfield EL, Malik R, Franceschini N, Langenberg C, Wareham NJ, et al. Diabetes mellitus, glycemic traits, and cerebrovascular

- disease: A Mendelian randomization study: A Mendelian randomization study. *Neurology* [Internet]. 2021;96(13):e1732–42.
33. Hatzitolios AI, Didangelos TP, Zantidis AT, Tziomalos K, Giannakoulas GA, Karamitsos DT. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? *J Diabetes Complications* [Internet]. 2009;23(4):283–96.
 34. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR. Sugar and stroke: cerebrovascular disease and blood glucose control: Cerebrovascular disease and blood glucose control. *Cardiovasc Ther* [Internet]. 2011;29(6):e31–42.
 35. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res* [Internet]. 2017;120(3):449–71.
 36. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke* [Internet]. 2009;40(2):394–9.
 37. Rothrock JF, Diener H-C. Headache secondary to cerebrovascular disease. *Cephalalgia* [Internet]. 2021;41(4):479–92.
 38. Montaña A, Hanley DF, Hemphill JC 3rd. Hemorrhagic stroke. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2021;176:229–48.
 39. Veltkamp R, Purrucker J. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017;17(10):80.
 40. Brouwers HB, Biffi A, Ayres AM, Schwab K, Cortellini L, Romero JM, et al. Apolipoprotein E genotype predicts hematoma expansion in lobar intracerebral hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2012;43(6):1490–5.
 41. Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke. *Crit Care Med* [Internet]. 2020;48(11):1654–63.
 42. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2009;27(5):493–501.
 43. Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: A review: A review. *JAMA* [Internet]. 2021;325(11):1088–98.
 44. Katan M, Luft A. Global burden of stroke. *Semin Neurol* [Internet]. 2018;38(2):208–11.
 45. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol* [Internet]. 2021;335(113518):113518.
 46. Walter K. What is acute ischemic stroke? *JAMA* [Internet]. 2022;327(9):885.
 47. Ospel JM, Holodinsky JK, Goyal M. Management of acute ischemic stroke due to large-vessel occlusion: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;75(15):1832–43.
 48. Ghelani DP, Kim HA, Zhang SR, Drummond GR, Sobey CG, De Silva TM. Ischemic stroke and infection: A brief update on mechanisms and potential therapies. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2021;193(114768):114768.

49. Staessens S, François O, Brinjikji W, Doyle KM, Vanacker P, Andersson T, et al. Studying stroke thrombus composition after thrombectomy: What can we learn? *Stroke* [Internet]. 2021;52(11):3718–27.
50. Kapil N, Datta YH, Alakbarova N, Bershad E, Selim M, Liebeskind DS, et al. Antiplatelet and anticoagulant therapies for prevention of ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2017;23(4):301–18.
51. Ünal E, Akan O, Üçler S. Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar [Internet].
52. Uludüz D, Duman T, Üniversitesi İ, Tıp C, Nöroloji F, Dalı A, et al. DERLEME REVIEW İNMEDE BİRİNCİL VE İKİNCİL KORUNMA: DİABETES MELLİTUS OLGULARINA YAKLAŞIM [Internet].
53. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovasküler Hastalık ile HBA1C Seviyeleri Arasındaki Korelasyon The Correlation between Cerebrovascular Disease and HBA1C Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2014.
54. Preston DC, Bellen S. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical Electrophysiologic Correlations. *McGill Journal of Medicine : MJM*. 2006;9(2).
55. Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, Rodrigues LF Jr. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J Diabetes* [Internet]. 2021;12(6):855–67.
56. Marathe CS, Jones KL, Wu T, Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes. *Auton Neurosci* [Internet]. 2020;229:102718.
57. Xu Y, Zhang Y, Yang Y, Liu L, Chen Y, Liu X. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in type 2 diabetic men: a population-based cross-sectional study in Chinese men. *Int J Impot Res* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 10];31(1):9–14.
58. Siao P, Kaku M. A clinician's approach to peripheral neuropathy. *Semin Neurol* [Internet]. 2019;39(5):519–30.
59. Preston DC, Electromyography N. Clinical-Electrophysiologic Correlations: Third Edition. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations: Third Edition*. 2012;1–643.
60. Tavee J. Nerve conduction studies: Basic concepts. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2019;160:217–24.
61. Bilgic B. ekitap [Internet]. Itfnoroloji.org. [cited 2023 Feb 10].
62. Palma J-A, Kaufmann H. Management of orthostatic hypotension. *Continuum (Minneap Minn)* [Internet]. 2020;26(1):154–77.
63. Bloomgarden Z, Chilton R. Diabetes and stroke: An important complication. *J Diabetes* [Internet]. 2021;13(3):184–90.
64. Yang R, Pedersen NL, Bao C, Xu W, Xu H, Song R, et al. Type 2 diabetes in midlife and risk of cerebrovascular disease in late life: a prospective nested case-control study in a nationwide Swedish twin cohort. *Diabetologia* [Internet]. 2019;62(8):1403–11.

65. Zhang X-M, Tao Y-H, Zhou X-L, Shang X-L, Gong X-B, Liu Y-C, et al. The role of carbonic anhydrase III and autophagy in type 2 diabetes with cardio-cerebrovascular disease. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2021;36(8):2329–41.
66. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and ischemic stroke: An old and new relationship an overview of the close interaction between these diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 10];23(4):2397.
67. Lim S, Oh TJ, Dawson J, Sattar N. Diabetes drugs and stroke risk: Intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020;22(1):6–15.
68. Egido J-A, Alonso de Leciñana M. Peculiarities of stroke risk in women. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2007;24 Suppl 1(Suppl. 1):76–83.
69. Alshammari NA, Alodhayani AA, Joy SS, Isnani A, Mujammami M, Alfadda AA, et al. Evaluation of risk factors for diabetic peripheral neuropathy among Saudi type 2 diabetic patients with longer duration of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2022;15:3007–14.
70. Bansal D, Gudala K, Muthyala H, Esam HP, Nayakallu R, Bhansali A. Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2014;5(6):714–21.
71. Wang C, Du Z, Ye N, Shi C, Liu S, Geng D, et al. Hyperlipidemia and hypertension have synergistic interaction on ischemic stroke: insights from a general population survey in China. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022;22(1):47.
72. Zhao M, Guan L, Wang Y. The association of autonomic nervous system function with ischemic stroke, and treatment strategies. *Front Neurol* [Internet]. 2019;10:1411.
73. Guan L, Collet J-P, Mazowita G, Claydon VE. Autonomic nervous system and stress to predict secondary ischemic events after transient ischemic attack or minor stroke: Possible implications of heart rate variability. *Front Neurol* [Internet]. 2018;9.
74. Kaze AD, Yuyun MF, Fonarow GC, Echouffo-Tcheugui JB. Cardiac autonomic dysfunction and risk of incident stroke among adults with type 2 diabetes. *Eur Stroke J* [Internet]. 2022;239698732211271.
75. Yun J-S, Park Y-M, Cha S-A, Ahn Y-B, Ko S-H. Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018;17(1).
76. Lai Y-R, Huang C-C, Chang H-W, Chiu W-C, Tsai N-W, Cheng B-C, et al. Severity of cardiovascular autonomic neuropathy is a predictor associated with major adverse cardiovascular events in adults with type 2 diabetes mellitus: A 6-year follow-up study. *Can J Diabetes* [Internet]. 2021;45(2):155–61.

77. Lin H-B, Li F-X, Zhang J-Y, You Z-J, Xu S-Y, Liang W-B, et al. Cerebral-cardiac syndrome and diabetes: Cardiac damage after ischemic stroke in diabetic state. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:737170.
78. Otero-Siliceo E, Ruano-Calderón LA. Diabetic neuropathy: vascular disease? *Rev Neurol*. 2003;37(7):658–61.
79. Juranek J, Mukherjee K, Kordas B, Załęcki M, Korytko A, Zglejc-Waszak K, et al. Role of RAGE in the pathogenesis of neurological disorders. *Neurosci Bull* [Internet]. 2022;38(10):1248–62.
80. Mizukami H, Osonoi S. Collateral Glucose-Utilizing Pathways in Diabetic Polyneuropathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):1–13.
81. Paul S, Ali A, Katare R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus - A comprehensive review. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2020;34(8):107613.

