



TC

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKS İLE TİP 2 DİYABET REGÜLASYONU VE
DİYABETİN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Derya COŞKUNER SEBİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEMMUZ-2024

BOLU



TC

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKS İLE TİP 2 DİYABET REGÜLASYONU VE
DİYABETİN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Derya COŞKUNER SEBİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

TEMMUZ 2024

BOLU

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin 03/07/2024 tarihinde intihal.net adlı intihal tespit programından belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 18 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/214 sayısı ile etik kurul izin belgesi alınmıştır.

Derya COŞKUNER SEBİT

TEZ ONAY

Dr. Derya COŞKUNER SEBİT tarafından hazırlanan “**Prognostik nütrisyonel indeks ile tip 2 diyabet regülasyonu ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri  yeleri

İmza

Danışman

Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOğLU DUMAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

 ye

Prof. Dr. Hikmet TEKÇE
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

 ye

Prof. Dr. Nadire K   K ZTAř
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbı Onkoloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilgi, alakası, bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, örnek aldığım ve tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen, anabilim dalı öğretim üyemiz ve tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN'a;

Asistanlık süresince emek ve öğretileri ile eğitimime katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ, Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Dr. Öğretim Üyesi Murat TAŞÇI'ya;

Birlikte çalıştığımız tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan desteğini hiçbir gün esirgemeyen, benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan başta sevgili annem Hülya COŞKUNER ve babam Orhan COŞKUNER'e ve kardeşlerim Merve, Zeynep, Emre COŞKUNER'e;

Bu zorlu süreçte beni yalnız bırakmayan, sevgisi ve desteği ile her daim yanımda olan ve beni destekleyen canım eşim, yol arkadaşım Op. Dr. Tuğberk SEBİT'e; yoğun çalışma temposu nedeniyle kendisiyle geçireceğim zamanlardan çaldığım biricik oğlum, hayatıma anlam katan, mutluluk kaynağım Deniz'ime;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı, en içten teşekkürlerimi sunarım...

Derya COŞKUNER SEBİT

Temmuz-2024

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
TEZ ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus	2
2.1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Tanımı.....	2
2.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	4
2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi.....	6
2.1.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisinde İlaç Dışı Yaklaşımlar	7
2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta Medikal Tedaviler	10
2.1.4.2.1. Oral Antidiyabetikler	10
2.1.4.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusta İnsülin Tedavisi	16
2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusta Tedavi Hedefleri	18
2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	19
2.1.6.1. Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları	19
2.1.6.2. Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları	22
2.2. İnflamasyon	28
2.2.1. İnflamasyonun Tanımı.....	28
2.2.2. İnflamasyonu Değerlendirmede Kullanılan Parametreler	29
2.2.2.1 Hemogram Parametreleri	29
2.2.2.2. Hemogramdan Türetilmiş Olan Parametreler; Nötrofil -Lenfosit (NLR), Platelet-Lenfosit (PLR), Monosit-Lenfosit (MLR) Oranları.....	35
2.2.2.3. Akut Faz Reaktanları	37
2.3 Prognostik Nutrisyonel İndeks	42

2.4. T2DM ile PNI ve İnflamasyon İlişkisi	43
GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1 Çalışma Dizaynı	45
3.2 İstatistiksel Analizi	46
BULGULAR	47
4.1 Çalışma gruplarının tanımlayıcı verileri.....	47
4.2 Çalışma gruplarının parametrik dağılım gösteren laboratuvar verileri	48
4.3. Çalışmaya katılanların non-parametrik laboratuvar verileri.....	50
4.4 Çalışma verilerinin PNI ile Pearson Korelasyon Analizi	53
4.5 PNI ile T2DM İlişkisinin ROC Analizi	54
4.6 PNI Regresyon Analizi	55
4.7 T2DM grubunda diyabet regülasyonuna göre diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının PNI ile ilişkisi	56
TARTIŞMA	57
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR.....	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Maksimum Kalp Hızının Yüzdesine Göre Egzersizin Şiddeti	9
Tablo 2. Bazal İnsülinlerin Farmakolojik Özellikleri.....	17
Tablo 3. Bolus İnsülinler ve Bolus İnsülinlerin Etki Süreleri.	17
Tablo 4. Hemogramda Sıklıkla Kullanılan Parametreler.	29
Tablo 5: T2DM tanılı Grubun ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Cinsiyet Verileri	47
Tablo 6: Çalışma katılanların yaş dağılımı	47
Tablo 7: DM tanılı grubun ve Sağlıklı kontrol grubunun Kan Basıncı Verileri.....	48
Tablo 8: DM tanılı grubun ve Sağlıklı kontrol grubunun Laboratuvar Verileri	50
Tablo 9: Çalışmaya katılanların non-parametrik laboratuvar verileri	52
Tablo 10: PNI düzeyinin klinik ve biyokimyasal veriler ile ikili korelasyonu	53
Tablo 11: PNI Regresyon Analizi.....	55
Tablo 12: T2DM grubunda diyabet regülasyonuna göre diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının PNI ile ilişkisi.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: PNI'nın DM tanılı hastalarda ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi54



KISALTMALAR

AACE : American Association of Clinical Endocrinologists	GLP-1 : Glukagon likepeptid 1
ABI : Ayak Bileği – Kol İndeksi	GMP : Granülosit-monosit myleoid progenitör
ACEi : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	HbA1c : Glikolize hemoglobin
ADA : Amerikan Diyabet Derneği	Hbg : Hemoglobin
ALF : İleri Karaciğer Yetmezliği	HCC : Hepatosellüler Karsinom
ALT : Alanin Aminotransferaz	HCT : Hematokrit
APG : Açlık Plazma Glikozu	HDL : High Density Lipoprotein
ARB : Anjiotensin Reseptör Blokerleri	HHS : Hiperosmolar Hiperglisemi Sendromu
AST : Aspartat Aminotransferaz	IDDM : İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus
BAG : Bozulmuş Açık Glikozu	KBH : Kardiyovasküler Hastalıklar
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı	KAH : Koroner Arter Hastalığı
CAR : CRP Albümin Oranı	KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
CRP : C-reaktif protein	KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri
DDP4-i : Dipeptidilpeptidaz 4 inhibitörleri	KVH : Kardiyovasküler Hastalıklar
DKA : Diyabetik Ketoasidoz	LDL : Low density lipoprotein
DNöP : Diyabetik Nöropati	LMPP : Lenfoid ile hazırlanmış multipotent progenitor
DNP : Diyabetik Nefropati	LPL : Lipoprotein lipaz
DRP : Diyabetik Retinopati	MCV : Ortalama Eritrosit Hacmi
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü	MNCV : Motor Sinir İletim Hızı
EMA : Avrupa İlaç Grubu	MLR : Monosit- Lenfosit Oranı
EASD : European Association for the Study of Diabetes	MPV : Ortalama Trombosit Hacmi
ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı	NIDDM : İnsülin Bağımlı olmayan Diabetes Mellitus
ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı	NLR : Nötrofil /lenfosit Oranı
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi	NYKA : New York Kalp Derneği
GIP : Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid	OAD : Oral Antidiyabetik İlaçlar

OGTT : Oral Glikoz Tolerans testi
PAH : Periferik Arter Hastalığı
PCT : Plateletkrit
PCOS : Polikistik Over Sendromu
PDW : Trombosit Dağılım Aralığı
PG : Plazma Glukozu
PLR : Platelet /Lenfosit Oranı
PLT : Platelet
PNI : Prognostik Nutrisyonel
İndeks
PPAR- γ : Peroksizom proliferator-
aktive reseptör- γ
RDW : Retikülosit Dağılım Aralığı
S-AA : Serum Amiloid A
SGLT2-I : Sodyum Glikoz Transporter
Inhibitörleri

SII : Sistemik İmmun-İnflamatuvar
İndex
SNCV : Duyusal Sinir İletim Hızı
SU : Sülfonilüreler
TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve
Metabolizma Derneği
TG : Trigliserit
TİTCK : Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz
Kurumu
TC : Total Kolesterol
TZD : Tiazolidindionlar
VKİ : Vücut Kitle Endeksi
WBC : Lökosit
VKİ : Vücut Kitle Endeksi
WBC : Lökosit

ÖZET
PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKS İLE TİP 2 DİYABET
REGÜLASYONU VE DİYABETİN MİKROVASKÜLER
KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. DERYA COŞKUNER SEBİT
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN)
BOLU, TEMMUZ - 2024
(XI + 83)

Amaç: Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), tüm dünyada sıklığı giderek artan ve küresel bir sorun haline gelen düşük dereceli kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Çalışmamızda hem beslenme hem de inflamasyonu değerlendiren güncel bir biyobelirteç olan prognostik nütrisyonel index (PNI) in tip 2 DM hastalarında diyabetik regülasyona ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarına olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza kliniğimize Temmuz 2023 ile Mart 2024 arasında çalışmaya katılmayı kabul eden 18-75 yaş arasındaki T2DM tanılı hastalar ve kontrol grubu olarak da sağlıklı kontroller dâhil edilmiştir. Katılımcıların demografik özellikleri, diyabetik mikrovasküler komplikasyon varlığı ve laboratuvar verileri kaydedildi. PNI değeri, $[10 \times \text{albümin}(\text{gr/dl})] + [0,005 \times \text{toplam lenfosit sayısı}(\text{mm}^3)]$ formülü kullanılarak hesaplandı. Çalışma grubu ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 65'i T2DM ve 64'ü kontrol olmak üzere toplam 129 hasta dahil edilmiştir. T2DM grubundaki hastaların diyabet süreleri ortalama 13 yıl (min-max 1-35) idi. Çalışmaya katılanların 76'sı (58.9) erkek ve 53'ü (%41.1) kadın hasta idi. Çalışmaya katılanların T2DM grubunun yaş ortalaması 60 yıldır (min-max 33-75). Kontrol grubunun yaş ortalaması 52.5 yıldır (20-75). Çalışmamızda laboratuvar verilerinden HbA1c, ürik asit, potasyum, glukoz, CRP, albümin, HDL ile PNI arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. PNI ile CRP, glukoz ve HbA1c arasında negatif korelasyon gözlemlendi. PNI ile albümin arasında pozitif korelasyon saptandı. ROC eğrisi analizine göre PNI 56.6 'nın altındaki değerlerinde %60.9 sensitivite ve %66.2 spesifite ile diyabeti göstermede anlamlı saptanmıştır. Regresyon analizinde PNI'nın her 1 birim azalmasında diyabetes mellitus gelişme riskinde 1.48 kat artış olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde PNI ile T2DM'nin takibinde diyabetik regülasyonu göstermede kullanılabilecek olan bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: tip 2 diyabetes mellitus, prognostik nutrisyonel indeks, inflamasyon, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati

ABSTRACT

THE REGULATION OF TYPE 2 DIABETES WITH THE PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX AND THE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE MICROVASCULAR COMPLICATIONS OF DIABETES

THESIS IN MEDICINE

DERYA COŞKUNER SEBİT, MD

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC.PROF. TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN, MD)

BOLU, JULY 2024

(XI + 83)

Objective: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a low-grade chronic inflammatory systemic disease that is increasingly common worldwide and has become a global problem. In our study, we aimed to evaluate the effect of the prognostic nutritional index (PNI), a current biomarker assessing both nutrition and inflammation, on diabetic regulation and microvascular complications in patients with T2DM.

Materials and Methods: Our study included patients diagnosed with T2DM aged between 18-75 years who agreed to participate between July 2023 and March 2024, as well as healthy controls as the control group. Demographic characteristics, the presence of diabetic microvascular complications, and laboratory data of the participants were recorded. The PNI value was calculated using the formula $[10 \times \text{albumin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{total lymphocyte count (mm}^3\text{)}]$. Clinical and laboratory values of the study group and the control group were compared.

Results: A total of 129 patients, including 65 T2DM patients and 64 controls, were included in our study. The average duration of diabetes in the T2DM group was 13 years (min-max 1-35 years). Of the participants, 76 (58.9%) were male and 53 (41.1%) were female. The mean age of the T2DM group was 60 years (min-max 33-75 years), while the mean age of the control group was 52.5 years (min-max 20-75 years). Significant differences were found between the groups in terms of laboratory values such as HbA1c, uric acid, potassium, glucose, CRP, albumin, HDL, and PNI. A negative correlation was observed between PNI and CRP, glucose, and HbA1c, while a positive correlation was found between PNI and albumin. According to the ROC curve analysis, PNI values below 56.6 were found to be significant in indicating diabetes with 60.9% sensitivity and 66.2% specificity. Regression analysis showed that for every 1 unit decrease in PNI, the risk of developing diabetes mellitus increased by 1.48 times.

Conclusion: Based on the results of our study, we believe that PNI could be used as a parameter to show diabetic regulation in the follow-up of type 2 DM.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, prognostic nutritional index, inflammation, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insan vücudunda insülin eksikliği ya da vücutta insülinin etkisindeki hatalar nedeni ile karbonhidrat döngüsü, protein döngüsü ve yağ döngüsünden, vücudun uygun bir şekilde faydalanamadığı kronik, multisistemik metabolik bir hastalıktır(1). DM'nin, diyabetik retinopati (DRP), diyabetik nöropati (DNöP)ve diyabetik nefropati (DNP) olmak üzere karşımıza çıkan 3 önemli mikrovasküler komplikasyonu bulunmaktadır(2).

Genel kanı olarak, dislipidemi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve aneminin DM'de komplikasyon gelişimi ile ilişkili faktörler olduğunu savunulmaktadır(3). Bu faktörlerin dışında, mevcut veriler yetersiz beslenmenin de diyabetin mikrovasküler komplikasyonları için potansiyel risk faktörü olduğunu göstermiştir(4).

Periferik kanın lenfosit sayısı ve serum albümini ile değerlendirilen prognostik nütrisyonel indeks (PNI), beslenme durumunu, bağışıklık durumunu ve inflamasyon durumunu entegre eden bir biyobelirteçtir. Onodera ve arkadaşları tarafından öne sürülen yöntem kullanılarak hesaplanır: $[10 \times \text{albümin}(\text{gr/dl})] + [0,005 \times \text{mutlak preoperatif lenfosit sayısı} (\text{mm}^3 \text{ başına})]$ (5) . Çok sayıda çalışma, PNI'nın cerrahi onkoloji ortamında kullanımını doğrulamıştır. Örneğin, Mohri ve arkadaşları, düşük bir PNI'nın kolorektal kanser cerrahisini takiben azalan beş yıllık sağkalımıyla ilişkisi olduğunu göstermiştir(6). Çeşitli kanser türlerinde düşük postoperatif mortalite ile PNI'nın ilişkili olduğunu göstermiştir(7–9).

Son yıllarda PNI, kalp yetmezliği ve COVID-19 ve benzeri birçok hastalığın prognozunda yeni bir belirleyici olarak kullanım için önemli bir hale gelmiştir(10). PNI'nın KBH'li yaşlı bireylerde mortalitenin bir belirleyicisi olduğu da bildirilmiştir(11). Çalışmamızda, immüno-nütrisyon durum biyobelirteci olan PNI'nın tip 2 DM hastalarında diyabetik regülasyona ve diyabetin mikrokompplikasyonlarına olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Tanımı

Tip 2 Diyabetes Mellitus (kısaca T2DM) hastalığının, tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır ve küresel bir sorun haline dönüşmektedir(12). Yerküre üzerindeki diyabet olgularının %90-95'ini T2DM tanısı almış olan kişilerden oluşmaktadır(13). Endokrinoloji ve metabolizma hastalıklarından en önemlisi olabilecek olan T2DM; pankreasın beta hücrelerinin fonksiyon yetersizliği sonucu insülin direnci oluşturarak gelişen progresif insülinin sekresyonunda defekt ile beraber olan, kişinin karbonhidrat, lipid ve proteinlerden gerekli yararı sağlayamadığı, hiperglisemiye neden olabilen kronik metabolizma bozukluğu, hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağız kuruluğu, çok ve sık idrara çıkma gereksinimi (poliüri), aşırı su içme ihtiyacı (polidipsi), aşırı yeme isteği (polifaji), bulanık görme, kilo kaybı, ayaklarda ve ellerde yanma, karıncalanma, uyuşma, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, çeşitli bölgelerde mantar enfeksiyonları, yorgunluk, halsizlik, kaşıntı gibi belirtiler T2DM hastalarında gözlenebilmektedir(14,15).T2DM hastalarında en önemli sorun hipergliseminin gelişmesidir. Uzun süredir olan hiperglisemi, zaman ilerledikçe kronik komplikasyonlara neden olmaktadır(16). T2DM hastalığının seyri boyunca akut ve kronik olarak çok çeşitli komplikasyon gelişebilmektedir. Bu gelişen komplikasyonlar da diyabet hastalarının hayat kalitesini de oldukça kötü etkileyebilmektedir. Hastaların, şikâyetleri doğrultusunda klinik ve laboratuvar bulgularının beraber değerlendirilmesi ile T2DM tanısı konulur. Günümüzde geçerli olan DM tanı kriterlerini, 2003 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yayınlamıştır(17). 2008'de ADA tarafından, 2009 yılında da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından HbA1c diyabetes mellitus tanı testlerinden biri olarak kabul edilmiştir. HbA1c ADA tarafından 2010 yılında da diyabetes mellitus tanı kriterlerinden biri olarak eklenmiştir (18–20). Diyabetes mellitus hastalığının tanısını koymak için açlık plazma glukozu (APG), HbA1c, oral glukoz tolerans testinin (OGTT'nin) 2. saat PG, DM'ye ait

semptomların olması ile birlikte kullanılabilen dört kriter mevcuttur. Kriterler aşağıda detaylı gösterilmektedir:

- ❖ Açlık kan glukozu (en az 8 saat aç kalımı sonrası) ≥ 126 mg/dL,
- ❖ OGTT'nin 2. saatte kan glukozu ölçümü (oral 75 gr glukoz sonrası) ≥ 200 mg/dL,
- ❖ Rastgele ölçülmüş olan kan glukozu düzeyi ≥ 200 mg/dL + DM'ye ait semptom varlığı,
- ❖ HbA1c düzeyi ≥ 6.5 (veya ≥ 48 mmol/mol) kriter olarak belirlenmiştir(21).

Genellikle 40 yaş üzerindeki bireylerde T2DM hastalığı ortaya çıktığı gözlenmektedir. Hiçbir belirtisi olmadan T2DM karşımıza gelebilmektedir(18,22). Herhangi bir semptomu olmayan kişilerde DM'yi taramak için kriterler şunlardır:

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m²'den yüksek olan hastalar ve aşağıda belirtilmiş ek risk faktörleri olan kişiler:

- ❖ Fiziksel olarak inaktif olanlar
- ❖ Birinci derece akrabalarında diyabet tanısı olanlar
- ❖ Afrika kökeni olan Amerikalılar, Latin ırk gibi yüksek riski olan etnik kökenler
- ❖ 4 kilogram ve üzeri doğum ağırlığında bebek doğurmuş olanlar ve daha önceden gestasyonel diyabet öyküsü mevcut olanlar
- ❖ Hipertansiyon tanısı almış olan hastalar ($\geq 140/90$ mmHg veya aktif olarak hipertansiyon tedavisi alıyor olanlar),
- ❖ Dislipidemi mevcudiyeti (HDL < 35 mg/dL olan hastalar, trigliserid (TG) > 250 mg/dL) olan hastalar,
- ❖ Vücudunda insülin direncine ait semptomları olanlar,
- ❖ Polikistik Over Sendromu (PCOS) olanlar,
- ❖ Kardiyovasküler hastalığı mevcut olanlar

Bu kriterler mevcut değil ise DM açısından 45 yaşında taramaya başlanması gerekmektedir. Sonuçlar normal saptandığında da 3 yılda bir olacak şekilde tekrar değerlendirilmelidir(23) .

2.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Literatürde 2010 yılında yerküre üzerinde yaşamakta olan 20-79 yaş arasındaki DM'li yetişkin birey sayısı %6.4 sıklıkla 285 milyon kişidir. Çeşitli çalışmalarda 2030 yılında hasta sayısının %7.7 oranla artışıyla, 439 milyon insana ulaşabileceği yönünde kanılar mevcuttur(24). DM tanılı hasta sayısının 2010 yılından 2030 yılına kadar, %20 oranla gelişmiş ülkelerde, %69 oranla da gelişmekte olan ülkelerde artış gözlenmesi beklenmektedir(24). Yer küre üzerindeki her erişkin 11 kişiden 1'i DM tanısı almıştır(25). Gelir düzeyi yüksek ülkelere kıyasla gelir düzeyi düşük olan ve orta olan ülkeler son on yıl değerlendirildiğinde DM prevalansında hızlı bir artış gözlenmiştir(26).

Tüm yerküre genelinde gözlenen ölüm nedenleri arasında DM dördüncü sıradadır. Her yıl DM nedeniyle yer küre üzerinde 3 milyon kişi vefat etmektedir(27). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2017 yılındaki raporunda; tüm yer küre üzerindeki 20-80 yaş aralığındaki 425 milyon DM tanılı bireyin yaşadığı tahmin edilmektedir. Halen tanı almamış 212 milyon diyabetli yetişkin bireyin olduğu belirtilmektedir. 2045 yılında DM tanısı almış yetişkin kişi sayısının yer küre üzerinde 629 milyon kişiye, Türkiye'de ise 11,2 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir(28).

2.1.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

T2DM çok sayıdaki karmaşık patofizyolojik mekanizmanın beraberliği sonucunda gelişmektedir. Yerküre üzerinde görülen en yaygın endokrinolojik metabolik bozukluklardan olan T2DM'nin patofizyolojisinde esas 2 ana faktör rol oynamaktadır: pankreas β -hücreleri tarafından hatalı insülin sekresyonu yapılması ve insüline duyarlı olan dokuların bu hata

nedeniyle insüline uygun şekilde cevap verememesi söz konusudur(29). Farklı dokularda gözlenen insülin direnci, obezitesi ve T2DM'si olan birçok hastanın da dikkat çeken ortak bir özelliğidir. İnsülin direnci, bu dokuların insüline verdiği yanıtta azalma olmasına neden olur. Altta yatmakta olan genetik faktörlerin de T2DM'nin ve insülin direncinin ana belirleyicisi olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (30). Özellikle kas dokusunda, karaciğer dokusunda, yağ dokuda ve santral sinir sisteminde ortaya çıkan gelen insülin direncini çözmek için pankreas, salgıladığı insülin miktarını arttırarak kompensatör bir yöntem olarak hiperinsülinemi geliştirir. İnsülin direncine karşı geliştirilmiş olan bu cevap uzun seneler devamlılığını sürdürerek zamanla hiperinsülinemik bu cevabı devam ettirebilmek için β hücreleri yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak da aşikâr DM tablosu meydana gelebilmektedir.

Aşikâr DM geliştiğinde pankreasın β hücre fonksiyonu ise yaklaşık olarak %80 azalmaktadır. β hücresi fonksiyon ve rezervinin azalmasıyla da T2DM progresif olarak kronik sürece doğru ilerlemektedir (31).

İnsulin direnci gelişimi ve gelişmiş olan insülin direncine de sekonder olarak β hücre disfonksiyonunun gelişimi T2DM'de en önemli ve birincil patofizyolojik prosestir. Ancak, birbirinden farklı olan birçok mekanizma bu duruma eşlik etmektedir. Glukagon seviyelerinde gözlenen artış, inkretinde defekt ve/veya inkretin direnci (GLP-1, glukagon like peptid-1; GIP, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit), böbreklerden glukoz emiliminde gözlenen artış da T2DM'nin gelişiminde gözlenen glukoz intoleransına etkisi olan etkenlerdendir. Bahsedilmiş olan esas patofizyolojik süreçlerle (kas, yağ, karaciğer dokularında gözlenen insülin direnci, santral sinir sisteminde gözlenen insülin direnci, pankreasın β hücre disfonksiyonu, glukagon yüksekliği, inkretin defekti ve renal tübüler emilimde artış olması) “ominous octet” olarak isimlendirilen ve uğursuz sekizli anlamına gelmekte olan bu tabir bize 3 kuralı gösterir:

- ❖ Birden fazla gelişmiş olan patofizyolojik defektleri düzeltmek için kombine tedaviler gerekebilir,
- ❖ Tedavide sadece HbA1c'yi düşürmeye çalışmak değil, gelişmiş olan patolojik anormalliklerin geri dönüştürülmesine de dayanmalıdır ve progresif β -hücresinin yetmezliğini önlemek ya da yavaşlatabilmek için tedaviye mümkün olan en erken sürede başlanmalıdır.
- ❖ T2DM'ye dair geliştirilmiş modern tedaviler, bozulmuş olan bu patofizyolojik süreçlerin kontrol altına alınmasını ve mümkünse tersine çevrilebilmesini amaçlamaktadır(31,32).

2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi

T2DM tedavisindeki ilk amaç, tanı aldıktan sonra mümkün olan en erken sürede metabolik açıdan kontrol altına alınmaya başlanmasıdır. Glisemik kontrol sağlanarak, akut komplikasyonların gelişme ihtimali azaltılır. Hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlara doğru ilerleme riskinin azaltılması sağlanmalıdır. Eşlik etmekte olan hipertansiyon ve obezite benzeri diğer metabolik sıkıntıların önlenmesi amaçlanmalıdır. Bunların sonucu olarak diyabetli bireylerin hayat kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır. T2DM tedavisinin ana unsurları hastaların eğitimi, beslenmesinin düzenlenmesi, egzersiz ve gereğinde medikal tedavidir(33,34).2006'dan beri ADA'nın ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD)'nin düzenlediği raporlarda 'T2DM'de hipergliseminin yönetimi' konsensus raporlarına göre en uygun olan farmakolojik tedaviyi düzenlemek için hasta odaklı yaklaşımları önermektedir(35,36).

Hastaların ek hastalıklarına, açlık kan şekeri düzeylerine ve kullandıkları ilaçların yan etki profillerinin yanı sıra, yararlı olabilecek etkileri (örneğin; kilo verdirme, böbreği koruma özelliği vb.) göz önüne alarak bireye özel şekilde tedavi yönetimi yapılması gerekmektedir. Yaşam tarzı değişikliğinin unutulmaması gereken önemli düzeyde bir tedavi basamağı olduğu

atlanmamalıdır. (37) Farmakolojik ajan seçiminde hastaya en uygun ve hasta odaklı bir yaklaşımın benimsenmesi önemlidir. Dikkat edilmesi gereken diğer hususlar arasında renal ve kardiyovasküler komorbiditeler üzerindeki etkisi, hipoglisemi riski, tedavinin etkinliği, tedavinin maliyeti, kilo üzerindeki etkisi, yan etki profili ve hasta tercihleri yer almaktadır (36).

Özellikle T2DM tanısının başlangıcında, pankreasın insülin salgılama yeteneği daha tamamen bitmemişken olgularda farmakolojik ajan tercihlerinde oral antidiyabetik ilaç (OAD) tedavisi uygulanan ilk tedavi seçeneğidir. Genel olarak OAD grubundaki ilaçlar pankreasın β hücrelerinden insülinin salgılanmasını uyararak, insüline olan duyarlılığı arttırarak ya da bağırsaklardan karbonhidratların emilimini azaltarak etki gösterirler.

Uygulanan tedavilerin etkinliği bireylerin tedaviye uyumuna bağlıdır. Kişinin tıbbi önerilere uyması, tedaviye inanması ve tedaviyi kabul etmesi medikal tedaviye uyum için de oldukça önemlidir. Kişinin kendi tedavisinin sorumluluğunu alması, gerektiğinde tedavisiyle ilgili gerekli eğitimlere katılmasını, kendi tedavisini uygun yöntemle ve tam zamanında yapmasını ve düzenli aralıklarla klinik kontrollerine gitmesini de tedaviye uyumda değerlendirmek gerekir(38).

2.1.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisinde İlaç Dışı Yaklaşımlar

a. Diyabetik Hasta Eğitimi

T2DM tanısı aldıktan sonra hastaların; egzersiz, diyet ve farmakolojik tedavi üçlüsü arasındaki dengeyi iyi kurması gerekmektedir. T2DM tanılı birey kendi hekimi ve diğer sağlık personelleriyle ilişkisini sağlıklı bir şekilde sürdürmeli, hastaneye başvurmasını gerektirebilecek durumların bilincinde olmalıdır. Eğitimin esas amacı evde kendisinin glukoz ölçümünü ve temel değerlendirilebilmesini yapabilmesini sağlamaktır. Türkiye Endokrinoloji

ve Metabolizma Derneği (TEMED)’nin diyabetik hastanın eğitimi ile ilgili önerileri aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

- ❖ Eğitimin temel amacı insülin kullanan diyabetik hastaların evde bireysel olarak kan glukozunu ölçebilmesi ve sonuçlarını yönetebilme becerisi (öz-yönetim) kazanmasıdır.
- ❖ Otoriteler tarafından kabul görmüş standartlara uygun glukoz ölçüm cihazları kullanılmalıdır. Cihazın doğru glukoz ölçümü yaptığını kontrol etmek ve kalibrasyonu için yılda az bir kere ve gerektiğinde, şüphede kalındığında da venöz kandan aynı anda glukoz ölçümü (açlık) yapılması önerilmektedir.
- ❖ Yalnızca OAD ve bazal insulin kullanan T2DM tanısı olan hastalarda, gün içinde en az bir kere ve farklı zamanlarda ev içinde kendi başına glukoz ölçümü yapabilmesidir.
- ❖ OAD ve tıbbi beslenme tedavisi ile takipte olan T2DM tanılı olgularda glisemik kontrol, hastaların bireysel özellikleri ve tedavi şekillerine göre bir hafta içerisinde 3 ya da 4 kez evde bireysel olarak açlık glukoz ölçümü yapılmalıdır(33,34).

b. Diyabetik Hastalarda Egzersiz

Diyabeti olan tüm hastalara, hastanın kişisel özelliklerine uygun, diyabetik komplikasyon gelişmiş ise de komplikasyonlarına göre düzenlenerek planlanmış düzenli fiziksel aktivite gerçekleştirmesi önerilmektedir.(33,34). Son yapılan çalışmalarda diyetin düzenlenmesine ve ilaç tedavilerine ek olarak, egzersiz yapılması diyabetik tedavinin üç ana bileşeninden birini oluşturmaktadır. T2DM’nin semptomlarını ve komplikasyonlarını egzersiz yapmanın önleyebileceği ve hatta progresyonunu yavaşlatabileceğini son yayınlar ileri sürmüştür(39).

Egzersizin şiddetini tayin eden faktör, egzersiz yapabilmek için gereken enerjidir. Bu enerjiyi; joule, MET (metabolik eşdeğer), maksimum oksijen tüketimi (VO₂ max),

maksimum kalp hızı oranı vb. belirteçler ile ifade edebiliriz. Bunların içerisindeki en pratik olanı ise maksimum kalp hızıdır. Bu yüzden de en sık kullanılan değer budur. Maksimum kalp hızı “220-yaş” formülü kullanılarak en kolay şekilde hesaplanır. Bazı riskli diyabetli hastalarda, maksimum kalp hızından farklı olarak da egzersiz stres testi ile hesaplanması önerilebilir. Tablo 1’de Maksimum kalp hızının (220-yaş) yüzdesiyle de egzersiz şiddeti gösterilmiştir(40).

Hafif Şiddet	%30-49
Orta Şiddet	%50-69
Yüksek Şiddet	%70-89
Çok Yüksek Şiddet	%90-99

Tablo 1. Maksimum Kalp Hızının Yüzdesine Göre Egzersizin Şiddeti.

Egzersiz periyotları arasında 48 saatten fazla fark olmaması şartı ile diyabetli hastalara haftalık 150 dakika ve üzerinde, aerobik olacak şekilde orta veya yüksek şiddet ile egzersiz önerilmektedir. Herhangi bir kontrendikasyon mevcut değilse buna ek olarak art arda günlerde olmamak şartıyla bir hafta içerisinde 2 ya da 3 gün direnç egzersizleri yapmaları önerilmektedir.

Egzersizlere ek olarak gün içi fiziksel olarak aktif olunmayan sürelerinin azaltılması da glisemik regülasyon açısından faydalı olmaktadır. Bu yüzden de yarım saat aralıklarla birkaç dakika boyunca süren hafif mobilizasyon önerilir(40).

c. Diyabetes Mellitus Hastalarında Beslenme

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), diyabetes mellitus ve diyabetin olası komplikasyonlarını önlemede ve geciktirmede tıbbi beslenme tedavisinin yerinin önemli olduğunu bildirmektedir. Diyabetes mellitus tanılı olguların glisemik regülasyonunda asıl

önemli unsurlardan birinin de tıbbi beslenme olduğunu belirtmiştir. Tıbbi beslenme tedavisinin ayrıca diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonlarda önleyici ve yavaşlatıcı etkisinin olduğu da bildirilmiştir(41,42). ADA; yaşam tarzı değişikliği ile ilişkili beslenme tavsiyelerinde, gün içerisinde 130 gramdan az olmayacak şekilde glisemik indeksi düşük karbonhidrat içeren gıdaların (içerisinde nişasta olmayan brokoli, ıspanak, kereviz gibi sebzelerle ve havuç ve kinoa gibi rafine olmamış olan sağlıklı karbonhidratlar) ve dirençli nişasta içermekte olan gıdaların tüketimini önermiştir. Diyetteki hem toplam yağ içeren gıdaların hem de doymuş yağ içeren gıdaların azaltılması ile (doymuş yağlı gıdalardan gelmekte olan %7'den az enerji oranı, minimal miktarda trans yağ asidi tüketimi ve bir günde 200 mg'dan daha az kolesterolün tüketimi) gerektiği belirtilmiştir. Bir hafta içinde en az iki öğünde olacak şekilde balık tüketilmesini ve diyet ile beraber alınan posa oranının her 1000 kcal için de yaklaşık olarak 14 gram olması gerektiğini belirtmiştir(43,44) .

2.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Medikal Tedaviler

Diyabetin medikal tedavisinde günümüzde çok sayıda seçenek vardır(45). Ülkemizde bulunmakta olan insülin dışı antihiperglisemik ilaç seçenekleri; biguanidler (metformin), tiazolidindionlar, sekretogoglar (insülin salgılatıcılar), dipeptidil peptidaz-4 enzim inhibitörleri ve glukagon like peptid-1 reseptör agonistleri gibi inkretin bazlı farmakolojik ajanlar, alfa glukozidaz enzim inhibitörleri ve sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitorleri (glifozinler ve glukoretikler) olarak sayılabilir.

2.1.4.2.1. Oral Antidiyabetikler

Oral antidiyabetikler (OAD) ve insülin dışı enjeksiyon formuyla uygulanmakta olan farmakolojik ajanlar gebelikte kullanılmaz. Gebelikte çoğu antihiperglisemik ajanın kullanımı ya kontrendikedir ya da kullanımı açısından elimizde yeterli veri mevcut değildir. Metformin ve sülfonilüre (SU) grubundan bazı antihiperglisemik ilaçların gebelerde kullanımlarına ilişkin çalışmalar yapılıyor olsa da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Türkiye İlaç ve

Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) ve Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından gebelikte kullanım için onay verilmiş -birkaç insulin preparatları haricinde- herhangi bir oral antidiyabetik ilaç mevcut değildir(46).

a. İnsülin Duyarlılığını Artıran Ajanlar

Biguanidler (metformin) ve tiazolidindionlar bu grubun temel üyeleridir. İnsülin direncini azaltarak etki etmektedirler. Biguanidler çoğunlukla karaciğerde, tiazolidindion grubu ilaçlar da büyük oranda yağ doku üzerinden insülin duyarlılığını arttırmaktadırlar.(1)

• Biguanidler (Metformin)

Metformin ve fenformin bu grupta bulunmaktadır. İkisi de sentetik guanidin türevi olmasına karşın laktik asidoza neden olması nedeniyle 1970'lerde fenformin kullanımdan çıkarılmıştır(1). Şu anda grubun tek üyesi olan metformin, T2DM tedavisinde 60 yıldan fazla süredir kullanılmakta olan bir farmakolojik bir ajandır(1).

T2DM tedavisinde metformin ilk tercih edilmekte olan farmakolojik ajandır. Tüm dünyada T2DM tedavisi için tek başına kullanılabildiği gibi, insülin ile beraber veya diğer glikoz düşürücü tedavilerle beraber kombine olarak sık reçete edilmekte olan ilaçtır. DM tedavisinde 1950'lerden beri yaygın olarak kullanılmakta olan bitkisel kökenli bir biguanid türevidir(47). Tolere edilebildiği ve hasta için kontraendike olmadığı sürece de metformine devam edilmelidir; gerekiyorsa insülin dahil diğer tüm tedavi ajanları metformine ek olarak başlanmalıdır(36). Literatürde T2DM hastalarında birincil glukoz düşürücü etkinin genellikle hepatik glukoneogenezin inhibisyonu ile, kas dokusunda ve adiposit dokusunda artmış insülin aracılığı ile glikoz alımı ile gerçekleştirildiğine yönelik çalışmalar mevcuttur(48,49).

Klinik olarak verilmiş metformin konsantrasyonlarında hem in vitro hem de in vivo substratı seçici şekilde hepatik glukoneogenezi inhibe ettiğini ve redoks bağımlı şekilde bir metforminin etki mekanizmasını desteklemektedir (1) . Son senelerde mikrobiyom için de

faydalı olan çok sayıda etkisinin olduğu gözlenmiştir. Uzun yıllardır kullanılıyor olması ve maliyetinin diğer farmakolojik ilaç seçeneklerine göre düşük olması nedeniyle, metformin için günümüzde klinisyenler tarafından iyi bir klinik tecrübe edinilmiştir. Metforminin kilo açısından etkisi yok denecek kadar zayıftır. Ancak hafif kilo kaybı yapabilecek şekilde yararlı olması ve hipoglisemi yapma ihtimalinin düşük olmasıyla da avantaj sağlamaktadır. Ek olarak da KVH (Kardiyovasküler Hastalık) gelişme ihtimalini azalttığı da gösterilmiştir (50). Bu etkilerine ek olarak bağırsaklardan glikoz emilimini de azaltmaktadır.

Metforminin yaygın olarak gözlenen yan etkileri ishal, bulantı, abdominal kramplar vb. gastrointestinal yakınmalarıdır. Metformin kullanan hastaların neredeyse yarısında ortaya çıkmaktadırlar(1). Nadir olarak da ağızda metalik tat bırakması ve kanda B12 vitamini düşüklüğü gözlenebilmektedir(51). Metforminin bilinen ve esas korkulması gereken yan etkisi de laktik asidozdur. Ne yazık ki mortalite oranı da oldukça yüksektir. Bu yüzden de serumdaki kreatininin düzeyi 1.4 mg/dL'den yüksek olan T2DM hastalarında kullanılmaması gerekmektedir. (52).

T2DM hastalığının tedavisinde HbA1c düzeyine göre metformin tek ilaç olarak kullanılabileceği gibi diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerinde de tercih edilebilmektedir. Beraber kombinasyon tedavisinde insülinle, sülfonilürelerle, alfa-glikozidaz inhibitörleriyle, DPP-4 inhibitörleriyle, tiazolidindionlar ile ve sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcılarıyla beraber kullanılabilir(48).

- **Tiazolidindionlar (TZD)**

Bu gruptaki ilaçlar peroksizom proliferator-aktive reseptör- γ (PPAR- γ) 'nın agonistleri olarak görev yapmaktadır. Başta iskelet kas dokusu olmak üzere tüm periferik dokulardaki insülin duyarlılığını arttırarak etki göstermektedirler. Açlık kan glukoz düzeyini düşürücü etkileri mevcuttur. Sıvı retansiyonu ve ödeme sebep olabileceğinden kalp yetmezliği olan

hastalarda kullanılmamalıdır. Ayrıca bu grupta bulunan ilaçlar postmenopozal kadınların ve ileri yaş erkeklerdeki kemikte kırık riskini arttırdığı bildirilmiştir(46,53).

b. İnsülin Salınımını Artıranlar

Bu gruptaki ilaçlar insülinin salgılanmasını arttırarak etki göstermektedirler. Genellikle HbA1c'yi de % 1-1,5 oranında düşürmektedirler. Sülfonilüreler ve glinidler bu gruptadırlar. İkinci kuşak olan sülfonilüreler daha sık tercih edilmekteyken glinidler; sülfonürelere alerjisi olan, düzensiz şekilde yemek yeme alışkanlığı olan hastalarda veya hipoglisemi geçirme riski olan hastalarda çoğunlukla tercih edilmektedir(54). Zayıf ya da normal kilolu, 7 yıldan az diyabet tanı süreli ve hipogliseminin çok risk oluşturmadığı T2DM'li bireylerde insülinin sekresyonunu artıran ilaçlar uygun bir tedavi yöntemidir(55). En yaygın görülmekte olan yan etkileri ise kilo alımı ve hipoglisemidir(54).

c. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

Bu grubun üyeleri akarboz ve miglitol'dür. Ülkemizde yalnız akarboz preparatları bulunmaktadır(46,56). Kompleks yapıdaki karbonhidratların bağırsaktan emilimini geciktirerek etki etmektedirler. Enterositlerde bulunan α -glukozidaz enzimlerinin kompetitif inhibitörleridirler. Tokluk kan şekeri üzerinedir etkileri. Yan etkileri arasında karında gaz ve karın şişkinliği, diyare gibi gastrointestinal sistem yakınmaları mevcuttur. Gebelikte, laktasyon döneminde, emilim kusuru varlığında, inflamatuvar barsak hastalıklarında, kısmi barsak obstrüksiyonunda, kronik ülserde, karaciğer yetmezliğinde, böbrek yetmezliğinde kullanılmaması gerekir(56).

d. DPP-4 Enzim İnhibitörleri

Bu grubun ilaçları DPP-4 enzimini inhibe etmesiyle vücutta bir inkretin hormonu olmakta olan Glukagon Like Peptid-1(GLP-1) düzeylerinin artışına yol açmakta ve insülinin salgılanmasına neden olmaktadır. Etkisinin gerçekleşmesi, glukoz bağımlı olduğundan

hipoglisemiye sebep olmazlar. Vücut ağırlığı üzerinde etkileri yoktur, nötrdür. Başlıca yan etkileri arasında nazofarenjit, baş ağrısı, gastrointestinal yan etkiler, alerjik reaksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonları, akut pankreatit, anjioödem, lenfopeni, eksfoliatif dermatit, öksürük, transaminaz yükseklikleri, periferik ödem, kas güçsüzlükleri, miyalji ve eklemlerde ağrıdır. Akut pankreatit şüphesi varlığında ve kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmez(55). DPP-4 inhibitörleri (linagliptin, vildagliptin, saksagliptin, sitagliptin ve alogliptin gibi "gliptinler") inkretin hormonu olan GLP-1'de bozulma olmasını engellemektedir ve böylece konsantrasyonunu arttırmaktadır(57) .

e. Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri

Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörü ilaçlar (SGLT2-İ), T2DM tanısı olan hastalarda etkisi olan antidiyabetik tedavi seçeneklerinden biridir(58) . Kan basıncı ve vücut ağırlığının üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Bunların yanında iyileştirilmiş glisemik kontrol ile ilişkisi vardır(58). SGLT2 inhibitörleri, glukozun renal reabsorpsiyonunu engelleyerek etki gösterirler ve T2DM hastalığının tedavisinde iyi tolere edilen ve güvenli ajanlardır (59). Literatürdeki çalışmalarda SGLT2 inhibitörlerinin, diğer birçok kan glikozunu düşürücü insülin ve insülin düşürücü seçeneklerden farklı olarak, kalp yetmezliğinin önlenmesinde de güçlü farmakolojik özelliğinin olduğu dikkat çekmiştir(60).

Bu ilaç grubundakilerin yararlı etkileri; hipoglisemi riskinin az olması, 2 ile 3 kg arasında kilo kaybı meydana getirmesi ve ortalama olarak 2 ve 4 mmHg civarında kan basıncında düşüş sağlama, serumda ürik asit düzeyini düşürme ve albuminüriyi azaltma olarak sayılabilir. Kontrendikasyon mevcut değilse SGLT2-İ grubundaki ilaçların aterosklerozis zemininde gelişmiş olan KVH tanısı almış ya da yüksek KVH riski olan hastalarda ve diyabete ikincil gelişmiş böbrek hastalığı ile takipli hastalarda kullanımı öncelikli olarak tercih edilmektedir. SGLT2-İ grubundaki bu ilaçlar NYHA (New York Kalp Derneği)'nın yapmış olduğu sınıflandırmaya göre sınıf II, III ve IV olan kalp

yetersizliklerinde ve ejeksiyon fraksiyonu azalmış olan hastalarda, DM tanısı var olsun ya da olmasın kullanım onayı mevcuttur (61).

Yan etkilerden dehidratasyon, poliüri, hipotansiyon mevcut olmasına karşılık, genitoüriner enfeksiyonlar daha çok dikkat çekmektedir. Özellikle kadın hastalarda genital enfeksiyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Erkek hastalarda nadir olarak fournier gangreni vakaları bildirilmiş vakalar mevcuttur(62). Canagliflozin kullanımı ile kırık riski ve daha yüksek riskte genital enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir(63).

Tip 1 DM tanılı hastalarda, son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olanlarda, gebelikte ve laktasyon dönemindeki hastalarda kullanılması kontraendikedir(64).

f. Glukagon Like Peptid-1 Analogları

T2DM hastalığının tedavisinde uzun etki süreli, parçalanmaya da dirençli olan GLP-1 analogları kullanılıyordur. Güncel olan formları; liraglutid, eksenatid, albiglutid, liksisenatid ve dulaglutid'tir(58). İncretin bazlı tedavilerde yaygın olarak kullanılmakta olan GLP-1 analogu olan exendin-4 'ün GLP-1'in reseptörlerine de yüksek afinitede bağlanmasıyla vücutta glikoz bağımlı insülinin salgılanmasını, gastrik boşalmanın da geciktirilmesini, glukagon salımının ve iştahın da baskılanmasını GLP-1'dekine benzer şekilde olan bir mekanizmayla sağlamaktadır. Exendin-4, hücrelerin proliferasyonunu artırmaktadır ve β -hücrelerindeki apoptoz ile ilişkili yolları da inhibe etmektedir (55,59). Bu grupta bulunan ilaçlar DPP-4 enzimine de dirençlidir. Subkutan dokudan da emilimi hızlıdır. Önemli etkileri arasında kalorinin alımını azaltmasıyla kilo kaybına neden olmasıdır. FDA tarafından da onaylı olan bu ilaçlar, günde iki kez subkutan enjeksiyon yapılarak uygulanır. T2DM'de monoterapide veya kombinasyonlarla beraber uygulanabilir (55). Hastalarda sık görülen yan etkisi de tedavi kullanımı ilerledikçe şiddeti azalmakta olan mide bulantısı ve kusmadır.

Ayrıca ishal, baş ağrısı, akut pankreatit gibi etkilerin de görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (58,59).

g. Amilin Analogu (Pramlintid)

Pramlintid sentetik amilin analogudur, insülin tedavisine destek amacıyla kullanılmaktadır. Subkutan uygulanmaktadır. Öğün alımı sonrasında glukoz regülasyonunda etkilidir. Midede doygunluk sağlayarak hastalarda kilo kaybı sağlaması önemli etkilerindendir (65,66).

2.1.4.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusta İnsülin Tedavisi

Maksimum doz OAD kombinasyonlarına rağmen glisemik regülasyonu gerçekleştirilemeyen ve/veya diyabet komplikasyonları gelişen ve kötüye giden hastalarda insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir(67). T2DM tanılı hastalarda insülin tedavisi, beslenme ve OAD kombinasyonlarının kan şekeri regülasyonunu sağlamada yetersiz kalmış olduğu durumlarda, akut ve kronik komplikasyonlar gelişmeye başladığında, stres faktörleriyle kan şekeri regülasyonun gerçekleştirilemediği veya bozulduğunda, hasta hamile olduğunda, cerrahi işlem gerekliliğinde ve şiddetli hipergliseminin gerçekleştiği durumlarda ya da tip 1 diyabetes mellitus tanısı almış olan hastalarda uygulanması gerekmektedir (68).

İnsülin tedavisinin amacı, hiperglisemiye kontrol altında tutarak, hipoglisemiye yol açmayarak, tedavi kalitesini bozmayarak hastanın yaşam standartlarına uygun şekilde, insülin preparatlarıyla uygun olan glisemik kontrolü sağlamaktır(21,34). Bazal insülinler ve bazal insülinlerin farmakolojik özellikleri Tablo 2 ile ve bolus insülinler ve bolus insülinlerin etki süreleri Tablo 3 ile gösterilmiştir(69).

Etken Madde	Form	Etkinin Başlangıcı	Etki Piki	Etki Süresi	Gebelik Kategorisi
Nph*	Human	1-3 Saat	4-6 Saat	12-16 Saat	B
Detemir	Analog	60-90 Dk	6-8 Saat (piksiz)	18-20 Saat	B
Glarjin U-100	Analog	60-90 Dk	8-12 Saat BelirginPik yok	20-24 Saat	C
Glarjin U-300	Analog	6 Saat	12-16 Saat	36 Saat	C
Deglutek İnsülin	Analog	30-90 Dk	Pik yok	42 Saat	C

*NPH: Neutral Protamine Hagedorn

Tablo 2. Bazal İnsülinlerin Farmakolojik Özellikleri.

İnsülin Tipi	Etkinin Başlangıcı	Pik Etki Süresi	Etki Süresi
Regüler Kısa Etkili İnsülinler			
Regüler İnsülin	0,3-1 Saat	2-4 Saat	5-8
Analog Hızlı Etkili İnsülinler			
Lispro	<0,15 Saat	0,5-1,5 Saat	3-5Saatt
Glulisin	0,15-0,5 Saat	0,5-1 Saat	4 Saat
Aspart	<0,15 Saat	1-3 Saat	3-5 Saat
Analog Çok Hızlı Etkili İnsülin			
Çok Hızlı Etkili Aspart	<0,1 Saat	0,5-1 Saat	3-5 Saat

Tablo 3. Bolus İnsülinler ve Bolus İnsülinlerin Etki Süreleri.

İnsülin tedavisi sonrası gelişebilecek olan komplikasyonlardan en yaygın ve önemli olanı da hipoglisemidir. Bu nedenle hastaların beslenme diyetlerindeki öğünlerin miktarına ve zamanlamasına, egzersizlerinin süresi ve egzersizlerinin yoğunluğuna göre kendi insülin dozlarını düzenleyebilmeleri açısından eğitilmiş ve bilgilendirilmiş olmaları gerekmektedir. İnsülin tedavisi ilk başlandığı zaman hastalarda insülinin anabolizan etkisi nedeniyle bir miktar kilo artışı gözlenebilmektedir. Enjeksiyon yapılan bölgelerde seyrek olarak gözlenmesine karşın lipoatrofi, aynı bölgeye sürekli enjeksiyon yapılmasına bağlı da lipohipertrofi görülebileceği unutulmamalıdır(68).

2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusta Tedavi Hedefleri

T2DM tanısı olan hastaların sahip olduğu ek hastalıkları ve bireylerin klinik durumu değerlendirilerek bireylerin glisemik hedeflerinin kendilerine özel olarak belirlenmesi gerekmektedir(67) . T2DM hastalığı tedavisinde, ilk tanı anından itibaren HbA1c düzeyinin ilk 3-6 aylık dönemde 6,5-7'nin altına indirilmesi hedeflenmelidir (66). Hamile olmayan T2DM tanısı olan hastalarda ve ADA/ EASD tarafından yayımlanmış olan raporlara göre; HbA1c'nin hedef düzeyi $\leq$ %7 (53 mmol/mol) şeklinde belirlenmiştir. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAACE/ACE) tarafından raporlanmış olan bir başka çalışmada da HbA1c için hedeflenmesi gereken düzeyin $\leq$ %6,5 (48 mmol/mol) olması gerektiğini belirtmiştir. Bu kılavuzlarda da dikkat edilmesi gereken husus olarak HbA1c düzeyinin düşük tutularak sağlanacak yararlar ek, özellikle KVH riski yüksek kişilerde mortalitenin ve hipoglisemi geçirme risklerinin düşük olmasıdır. Bu sebeple T2DM tanısı olan hastalarda hedef değerleri hastanın kişisel özelliklerine göre ve hastanın klinik durumuyla beraber değerlendirilerek kişiye özel olarak belirlenmesi gerekmektedir. HbA1c'de ideal aralığa ulaşana kadar 3 aylık aralarla, belirlenen hedef değere ulaşıldığında ise 6 aylık aralarla kontrol yapılması gerekmektedir. Açlık kan şekeri (APG) düzeyinin açısından glisemik kontrollerde ulaşılması gereken temel hedefin, öğün öncesinde

PG'nin ve APG'nin 80 ila 130 mg/dL arasında tutulmaya çalışılmasıdır. Öğünden önce ve açlık olarak ölçülmüş PG ve hedeflenmiş aralıkta değilse veya hedef değerlere ulaşılmış olsa dahi HbA1c düzeyini >%7 (53 mmol/mol) ölçüyorsa da PG (tokluk) kontrolü yapılmalıdır. Tokluk olarak ölçülmekte olan PG değeri 160 mg/dL'den az olacak şekilde hedef düzey belirlenmelidir(67,70,71).

2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetes Mellitus (DM) multidisipliner yaklaşım gerektirmekte olan bir hastalıktır. Akut komplikasyonlara ve kronik komplikasyonlara sebep olabilen kronik bir hastalıktır(72) . DM tanılı hastalarda uzun dönem takibinde erken ölüm ve morbidite riski mevcuttur. Uzun dönemde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar bu duruma sebebiyet verebilmektedir. Bu nedenledir ki bakım, takip ve tedavi maliyetleri oldukça yüksek olan kronik bir metabolik hastalıktır. DM'nin insidansı toplumda gün geçtikçe artmakta ve toplum içerisinde farklılık gösterebilmektedir. Hastalığa bağlı gelişen istenmeyen etkiler bireyleri olumsuz etkilemektedir. DM'nin komplikasyonları da akut veya kronik komplikasyonlar olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilmektedir(73).

2.1.6.1.Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

a. Hipoglisemi

Plazma kan glukozu düzeyinin DM'li bireylerde 70 mg/dL'nin altında, DM tanısı olmayan sağlıklı bireylerde 50 mg/dL'den daha az olması ve ek olarak semptom varlığında 'hipoglisemi' olarak tanımlanmaktadır. Hipoglisemi nedenleri arasında da yetersiz, dengesiz beslenme, kullanılan insülin dozunun fazla olarak veya yanlışlıkla uygulanması, oral antidiyabetik ilaç dozunun yanlışlıkla fazladan alınması, kişinin aşırı ağır egzersiz yapması gibi durumlar sayılabilmektedir. Kaygılı durum, titreme, bulantı, soğuk terleme, düzensiz ve normalden de hızlı kalp atışı, baş dönmesi, açlık hissi, halsizlik, baş ağrısı, konuşma güçlüğü, konfüzyon, hipogliseminin belirtileri arasında sayılabilir(73) .

b. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) erkenden teşhis edilmesi gereken ve erkenden tedavi gerektiren T2DM ve tip 1 DM'nin erkenden müdahale edilse dahi yaşamı tehdit edebilen akut komplikasyonlarından (74). DKA tablosu daha çok tip 1 DM ile beraber gözlenir. Katabolik stres oluşumuna sebep olabilecek şiddette enfeksiyon, travma maruziyeti, kardiyovasküler hastalıklarda ya da birbirinden farklı birçok acil durumda dahi diyabetik ketoasidoz tablosu DM tanısı olan hastalarda gözlenebilir. DKA semptomları değerlendirildiğinde; sık idrara çıkma ve çok sık su içme isteği ya da susama hissiyatına ek olarak bulantı olması, halsizlik hissi, karın ağrısı olması ve kusma gelişebilirken komaya kadar ilerleyebilir (74).

Diyabetik ketoz tablosunda karşımıza çıkan laboratuvar değerleri; serum kan glukoz düzeyi >300 mg/dL üzerinde (gebelikte ise >250 mg/dL üzerinde), idrar ketonu $\geq 1+$ ve üzeri, serumda keton düzeyi ≥ 3 mmol/L ve üzeri şeklindedir (74). Metabolik asidoz tablosu geliştiğinde laboratuvar bulgularında ketoza ek olarak kan gazı değerlendirilmesinde pH ≤ 7.30 gözlenir, serumun osmolalitesi <320 mOsm /L ve anyon gap ise genellikle >12 üzerinde, serum bikarbonatı (HCO_3) düzeyi ≤ 15 mEq/L, idrardaki keton düzeyi $\geq 2+$ olarak beklenebilir (74,75).

Mevcut durumda eşlik etmekte olan enfeksiyon odağı mevcutsa lökositte artış gözlenebileceği gibi asidoz ve dehidratasyona bağlı da hafif derecede lökositoz gözlenebilir ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) (74). Serum glukoz düzeyi ve serum osmolaritesinin normal sınırlara getirilmesi, serum elektrolitlerin ideal aralıklarına getirilmesi, dokulardaki ve dolaşımdaki perfüzyonunun düzenlenmesi, hiperglisemi ve eşlik eden gelişme ihtimali olan komplikasyonları önlemek tedavide esas amaç olmalıdır (73,76).

c. Hiperosmolar NonKetotik Koma

DM'nin akut komplikasyonlarından biri olan hiperosmolar hiperglisemik sendrom (HHS) en sık T2DM'de görülmektedir. WonFrerichs ve Dreschfeld tarafından 1880'de ilk olarak tanımlanmıştır. Diyabetik ketoasidozda görülmekte olan klasik Kussmaul solunumu ile idrarda aseton saptanmaksızın derin hiperglisemi ve glikozüri kliniği hâkimdir. HHS, T2DM'nin ciddi ve potansiyel olarak hatta ölümcül dahi olabilecek bir komplikasyonudur. HHS'nin ölüm oranı, diyabetik ketoasidozun ölüm oranından da yaklaşık olarak 10 kat yüksektir. Hastaların %20 kadarında gözlenebilmektedir. HHS'nin prognozunu ve klinik sonucunu belirleyen faktörler arasında; dehidratasyon derecesi, yaş ve diğer komorbiditelerin bulunup bulunmaması sayılabilir(77).

Plazmada veya hastanın idrarında keton görülmemesi DKA'dan ayırmada yardımcı olmaktadır. Plazmada glukoz düzeyi >600 mg/dL üzerinde ve plazmadaki ozmolarite >320 mOsm/kg üzerinde olacak şekilde aşırı yüksek ölçülebilmektedir. Tedavinin ana hedefi, intravenöz hidrasyon sağlayarak intravasküler volümün normale döndürülmesi olmalıdır(73).

d. Laktik Asidoz

T2DM'nin sık ve nadir olarak görülen bir komplikasyonu da laktik asidozdur. Enerji için hücreler glukozu kullandıktan sonra laktik asit üretmektedirler. Eğer üretilmiş fazla laktik asit vücutta birikir ise vücudun dengesi bozulur ve kişide de semptom gözlenmeye başlar (78). Laktat döngüsü bozulmuş olduğunda (klirensin azalması veya üretimin artması), kontrolsüz laktat birikimine ve ardından da bu birikim asidotik bir ortama yol açmaktadır. Laktik asit; karaciğer, bağırsak ve periferik dokularda da glikoliz tarafından üretilmekte olan pirüvatın dönüştürülmesiyle üretilir. Böbrek ve karaciğer, mitokondri aracılığı ile oksidasyon veya glukoneogenez ile sırasıyla da laktat klirensinin %30 ve %60'ını oluşturmaktadır(79).

2.1.6.2. Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

a. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar daha çok ana damarlarda oluşmakta olan değişiklikler sonucunda karşımıza çıkmaktadır.

1.Koroner Arter Hastalığı

DM'li hastalarda morbidite ve mortalite riskini en fazla arttıran komplikasyonlardan biri de koroner arter hastalığı (KAH) gelişimidir. KAH riskinde T2DM tanılı hastalarda diğer sağlam insanlara göre 2 ve 4 kat arasında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hastaların yaklaşık %60-75'inde makrovasküler komplikasyon bildirilmektedir. En büyük risk faktörü de; DM tanısı almış bireylerde dislipidemi ve hipertansiyonun gelişmiş olmasıdır(73). 45 yaş ve üstü erkek hastalar ve 50 yaş ve üzerindeki kadın hastalar KAH gelişimi için yüksek riskli grupta yer almaktadırlar(73).

2.Serebrovasküler Olay

Serebrovasküler hastalıklar (SVO), kranial damarlarda ateroskleroz gelişimi sonucunda kan akımının bloke olmasıyla meydana gelmektedir(34). Hiperglisemi mikrovasküler komplikasyonlar için majör risk faktörü olmasına ek olarak makrovasküler komplikasyonlar oluşumu açısından da minör risk faktörlerinden biridir. Diyabetik hastaların yaklaşık %75'inin serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklardan hayatını kaybettiğine dair çalışmalar bulunmaktadır(80).

Yüksek seyreden kan basıncı, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve obezite; SVO açısından risk faktörlerindendir. Glisemik kontrolün düzgün sağlanması ve kan basıncının regülasyonunun sağlanmasıyla, erken teşhis edilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri ile egzersiz yapılması ve diyetle uymak diyabetin diğer komplikasyonlarını da azalttığı gibi serebrovasküler hastalığın riskini de büyük oranda azaltmaktadır (34).

3. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH), yetişkin hasta grubunda alt ekstremitelerde ateroskleroz nedenli hasarın sebep olduğu, klinik semptomlara yol açabilen, kronik ve progresif bir hastalıktır. 40-80 yaş arasındaki insanlarda PAH'ın prevalansı %2 ile %18 arasında gözlenmektedir. DM'li hastalarda %10-%42 arasında daha yüksek bir prevalansı olduğu da çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir. PAH için yine de önemli risk faktörlerinde ileri yaş, DM ve sigara içiciliği sayılabilir. Erkek cinsiyet, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), KAH, kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, SVO geçirme öyküsü ve yüksek plazma fibrinojen seviyeleri de diğer risk faktörleri arasında sayılabilir(81).

Alt ekstremiteye gitmekte olan kan akımını tespit eden “Ayak Bileği-Kol İndeksi”(ABI) ölçümüyle PAH'ın tanısında geleneksel ve kolay bir ölçüm yöntemi olmasına rağmen günümüzde pratikte ultrasonografik ve anjiyografik görüntüleme yapılarak tanı konmaktadır. Tedavide birçok yönetime yönelik yapılmaktadır; kilo verme, sigara kullanımı var ise bıraktırma, kişiye özel planlanmış egzersiz ve kişiye özel ayarlanmış diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri yapılarak DM başta olmak üzere altta yatan esas hastalığın tedavisinin de yapılması önemlidir(82).

b. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Hiperglisemiye kronik maruziyet (kontROLSÜZ diyabet sonucu) mikrovasküler komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır. Sonucunda hayat kalitesi ve yaşam beklentisi üzerinde de büyük etkileri olan diyabetik retinopati, nöropati ve nefropatiye yol açar. Yaklaşık olarak T2DM tanısı almış hastaların %25'ini, diyabetik retinopati ve nefropati etkilemektedir. Diyabetik nöropati ise diyabetik popülasyonun neredeyse %50'sinde görülebilmektedir. Diyabetik erkeklerde de erektil disfonksiyon %35-90 arasında prevalansının gözlendiğini bildiren çalışmalar vardır(83).

1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DNP), tüm dünya üzerinde son dönem böbrek yetmezliği gelişiminin önde gelen sebebidir. Ayrıca DNP'nin, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi vardır ve DM'li hastalarda mortaliteyi arttırdığını göstermekte olan çalışmalar mevcuttur. DNP'nin patofizyolojisinde, hemodinamik ve metabolik değişiklikler, oksidatif stres maruziyeti ve renin-anjiyotensin sisteminin aktive olması dahil olmak üzere birçok neden rol oynamaktadır(84). Glomerüller üzerindeki etkileriyle, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler), DNP tedavisinde kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri, mikroalbuminüriyi ve ardından da klinik albuminüriye ilerlemesini geciktirebilmektedir. ARB'ler, mikroalbuminüri olan hastalardaki albuminüriyi azaltmaktadır ve yan etki olarak böbrek olaylarını, özellikle de klinik albuminüri ve hipertansiyon hastalığı bulunan hastalarda son dönem böbrek hastalığına doğru olan ilerlemeyi azaltmaktadır. ACE inhibitörleri ve ARB'ler ile yapılan kombinasyon tedavilerinin, mikroalbuminüriinin ileride klinik albuminüriye gitmesini yavaşlatabileceğini belirten çalışmalar vardır. DNP'nin önlenmesi veya DNP'nin tedavisinde ARB'ler ve ACE inhibitörleri iyi tedavi seçeneği olarak kullanılabilir(85). ACE inhibitörü tedavisi başlanmış olan hastalarda hiperkalemi gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir(86).

DNP'nin erken tanı almasını sağlamak ve tedavisini uygulayabilmek için böbrek fonksiyonlarının izlenmesi ve mikroalbuminüri için tarama yapılması önemlidir. Hastalarda yakından glisemik kontrol ve hastaya uygun antihipertansif tedavi uygulanması DNP'nin ilerlemesini büyük oranda yavaşlatabilmektedir(87).

2. Diyabetik Retinopati

En sık görülmekte olan mikrovasküler DM komplikasyonlarından biri de diyabetik retinopati (DRP)'dir (88,89). DM, 24-70 yaş arasında görme kaybı gelişiminin en önemli

sebeplerinden biri olup hatta diyabetik hastalarda körlük gelişim riski diyabetik olmayan hastalardan 25 kat daha yüksektir. DM tanısından 15 yıl sonra %75 hastada DRP geliştiğine dair çalışmalar mevcuttur (90,91). DRP patogenezi inflamatuvar, nöronal ve vasküler mekanizmaları beraber bulunduran oldukça kompleks bir yapıdadır (92). DRP'deki vasküler değişikliklerin ortaya çıkmasında; biyokimyasal mekanizmalar, hemodinamik olaylar ve immunolojik mekanizmalar gibi çok sayıda etmen rol oynamaktadır. DRP patogenezi incelendiğinde hiperglisemi gelişimi, glikoliz yolunda glikoz artışına neden olmaktadır ve bu sayede de protein kinaz C'nin primer aktivatörü olan diaçilgliserolün üretimi artar. Protein kinaz C'nin aktivasyonu VEGF yolu, oksidatif stres ile veya ileri glikasyon son ürünleriyle tetiklenebilir. Fazla uyarılması anjiogenez, lökosit adezyonu ve vasküler permeabilite artışıyla ilişkilidir. Protein kinaz C, okludin ve ZO1 fosforilasyonu da kan-retina bariyerinin fonksiyonunda bozulmaya neden olur (92,93).

Yapılan son çalışmalarda DRP'nin ortaya çıkmasında ve mevcut olan hastalarda da DRP'nin ilerlemesinde inflamasyon önemli bir etmen olarak karşımıza gelmektedir(92). Retinopati riski açısından hastalar periyodik olarak değerlendirilmelidir. T2DM'li hastalar, teşhis edildikten kısa bir süre sonra göz hastalıklarında randevu alarak ilk olarak kapsamlı göz muayenesi olmaları gerekmektedir. Hem tip 1 DM hem de tip 2 DM hastaların, daha sonra yılda bir kez göz muayeneleri özellikle DRP riski açısından tekrarlanmalıdır(94).

3. Diyabetik Nöropati

Diyabetin çok yaygın gözlenebilen duyu kaybı, ağrı, uzuv amputasyonuna neden olabilen yaşam kalitesini bozabilen komplikasyonlarından en önemlisi de diyabetik nöropati (DNöP)' dir(95). DNöP sinir ileti sisteminde somatik ve otonomik sistemlerin her ikisini de etkileyebilen ve karmaşık bir patofizyolojiye sahip olan bir komplikasyondur. DNöP diyabetlilerde genetik, toksik, travmatik, metabolik ya da enfeksiyon durumları nedeniyle gelişebilen periferik sinir hastalığı olarak tanımlanmıştır.

DNöP tanısında standart olarak elektromiyografi (EMG) aracılığıyla elde edilen elektrofizyolojik değerlerden faydalanılır (96). Sinir iletim testlerindeki anormallikler çoğu zaman DNöP komplikasyonunun da ilk somut belirtisi olarak karşımıza çıkar. Hipergliseminin başlangıcında özellikle ilk birkaç ay süresinde SNCV (duyusal sinir iletim hızı) ve MNCV (motor sinir iletim hızı)'de azalma olması, gelişmiş olan ağrı duyusuna hassasiyetin artmasına ek olarak normal uyarılara bile ağırlı cevap verilmesi şeklinde işlev bozuklukları görülmüştür. Klinik ilerledikçe aksonların harabiyeti, sinirlerde dejenerasyon, miyelinizasyonda kusurlar ve ağrıya olan hassasiyetin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Diyabetik periferik nöropati gelişiminde rol oynamakta olan metabolik yollar üzerinden de hücrenin indirgenme kapasitesi değişmektedir. Reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretiminde artış olmaktadır. Oksidatif stresin artışı nöral fonksiyonları da bozmasıyla periferik sinir sisteminde glia hücrelerinin, schwann hücrelerinin ve nöronların da programlanmış hücre ölümüne, apoptozisine neden olur. Bu yollar üzerinde etkili tedavi edici ajanlar arasında; SNRI'lar (Serotonin Norepinefrin Gerilim İnhibitörleri), TCA'lar (Trisiklik ve Tetrasiklik Ajanlar) ve kalsiyum kanalı α_2 - δ ligandları sayılabilmektedir. Monoterapinin yeterli olmadığı durumlarda, ilaç kombinasyonları denenebilir. TCA'ların birbiriyle kombinasyonu ya da opioid ile gabapentinin birbiriyle kombinasyonu tercih edilen kombinasyon tedavileri arasında yer almaktadır(97).

DM teşhis edildikten sonra bu hastalığın ilerlemesini önleyebilmek amacıyla hastalara sıkı glisemik regülasyon yapması önerilmelidir. DNöP'e yol açabilen mekanizmalar anlaşılmış olmalarına karşılık bu komplikasyonun tam olarak etkin olan bir tedavi yöntemi hala bilinmemektedir. Tedaviye yönelik yapılan araştırmalar ve klinik değerlendirmeler hala devam etmektedir. Bu araştırmalar sonucu bulunan ilaç moleküllerinin semptomatik rahatlatma yerine tam şifa ile sonuçlanabilecek olan tedavilere ışık tutması ümit edilmektedir(98).

4. Diyabetik Ayak

Ayaklarda gözlenen ülserasyon, enfeksiyon ve kangren gibi komplikasyonlar, diyabetik hastalarda sık hastaneye yatış nedenlerindendir. DNöP, yürürken ayağa yapılan basınç ile ayak deformitesine neden olabilmektedir(99). Diyabeti olan bir hastada ayakta ülser geliştiğinde, ilgili ekstremitenin kendisi invaziv enfeksiyonlar için yüksek risk altına girmektedir. Periferik arterlerin tıkalı hastalıkları ile birleştiğinde de hastada ciddi olarak uzuv iskemisi gelişebileceği akılda tutulmalıdır(100).

Nöropatik Artropati (Charcot eklemi) ise görece daha nadir görülmekte olan bir durumdur. Hastada ağrı duyusunun kaybıyla beraber otonomik nöropati mevcuttur. Duyusal ataksi, tendon reflekslerinin kaybı, artropati ve nöropatik ayak ülserleri ile beraber otonom semptomların birlikteliği diyabetik psödotabes olarak da bilinmektedir(99).

Diyabetik ayağın bakımı için, birinci basamak hekimleri tarafından yıllık (yüksek riskli DM hastalarında 3 aylık aralarla) olarak hastaların değerlendirmeleri ve ayak ülseri gelişmiş olan diyabet hastaları için de uzman hekimler tarafından da multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir(100,101). DNöP tedavisinde de diğer komplikasyonlardaki gibi hipergliseminin kontrol altına alınması gerekmektedir. HbA1c'nin 7'nin altında tutulmaya çalışılması, hastanın hiperlipidemiden kaçınılması, hasta sigara kullanılıyor ise bırakması, hastanın alkolden kaçınması, doğru ve efektif şekilde ayakların bakımının yapılması nöropatinin ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Vücut kitle indeksinin artmasıyla beraber kan şekeri regülasyonu zorlaşır. Bu nedenle de kilo kontrolünün iyi yapılması gerekmektedir(99,101). Diyabetik ayak gelişimine karşı alınabilecek önlemlerden en önemlisi yürürken ayak plantar yüze olan basıncın mekanik önlemlerle hafifletilmesidir. İnvaziv ayak enfeksiyonu ortaya çıktığında ve fasya altındaki dokular tutulduğunda, sistemik antibiyoterapi, ekstremitte arter perfüzyonu vasküler laboratuvar testleri ve enfekte olmuş

dokunun cerrahi olarak debridmanı gibi daha ileri tedaviler ve hastane yatışı gerektirmektedir. Ayağın iyileşmesini sağlamak, uzvun kaybını önlemek tedavinin esas hedefidir(100).

2.2 İnflamasyon

2.2.1. İnflamasyonun Tanımı

İnflamasyon, organizmayı çevredeki enfeksiyonlardan ve çevresel hasarlardan korumak için doğal olarak oluşturulmuş bir savunma mekanizmasıdır. Dokuların onarımı esnasında ve hasarlanmış, enfekte olmuş dokuların homeostazınının sağlanmasında etkili rol oynamaktadır. Organizmaya zarar vermek isteyen patojenleri sınırlandırmaya çalışmaktadır(102).

İnflamasyon gelişme süreçlerine göre akut inflamasyon ve kronik inflamasyon olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Organizmanın inflamatuvar süreçlerde ilk verdiği yanıt akut inflamasyon denilmektedir. Vücudun savunmasında önemli rol oynamakta olan bu mekanizmada kısa sürede inflamasyonun gerçekleştiği bölgeye plazma hücreleri ve lökosit hücreleri gelir.

İnflamasyon bölgesinde bu süreçte bulunan hücrelerin progresif olarak değişikliğe uğrayıp uzun sürmesiyle de kronik inflamasyon meydana gelir. Düşük derecede ve yüksek derece olmak üzere kronik inflamasyon ikiye ayrılmaktadır(103).

Yüksek dereceli kronik inflamasyonda, inflamasyon alanında ve sistemik dolaşımda inflamatuvar belirteçlerin ve hücrelerin artışı meydana gelir.

Düşük dereceli kronik inflamasyonda inflamatuvar belirteçlerde az oranda artış gözlenmekte olup son yapılmış olan çalışmalara göre kronik düşük dereceli inflamasyonda DM ve diğer kronik hastalıklarda da metabolik gösterge olarak başlıca karaciğer, pankreas, yağ dokuda artışı gözlenmektedir(104). Bu bölgelerde düşük düzeyde inflamasyonun sürekli olması ve artışı çeşitli kronik hastalıklara zemin hazırlamaktadır(105).

2.2.2. İnflamasyonu Değerlendirmede Kullanılan Parametreler

2.2.2.1 Hemogram Parametreleri

Tam kan hücre sayımı yöntemi hem muayene hastalarında hem de servislerde yatmakta olan hastalarda en sık istenen ve düşük maliyetli, pratik laboratuvar testlerinden biridir(106). Hemogram parametreleri birim ve kısaltmalarla aşağıda tablo 4 ile gösterilmiştir(107).

Hemogram Parametreleri	Kısaltma	Birim
Lökosit	WBC	10^3 hücre/mL
Hemoglobin	HGB	g / dL
Kırmızı Hücre Dağılım Aralığı	RDW	%
Ortalama Eritrosit Hacmi	MCV	fL
Nötrofil	NEU	% ve 10^3 hücre/mL
Lenfosit	LYM	% ve 10^3 hücre/mL
Hematokrit	HCT	% / hacim
Trombosit	PLT	10^3 hücre / mL
Trombosit Dağılım Aralığı	PDW	fL
Ortalama Trombosit Hacmi	MPV	fL

Tablo 4. Hemogramda Sıklıkla Kullanılan Parametreler.

a. Hemoglobin (HGB)

Fotometrik olarak siyanomethemoglobin yöntemiyle ölçülmektedir. Birimi g/dL olarak kullanılmaktadır(107,108). DSÖ kriterlerine göre erişkin erkeklerin serum Hgb (hemoglobin) seviyesi 13 g/dL' den düşük olduğunda, hamile olmayan erişkin kadınların Hgb seviyesi 12 g/dL' den düşük ve gebe olan kadınlarda da 11 g/dL'den düşük saptanması anemi olarak

adlandırılmaktadır(109,110). İnflamasyon nedeniyle, kan içerisinde kan hücrelerinin yıkıma uğraması sonucu hemoglobin miktarı düşer.

b. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)

Ortalama eritrosit hacmi formüllerle değil empedans veya optik yöntemi ile kan sayım cihazları tarafından direkt ölçülmektedir. Birim olarak femtolitredir (fL) kullanılmaktadır. MCV'nin normal aralığı da 80-90 fL'dir. Normalden daha yüksek olmasına makrositoz (B12 vitamini eksikliğinde, folik asit eksikliğinde), normalden daha düşük olmasıysa mikrositoz (demir eksikliği anemisinde, talasemilerde) ve normal aralıkta olmasında ise normositoz olarak adlandırılmaktadır(107,111).Kronik hastalık anemisi dünya çapında en sık görülen ikinci anemi türüdür. Bu anemi türü öncelikle kronik inflamatuvar rahatsızlıkları olan hastaları etkiler ve demir homeostazında bozulmalara yol açar. Mikrositer anemiye neden olarak MCV 'de düşüş gözlenmektedir(112).

c. Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği (RDW)

Kırmızı kan hücrelerinin, eritrositlerin, dağılım genişliği (RDW), dolaşımda olan kırmızı hücrelerinin boyutlarındaki çeşitliliğin (anizositozun) bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Normal RDW değeri, hücrelerin yaklaşık birbirleriyle aynı boyutlarda olduğu anlamına gelirken, yüksek saptanan bir RDW değeri, hücrelerin boyutlarının büyük oranda değiştiği anlamına gelmektedir. RDW, her laboratuvara göre değişebiliyor olsa da %11 ile %16 referans aralığı ile bir varyasyon katsayısı olarak ya da daha az sıklıkla da, 39 ila 46 fL referans aralığında standart sapma olarak hesaplanabilmektedir. RDW'nin yüksek saptanması genellikle demir, B 12 vitamininin ve folik asitin eksikliğinde saptanabilir. Yüksek saptanmış bir RDW değeri demir eksikliği anemisini gösterebildiği gibi, normal saptanmış bir RDW ise talasemiye düşündürdüğü için, mikrositik aneminin sebebini ayırt etmede yardımcı olmaktadır. Demir eksikliği anemisinde, RDW çoğunlukla ortalama korpüsküler hacim daha düşmeden hemen önce yükselmektedir bu sebeple de erken tanısal bir ipucu olabilmektedir.

Düşük saptanmış RDW değeri ise hematolojik hastalıklarla veya bir bozukluk ile ilişkilendirilmemiştir (113).

İnflamasyonun bir göstergesi olan RDW, kolorektal kanserin ilerlemesini ve agresifliğini öngören diğer parametrelerden bağımsız olarak, inflamatuvar kaskadın kanser agresifliği ve ilerlemesi ile potansiyel ilişki göstermektedir(114).

d. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombositlerin ebadını ve kemik iliğinin verdiği yanıtını göstermekte olan bir parametre olan ortalama trombosit hacmi (MPV), cihazlarda tam kan sayımı yapılırken çalışılmaktadır. MPV (ortalama trombosit hacmi), birim olarak femtolitre (fL) birimi ile değerlendirilir. MPV, kullanılan cihazlara bağlı olarak laboratuvarlar arasında farklılık gözlenmekle birlikte normal değerleri 7-11 fL arasında değişmektedir(106,115). MPV, trombosit sayısı ile beraber yorumlanması gerekmektedir. MPV ile trombosit sayısının birbiri ile çarpımına toplam trombosit kütlesi denilmektedir.

Trombositopeninin ayırıcı tanısı için MPV kullanılabilmektedir. Örneğin, immün trombositopenik purpura gibi hastalıklarda periferik yıkımdan kaynaklanmış olan trombositopenide MPV yüksek saptanır. Bunun sebebi olarak, trombositler ortamdan kayboldukça, trombopoetin sentezinin artması ve vücuttaki toplam trombosit kütlesini de artırmak amacıyla sağlıklı olan megakaryositlerden de yeni, daha büyük olan trombositlerin salınmasıdır.

Megakaryosit hipoplazisi olan hastaların trombositopenisinde ise MPV düşük saptanır. Çünkü hatalı olarak çalışmakta olan megakaryositler tüm trombosit kitlesini koruyamaz ve ürettiği trombositlerin ebadı da küçük kalır. Daha büyük ebattaki trombositler dalak tarafından daha kolay yakalandığından düşük veya normal MPV saptanabileceğinden, splenomegali gelişmiş hastalarda bu durum fark edilemeyebilir(106).

Kemik iliğini uyarmakta olan inflamatuvar hastalıklarda platelet üretimi artmaktadır. Dolaşıma verilen genç trombositlerin hacmi de daha büyük gözlenir. İnflamasyonun akut evresinde MPV'nin başta arttığı, kronik süreçte ise inflamasyon bölgesinde yıkıma bağlı olarak da MPV'nin düştüğü gözlenmiştir. İnflamatuvar olaylara yanıt olarak da periferik yıkımda artış gözleendiği durumlarda trombosit sayısında artış gözlenirken, MPV'nin de yüksek saptandığı gözlenmiştir(115).

Ortalama trombosit hacmi trombosit fonksiyon belirteci olarak değerlendirilebilir. MPV'nin yüksekliğinde; stroke, miyokard infarktüsü ve geçici iskemik atak oluşumları gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarında da risk artışı ile alakadardır(116). MPV'nin ayrıca T2DM hastalarında, özellikle DRP veya mikroalbüminüri gibi mikrovasküler komplikasyon geliştirmiş olanlarında, sağlam kontrol gruplarına göre daha yüksek saptanmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(106) .

e. Trombositler (PLT)

Trombositler kanda normalde 150.000-450.000/ mm³ arasında bulunmaktadır(117). Trombosit değerleri yaşla beraber fazla değişkenlik göstermiyor olup 150 bin/mm³ altında saptanan değerler trombositopeni olarak, 400 bin/mm³ üzerindeki değerler de trombositoz olarak tanımlanmaktadır. Kan sayımı cihazlarının teknolojik gelişmesiyle de trombositlerin ölçümüyle beraber ortalama trombosit dağılım genişliği (PDW), trombositlerin volümü (MPV) ve trombosit platekriti (PCT) gibi değerlerin de ölçümüyle kullanımı başlanmıştır (115). Periferik yayma (PY) yapılarak veya cihazların kendisi ile trombositlerin ebatları değerlendirilebilmektedir. PY'da trombositlerin ebatları ile anormal gözlenen plateletlerin içerisindeki nötrofil inklüzyonlarına ve granüllerine de mutlaka dikkat edilmesi gerekmektedir. Genetik geçişli olup trombositopeni ile seyretmekte olan birçok hastalıkta nötrofilik inklüzyon cisimleri de mevcuttur. Örnek hastalıklar olarak; Alport sendromu, May-Hegglin anomalisi, Sebastian sendromu, Epstein sendromu, Fechtner sendromu sayılabilir.

Trombositozun varlığıyla ileri düzeyde büyük trombositlerin varlığı veya megakaryositlerin parçacıklarının varlığının gözlenmesi myeloproliferatif hastalık olabileceği ihtimalini akla getirmesi gerekir(118). Plateletler yalnızca koagülasyon olaylarında değil, aterogeneze, inflamasyonda, anjiyogeneze ve tümörogeneze çok önemli rol oynamaktadır (110). Plateletlerin boyutu büyüdükçe içeriklerindeki granüllerin miktarı artar ve kolajen ile de kümeleşmesi hız kazanmaktadır. Yine trombositlerin boyutu büyüdükçe tromboksan A2 düzeyi artmaktadır, glikoprotein 1b ve 2b/3a reseptörlerinin de ekspresyonu da artmaktadır. Bu mekanizmalarla da kardiyovasküler hastalıkların riski de artmaktadır(119,120). Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranındaki (PLR) yüksekliklerin de aterosklerozisin ve kardiyak hadiselerin artışına neden olduğu çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür.

f. Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)

Plazmada bulunmakta olan trombositlerin ebatlarındaki değişkenliğini ifade eden parametre de trombosit dağılım genişliği (PDW)'dir(121). PDW düzeyi 9,0-14,0 fL aralığında olması normal kabul edilmektedir. Optik sistemlerle cihazla yapılan PDW hesaplaması yapıldığında da normal aralık %10 ile %17,9 arasındadır (122). İnflamatuvar durumlarda yapılmakta olan rutin kan sayımı testlerinden türetilmekte olan yeni inflamatuvar belirteçlerinden biri de PDW'dir. T2DM'de PDW'nin sağlıklı kontrol gruplarından daha yüksek gözlemlendiğini göstermekte olan güncel çalışmalar vardır. Trombositlerin sayısı ve boyutlarının artışıyla, PDW'nin etkilendiği ve bu durumda vasküler komplikasyon gelişimine neden olduğunu ortaya koymuş olan çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda T2DM hastalarında bulunan kardiyovasküler komplikasyonların PDW, MPV ve HbA1c düzeylerindeki yükseklik ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir(116). Hem anabolik hem de katabolik hadiselerde trombosit sayısı yükselebilmektedir. Enfeksiyon gibi metabolizmanın hızlandığı durumlarda trombosit sayısının arttığını göstermekte olan çok sayıda çalışma

vardır. MPV ile PDW arasında da doğru orantılı bir ilişki vardır. Bunun sonucu olarak MPV arttığında PDW de artış gözlenmektedir(122).

Platelet aktivasyonu ile PDW değeri artmaktadır. MPV' ye göre PDW'nin platelet aktivasyonunu göstermesinde daha spesifik olduğu saptanmıştır. PDW ile hem metabolik hem de enzimatik olarak platelet aktivasyonu gösterilebilir(122,123).

g. Lökositler

Lökositler; akyuvarlar, beyaz küre olarak da adlandırılabilirler. Lökositler, görevlerini dolaşım sistemi içinde dolaşarak yapmalarına karşın esas olarak fonksiyonlarını damar dışında bulunan gevşek bağ dokusuna geçerek de gerçekleştirebilmektedirler. Lökositler granülositler ve agranülositler olmak üzere 2 ana gruba ayrılabilirler. Granülositler olarak eozinofil, nötrofil ve bazofil sayılmaktadır. Agranülositler olarak da monosit ve lenfositler sayılmaktadır. Normal değerlerin dışında lökositlerin sayısının artışına lökositoz, sayısının azalmasına da lökopeni denilmektedir. Plazmadaki lökositlerin normal değerleri 4.000-10.000/mm³ arasındadır(122,123).

h. Nötrofiller (NEU)

Kemik iliğinde ve periferik kanda en fazla görülen ve doğumdan beri var olan bağışıklık hücreleri olarak nötrofiller kabul edilmektedir(124). Kanda bulunan lökositlerin yaklaşık olarak %60'ı nötrofil hücreleri tarafından oluşturulmaktadır(125). Lenfoid ile hazırlanmış multipotent progenitörlere (LMPP'lere) yol açan hematopoetik kök hücrelere kökenleri dayanmaktadır. Nötrofiller, LMPP'lerden gelişmekte olan granülosit-monosit miyeloid progenitörünün (GMP'nin) bir alt tipi olmakta olan erken dönem nötrofil progenitör(proNeu1) üzerinden türetilmektedir. Klasik olarak da nükleer morfolojiye dayalı olarak belirlendiği şekliyle, nötrofiller şu sırayla olgunlaşmaktadır: GMP, miyeloblast, promyelosit, miyelosit, metamiyelosit, bantlı nötrofil ve parçalı nötrofil olarak. Tek hücreli

analizlere dayanarak oluşturulan haritalarla nötrofillerin gelişim yolağı proNeu1, proNeu2 (ara nesil), preNeu (prenötrofil), olgunlaşmamış nötrofiller ve sonuncu olarak da olgun nötrofillerdir. Nötrofiller, otoimmün hastalıklar, metabolik hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar ve yaşlanma sonucu gelişmekte olan hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda çeşitli roller oynamaktadırlar(124).

i. Lenfositler (Lym)

Agranülositer serideki en yaygın hücrelerden olan lenfositler, lökositlerinin yaklaşık olarak da %30'unu oluşturmaktadırlar(126) . Lenfositler, doğal immünite sisteminin önemli hücrelerinden olan natural killer (NK) hücreler ile T ve B lenfositler olarak adlandırılmakta olan başlıca iki grup hücre grubundan oluşur(122). Lenfositler bağışıklık sisteminde önemli görevler alan hücrelerden olup, kemik iliğindeki kök hücrelerinden (stem cell) gelişmektedirler. Birincil lenfoid organlardan timusta veya kemik iliğinde olgunlaştıktan sonra da kan yoluyla sekonder lenfoid organ ve dokulara giderek özel bölgelerine yerleşmektedirler. Erişkin insanda yaklaşık olarak 1 milyon adet lenfosit bulunmaktadır(126).

2.2.2.2. Hemogramdan Türetilmiş Olan Parametreler; Nötrofil -Lenfosit (NLR), Platelet-Lenfosit (PLR), Monosit-Lenfosit (MLR) Oranları

Platelet, nötrofil, monosit, lenfosit gibi kan hücrelerinin inflamatuvar olaylarda yaygın rolleri mevcuttur. Son yıllarda hemogram parametrelerinden türetilmiş olan nötrofil-lenfosit (NLR), platelet-lenfosit (PLR) ve monosit-lenfosit (MLR) oranlarının hepsinin inflamasyonun başlıca belirteçlerinden oldukları kabul edilmektedir(113,127,128). MLR, NLR, PLR, gibi hemogramdan türetilmiş olan değerlendirmeler hastalara ve hastanelere ek maliyet yüklememektedir. Rutin hemogram değerlerinden hesaplanmaktadır ve oldukça da pratik bilgi vermektedir(129). Son zamanlardaki çalışmalarda, NLR, KAH tanısı olan yetişkin hastaların sistemik inflamasyon biyobelirteçlerinden biri olarak gösterilmiştir. NLR ve PLR; çeşitli kanserlerin, kardiyovasküler hastalıkların ve çeşitli inflamatuvar hastalıkların belirtici olarak

değerlendirilmiştir. İnflamasyonu değerlendirmede kullanılabilen, ucuz ve basit yöntemlerdir (130,131). NLR oranı sistemik inflamasyonda önemli başlıca belirteçlerdendir (127). Hemogram parametrelerinden olan nötrofil ve lenfosit mutlak sayılarının birbirine oranıyla hesaplanmakta olan NLR pratik, kolay ve maliyeti düşük bir testtir (132). Romatoid artrit, astım ve metabolik sendromun komponenti olan hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklarda olan inflamasyonu değerlendirmede ve ayrıca akciğer, kolorektal, meme, prostat ve over kanserleri gibi malignitelerde prognozu göstermede kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (115). Çeşitli çalışmalar, enfeksiyon geliştiğinde NLR'nin önemli ölçüde yüksek olarak saptandığını bildirmektedir. Gastrointestinal sistem kanamasında, travma gibi stres faktörleri NLR' de yüksekliğe sebep olabilir. Bu yüzden malignite, enfeksiyon, alkol kullanımı, gastrointestinal kanama, sigara kullanımı, renal/metabolik durumlar, ensefalopati, cerrahi prosedürlerin NLR değerlerini etkileyebileceği unutulmamalıdır(133). Yüksek miktarda nötrofil infiltrasyonu, sistemik arjinaz aktivitesinde artış ile sonuçlanır, bu durumda da sistemik arjininde azalma gözlenir. Nitrik oksit (NO) üretimi için arjinin de tek substrattır. Arjininin bu şekilde tüketilmesiyle bozulmuş olan NO üretimiyle eş zamanlı olarak da lenfositler çevredeki stres faktörlerine yenik düşerek sitokin kaynaklı apoptozis ile kaybolur(129). Bağışıklık sistemindeki bu düzensizliği, özellikle obezitede ve obeziteyle ilişkili hastalıklardaki gibi inflamatuvar komorbidite durumlarında, sepsis gibi tehlikeli ve sık olarak hayatı tehdit etmekte olan olaylar şeklinde karşımıza gelebilir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketinin (NHANES) değerlendirildiği bir çalışmada Hispanik olmayan siyahî ve Hispanik olan deneklerin ortalama NLR değerlerinin ölçümüyle önemli değerde düşük olduğu gözlenmiştir. Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeleri olan hastalarda, komorbiditeleri olmayanlara göre de anlamlı olarak daha yüksek değerlerde NLR'ye sahip olduğu da gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada, diyabetli siyahi/Afrikanlı

Amerikalı popülasyonun, diyabetik olmayan deneklere kıyasla da önemli oranda daha yüksek değerde NLR'ye sahip olduğu da dikkat çekici bir özellik olarak not alınmıştır(134).

Hemogramdaki parametrelerden trombosit ve lenfositlerin mutlak oranları ile hesaplanmakta olan az maliyetli, kolay yapılan bir testtir (128,132). İnflamatuvar olaylarda da trombositlerin sayısı artıp lenfositlerin sayısında azalma gözlenmekte ve bu ikisinin oranı olan trombosit lenfosit oranında (PLR) artış gözlenmektedir. PLR birçok kronik inflamatuvar hastalıklarda ve birçok malign hastalıkta da prognostik faktör olarak çalışmalara konu olmuştur(132).

2.2.2.3. Akut Faz Reaktanları

1) Pozitif akut faz proteinleri

İnflamasyon geliştiğinde düzeyi artmakta olan pozitif akut faz proteinleri; C-Reaktif protein (CRP), ferritin, fibrinojen, serum amiloid A (S-AA) proteini, α -1 antitripsin, α -1antikimotripsin, seruloplazmin ve haptoglobülinidir. Pozitif akut faz proteinleri, inflamasyonun düzeyini yansıtmakta olan göstergelerdir ve organizmada bazı durumların ters gittiğinin habercisidirler. Direkt tek bir hastalığa spesifik olmayıp, vücuttaki tüm enfeksiyonlarda ve malignitelerde serum düzeyleri yükselebilmektedir. Bu sebeple, akut faz proteinleri yükselmiş bir hastada, hekimlerin görevi neden yükseldiğini araştırmalıdır. Akut faz reaktanlarının yüksekliğine neden olabilecek bir enfeksiyöz patoloji veya malignite bulunamıyorsa, sistemik otoimmün inflamatuvar patolojilerin araştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır(135,136).

C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz proteinlerinin esas prototipi CRP'dir. Pentamerik bir proteindir, bütün insanların serumunda eser miktarda dahi bulunmaktadır. C-reaktif protein adını pnömokokların “Capsul” antijenine bağlandığından almıştır. Gerçekte çok çeşitli parazit,

bakteri ve mantar hücre duvarlarında bulunan polisakkaridlere bağlanabilmektedir. Klasik kompleman yoluyla aktive edebilir. Hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar yolaktaki immün hücrelerinin Fc- γ reseptörlerine bağlanıp etkinleştirerek, davranışlarını düzenleyebilir. Böylelikle CRP, bağlanmış olduğu mikroorganizmaların da immün sistem tarafından ortadan kaldırılmasını sağlar(137,138).

CRP normal olarak insan plazmasında, 0.5 ng/dl gibi düşük değerlerde saptanabilir. İnflamasyonun ortaya çıkmasından yalnızca 6 saat sonra bile, serumda düzeyi yükselmeye başlamaktadır. En yüksek tespit edildiği düzeyde dahi, yıkımı değişmediğinden, serumdaki CRP düzeyini belirleyen tek olay hepatositlerden olan sentez hızıdır. Kısa yarı ömürlü olduğu için, inflamasyon sonlandığında da hızlıca normale döner. Dondurulup saklanmış serumda değerlendirilebilmesi, hastaların cinsiyetinden ve yaşından etkilenmemesi, eritrosit sayılarında ve serumdaki protein düzeylerinden etkilenmiyor olması CRP'nin üstünlüklerindendir.

Serumda 0.2-1 mg/dl gibi hafif düşük miktarda CRP artışları daha çok minör inflamasyonu göstermektedir. DM, obezite, sigara kullanımı gibi faktörler bile hafif düzeylerdeki artışlara neden olabilmektedir. CRP'de yükselmeye sebep olabilecek çok sayıda patoloji olmasına karşılık, 100 mg/dl ve üzerindeki çok yüksek düzeylerin varlığında akla ilk olarak bakteriyel enfeksiyonların gelmesi gerekir. Hastanın sistemik vaskülit tanısı varlığında bile yüksek düzeylerin varlığında ilk olarak sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığı araştırılmalıdır(137).

a. Fibrinojen

Fibrinojen hemostaz durumunda, yara iyileşmesinde ve doku onarımında oldukça önemlidir. Plazmadaki fibrinojen düzeyi 200-400 mg/dl'dir. Akut inflamasyonda ilk düşünülecek akut faz yanıtı testi değildir. İnflamasyonda geç yükselmesi, uzun yarı ömürlü

olduğundan inflamasyon geçtikten sonra hemen düşmüyor oluşu, donmuş plazmada stabil olmaması ve bu sebeple saklanmış olan plazmada bakılamaması dezavantajlarını oluşturmaktadır. İnflamasyonda fibrinojen düzeyinin yükselmesi sonucu eritrosit sedimentasyon hızındaki yükselmenin de sorumlusudur(139).

b. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Eritrosit sedimentasyon hızı inflamasyonun şiddetini dolaylı yoldan görmekte olan bir laboratuvar testidir. Testin ana prensibi, 0.4 cc sitrat ile birlikte 1.6 cc kanın karıştırılmasıyla bu karışımda bulunan eritrositlerin bir saat içerisinde, Westergreen tüpü içerisinde meydana gelen çökme miktarının saptanmasıdır. ESH erkeklerde saatte 15mm'ye, kadınlarda ise saatte 20 mm'ye kadar bulunan değerleri normal kabul edilmektedir. ESH yaş ile artmaktadır. Kabaca erkeklerde kişinin yaşının yarısına kadar ölçülmüş olan ESH değerleri normal değerler olarak değerlendirilebilir. Kadınlarda da hastanın yaşına 10 ekleyerek bulunan sayının ikiye bölünmesinin sonucuna kadar serumda ölçülen değerler $(Yaş+10):2$ normal olarak değerlendirilebilir(139).

ESH, plazmadaki fibrinojen düzeylerine bağımlı olduğundan, CRP'ye göre daha geç yükselmektedir ve düzelmesi de daha uzun sürmektedir. ESH'nın yavaşça yükselmesi ve patoloji düzeldikten sonra da yavaşça normale dönmesi, tokluk, yaş, gebelik, cinsiyet gibi çeşitli faktörlerden de oldukça etkilenmesi ve saklanmış olan örneklerde bakılamayışı dezavantajlarını oluşturmaktadır. Ayrıca ESH eritrositlerin sayısından, serumdaki proteinlerin düzeylerinden ve romatoid faktör (RF) titresinden de etkilenmektedir. Bunlar ancak farklı hastaların ESH karşılaştırılmasında bir dezavantaja neden olur. ESH, ucuz ve çok basit bir test olup kolayca bakılabilmektedir(139).

c. Plazma Viskozitesi (PV)

ESH'nin olduğu gibi özellikle plazma fibrinojen değişimlerinden etkilenmektedir ve ESH'de olduğu gibi, inflamasyon yanıtında benzer davranışlar göstermektedir. Cinsiyet, yaş, eritrosit sayısı, eritrosit büyüklüğü ve eritrosit morfolojisi gibi faktörlerden etkilenmemesiyle ESH'ye üstündür. Yaş ilerlemesiyle bir miktar artış gözlenebilir. Saklanmış önceden alınmış örneklerden çalışılabilir. Bu sebeplerle, ESH'nin yerine kullanımı giderek artmaktadır. PV, viskometre aracılığıyla hızla ölçülebilmektedir ve sonuç 1.5-1.9 viskozite ünitesi aralığında normal olarak verilmektedir. Sistemik vaskülitlerde PV'de artış gözlenebilir(135).

d. Serum Amiloid A (SAA)

Yüksek dansiteli bir apolipoproteindir. CRP ile benzer şekilde de IL-6, IL-1 ve TNF- α benzeri gibi proinflamatuvar sitokinlerin de etkisiyle hepatositlerden sentezlenmektedir. İnflamasyonda serum düzeyi en hızlı yükselmekte olan ve en güvenilir olan serum akut faz proteinidir. İnflamasyon bittiğinde de serumda düzeyi hızlıca normale dönmektedir. Ancak tüm bu üstünlüklerine rağmen, laboratuvarında bakılmasının çok pahalı ve zor olması sebebiyle rutin uygulamalarda yaygın kullanılamamaktadır(140).

Kronik inflamasyonda, uzun yıllar geçtikten sonra gelişebilmekte olan ve sekonder (reaktif) amiloidoz olarak bilinmekte olan AA tipi amiloidozun sorumlusu da serumda yıllarca yüksek düzeylerde seyretmekte olan SAA sorumludur. Dolaşımdaki SAA'nın parçalanması ile oluşmakta olan bazı parçalardan AA amiloid fibrilleri türemektedir(135).

e. Ferritin

Normal sağlıklı insanlarda esasen depo demirini yansıtmaktadır. Serumdaki normal değerleri; erkek hastalarda 27-329 ng/ml aralığında ve kadın hastalarda ise 9-125 ng/ml aralığındadır. Karaciğer hasarlandığında ve hematolojik malignitelerde yükselebilmektedir.

Akut inflamasyon geliştiğinde pozitif akut faz yanıtı olarak yükselmektedir. Erişkin Still hastalığı ve sistemik vaskülitlerde ferritin düzeyi yükselebilmektedir(140).

□ f. Hepsidin

Karaciğerde sentezlenmekte olan ve güncel tanımlanmış olan bir pozitif akut faz proteindir. İnflamasyonda düzeyi artmakta olan hepsidin, demirin gastrointestinal sistemden emilmesini ve demirin makrofajlardan salınmasıyla kullanımını engellemektedir. Kronik inflamasyonda ortaya çıkmakta olan, kronik hastalık anemisine katkıda bulunmaktadır(140).

h. Kompleman proteinleri

Pratik uygulamalarda, serum C4 ve C3 kompleman düzeylerine bakılmasının ana nedeni, C4 ve C3 düzeylerinde oluşabilecek olan düşüşleri saptamak içindir. Sistemik lupus eritematosus gibi veya bazı sistemik vaskülit hastalıklarında immün kompleks oluşum aşamasında kullanıma ve tüketilmeye bağlı olarak serumdaki C4 ve C3 düzeyleri düşük olarak saptanabilir. Düşük saptanmış olan C4 ve C3 düzeyleri bu hastalıklarda aktivasyon durumunu göstermektedir. C4 ve C3 proteinlerinin birer pozitif akut faz proteini olması nedeniyle bazen yüksek de bulunabilmektedir. Serum C4 ve C3 protein düzeylerinde gelişen inflamasyona sekonder artışın çok yavaş gelişmesi ve düzeylerinin harcanmaya bağlı düşmesi sebebiyle, serum C4 ve C3 düzeylerinin günlük uygulamalarda akut faz reaktanı olarak kullanımı pek pratik değildir(135,142).

2) Negatif akut faz proteinleri

İnflamasyonda düzeyleri artmakta olan pozitif akut faz proteinleri dışında, inflamasyonda sentezleri ve sonuç olarak da düzeyleri azalmakta olan akut faz proteinleri de mevcuttur. Negatif akut faz proteinleri başlıca transferrin, albümin, prealbümin ve retinol bağlayıcı proteinlerden oluşmaktadır(135,136).

2.3 Prognostik Nütrisyonel İndeks

1981 yılında prognostik nütrisyonel indeks (PNI) kavramı, Smale ve ark. tarafından önerilmiştir. Değişik çeşitlerdeki PNI'lar kanserli hastalarda klinik belirteç olarak kullanılmak üzere değerlendirilmiştir(143–145). Malignite hastalarını preoperatif değerlendirmede cerrahi riski tahmin etmedeki etkinliği, kullanım kolaylığı ve rahatlığıyla PNI günümüzde kullanımı yaygınlaşmıştır. Periferik kandaki serum albümin konsantrasyonu ile lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanmakta olan bir parametredir. İlk olarak Buzby ve ark. tarafından cerrahi riskini öngörmek için PNI kullanılmıştır(146). 1980'lerden sonra yapılmış olan yeni çalışmalarda düşük PNI değerleri, kısa dönem içinde postoperatif komplikasyonlar ve mide kanseri, kolorektal kanserler gibi çok sayıdaki kanser türlerinde uzun süreli sonuçlarda bağımsız olarak olumsuz prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir. Onodera ve arkadaşları tarafından öne sürülen yöntem kullanılarak hesaplanır: $[10 \times \text{albümin}(\text{gr/dl})] + [0,005 \times \text{mutlak preoperatif lenfosit sayısı (mm}^3 \text{ başına)}]$. Japonya'da genellikle Onodera'nın PNI'sı kullanılmaktadır. Çalışmamızda da Onodera'nın PNI'sını kullandık. Onodera'nın PNI'sı ilk başlarda preoperatif risk faktörü olarak ve kolorektal kanser cerrahisinin endikasyonunun bir belirleyicisi olarak değerlendirilmekteydi. Günümüzde artık sadece gastrointestinal sistem cerrahisi alanında değil, hastanede yatmakta olan hastalarda beslenme desteğinin düzenlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır(5).

Kanser hastalarında saptanmış olan düşük düzeydeki PNI, genel sağ kalım üzerinde kötü prognoz ve postoperatif gelişebilecek komplikasyonları göstermesi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda; mide kanseri, kolorektal kanserler, karaciğer kanserleri, pankreas kanseri, özefagus kanseri, akciğer kanserleri gibi kanser türlerinde yapılmış olan PNI ile ilgili değerlendirilmelerinde de benzer sonuçlar bulunmuştur(6,147–150).

Hastanede yatan kalp yetmezliği tanısı olan hastalarda PNI ile uzun vadeli sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Şiddetli dekompanse akut kalp yetmezliği olan hastalarda düşük PNI'nin bağımsız olarak kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Akut kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda başvuru sırasındaki PNI'nin uzun vadeli sağkalımla bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir(151).

Öz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesi ile nutrisyonel bir gösterge olan prognostik nutrisyonel indeks arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, basit ve kolayca elde edilebilen PNI'nin romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesinin bağımsız bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Düşük PNI ile yüksek hastalık aktivitesi arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. PNI'nin basit bir hesaplama ile hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılabileceği gösterilmiştir(152).

2.4. T2DM ile PNI ve İnflamasyon İlişkisi

İnflamatuvar süreçler ile lipotoksisite (pankreas, karaciğer ve kas dokusunda aşırı miktarda yağ depolanması), glikotoksisite (kan serum glikoz düzeyinin aşırı miktarda yükselmesi) ve oksidatif stres (serbest radikal düzeylerinin artması) gibi patolojik mekanizmalarla birlikte yakın ilişkisi mevcuttur(153). Bunlar; fiziksel hareketsizlik, diyet bileşenleri, sigara kullanımı, alkol tüketimi ve diğer hayat tarzı değişikliklerinden etkilenebilmektedir(154). Çeşitli dokulardaki proinflamatuvar faktörlerin salınımını arttırarak insülin direnci, hücrelerin disfonksiyonu ve sonucunda da T2DM hastalığı gelişiminde bir risk faktörü olmakta olan kronik düşük dereceli inflamasyon oluşturmaktadır(155). Dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerde 2 ile 3 kat artış gözlenmektedir. Oksidatif stresin tetiklediği insülin direncinin de inflamatuvar mekanizmalar aracılığı ile şiddeti artarak meydana gelmekte olan bir süreç olduğu hatırlanmalıdır(156). DM hastalığının komplikasyonlarının bulgularının

ortaya çıkmasından önce oksidatif stresin olduğu ve hastalığın patogenezinde bu oksidatif stresin önemli rol oynadığı belirlenmiştir(157). T2DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarının daha düşük PNI değerleri ile ilişkili olduğu daha önce yapılmış olan çalışmalardan bilinmektedir (158). PNI, mikrovasküler diyabetik komplikasyonların saptanmasında çok duyarlı ve spesifiktir. İnflamasyonla karakterize edilen hastalıklarda PNI'nın azaldığını ve mikrovasküler diyabet komplikasyonlarının da artan inflamasyon yüküyle ilişkili olduğunu göz önüne aldığımızda bu olağan bir süreçtir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde çeşitli inflamatuvar yollar rol oynar. Örneğin, enzimatik olmayan glikasyon ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, oksidatif stres, poliol ve diaçilgliserol-protein kinaz C yolları ve immün düzensizlik/iltihaplanma, diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynar(159). Benzer şekilde, inflamatuvar yükün metabolik belirteçlerinin, diyabetik mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda, mikrovasküler komplikasyonları olmayan diyabetik kişilere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir(160).

T2DM'deki inflamatuvar durumdan sorumlu olduğu düşünülen mekanizmalar arasında hipoksi ve genişleyen yağ dokusunun hücre ölümü, nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve JUN N-terminal kinaz (JNK) yollarının aktivasyonu, interlökin-1 β (IL-1 β) aktivasyonu ve bağışıklık hücrelerinin toplanması ve aktivasyonu yer almaktadır. T2DM'li hastalarda proinflamatuvar faktörleri doğrudan hedef almak için IL-1 antagonistleri veya salisilat kullanan klinik çalışmalar umut verici ön sonuçlar göstermekte ve bu durumda inflamasyonun rolünü desteklemektedir(161).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

Çalışmamıza 20.06.2023 tarihinde Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulundan 2023 / 214 sayılı etik kurulu onayı alınmıştır. Çalışmamızda Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine Temmuz 2023 ile Mart 2024 tarihleri arasında başvurmuş olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş olan 18-75 yaş arasındaki tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalar ve kontrol grubu olarak da sağlıklı kontroller dahil edilmiştir.

Çalışmamızda tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalar, diyabetik ketoasidoz geçirme öyküsü olanlar, romatizmal hastalıkları olanlar, malignitesi olanlar, evre 3-4 kalp yetmezliği olanlar, evre 4-5 kronik böbrek hastalığı olanlar, karaciğer sirozu olan hastalardan Child B ve C grubunda olanlar, enfeksiyonu, inflamasyonu olan hastalar ve 18 yaş altı, 75 yaş üstü olan hastalar dâhil edilmemiştir.

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmış olup tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri, ilaç kullanımları, diyabet süresi, diyabetik mikrovasküler komplikasyonları ve laboratuvar verileri kaydedildi.

Hastaların laboratuvar verilerinden plazma glukoz, alanin aminotransferaz (ALT), C-reaktif protein (CRP) Hemoglobin A1c (HbA1c), lökosit (WBC), albumin, nötrofil, üre, laktat dehidrogenaz (LDH), lenfosit, kreatinin, platelet, sodyum, aspartat transaminaz (AST), potasyum, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), hemoglobin (Hgb), trigliserit, ürik asit, hematokrit, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri sistemden kaydedildi. Hastaların laboratuvar tetkiklerinden $[10 \times \text{albümin}(\text{gr/dl})] + [0,005 \times \text{toplam lenfosit sayısı}(\text{mm}^3)]$ formülü kullanılarak PNI değerleri hesaplanmıştır. Çalışma grubu ve kontrol grubu ile klinik ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır.

Diyabetik retinopati ve nöropati hastaların anamnez notlarından kaydedildi. Diyabetik nefropati için de spot idrar protein/kreatinin ve spot idrar albümin/kreatinin oranları değerlendirildi. 3-6 aylık aralıklarla yapılan 2 ölçümde spot idrar albümin/kreatinin oranı 30-300mg/gün mikroalbuminüri ve >300mg/gün albuminüri; spot idrar protein / kreatinin oranı 300 mg/gün ve üzerinde proteinüri olarak değerlendirildi ve diyabetik nefropatisi var olarak kabul edilmiştir. HbA1c düzeylerine göre T2DM grubu HbA1c<7,5 iyi kontrollü ve HbA1c ≥7,5 kötü kontrollü olarak ikiye ayrıldı. Bu gruplar arası hastaların diyabete bağlı gelişen mikrovasküler komplikasyonları açısından PNI düzeyine göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.2 İstatistiksel Analizi

Analizler Statistical Package for Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS INC, Chicago, Illionis, USA) kullanılarak yapılmıştır. Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda laboratuvar verileri klinik parametreler ile PNI arasındaki ilişkiyi saptamak için çeşitli istatistiksel testler kullanılmıştır. T2DM'li ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların verileri Kolmogorov- Smirnov testine göre eğer homojen dağılım gösteriyorlarsa Pearson's T testi ile analiz edilmiştir ve ortalama ve $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Homojen dağılım göstermeyen veriler Mann Whitney- U testi ile analiz edilmiştir ve ortanca (min-maks) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası incelenmesi Ki-Kare testi ile gerçekleştirilmiş olup yüzde olarak ifade edilmiştir. Çalışma parametrelerinin birbiri ile ilişkisi Pearson's korelasyon analizi testi ile değerlendirilmiştir. PNI'nın diyabetes mellitus tanısını göstermedeki özgüllük ve duyarlılığı ROC analizi testi ile saptanmıştır. PNI değerinin diyabetes mellitus için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

4.1 Çalışma gruplarının tanımlayıcı verileri

Çalışmamıza 65 T2DM ve 64 kontrol olmak üzere toplam 129 hasta dahil edilmiştir. T2DM grubundaki hastaların diyabet süreleri ortalama 13.33 yıl (min-max 1-35) idi. Çalışmaya katılanların cinsiyet dağılımı 76 (58.9) erkek ve 53 (%41.1) kadın hasta idi. Gruplar arası cinsiyet farkı istatistiksel olarak saptanmadı ($p=0.064$). Çalışma gruplarının cinsiyetleri tablo 5'te özetlenmiştir.

	Kadın	Erkek	Toplam	pdeğeri
T2DM Grubu	26(%20.2)	39(%30.2)	65(%50.4)	0.064*
Kontrol Grubu	27(%20.9)	37(%28.7)	64(%49.6)	
Toplam	53(%41.1)	76(%58.9)	129(%100)	

*: Pearson's Ki-Kare Testi

Tablo 5:T2DM tanılı Grubun ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Cinsiyet Verileri

Çalışmaya katılanların T2DM grubunun yaş ortalaması 60 (min-max 33-75)'dir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 52.5 (20-75) idi. Gruplar arası yapılmış olan yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p<0.001$). Çalışma katılanların yaş dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

	T2DM Grubu	Kontrol Grubu	P
Yaş (Yıl)	60 (33-75)	52.5 (20-75)	<0,001*

*: Mann Whitney U

Tablo 6: Çalışma katılanların yaş dağılımı

Sistolik kan basınçları, T2DM grubunda 130 mmHg (100-150 mmHg) çalışma grubunda 120 mmHg (100-170 mmHg) idi. Diastolik kan basınçları, T2DM grubunda 80 mmHg (min-max 60-100 mmHg) , çalışma grubunda 70 mmHg (min-max 60-100 mmHg) olarak saptandı.

Gruplar arasındaki sistolik ve diastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiş olup sırasıyla p değeri $p=0.009$, $p=0.036$ 'dır. Tablo 7'de özetlenmiştir.

	T2DM Grubu	Kontrol Grubu	p
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	130 (100-150)	120 (100-170)	,009*
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80 (60-100)	70 (60-100)	,036*

(Mann Whitney U testi)

Tablo 7: DM tanılı grubun ve Sağlıklı kontrol grubunun Kan Basıncı Verileri

4.2 Çalışma gruplarının parametrik dağılım gösteren laboratuvar verileri

Çalışmamızda normal dağılım gösteren laboratuvar verilerinden HbA1c ve ürik asit arasında gruplar arası anlamlı fark saptanırken, LDL, lökosit, hemoglobin, hematokrit, GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Laboratuvar verileri tablo 8'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda T2DM grubunda HbA1c değerleri $9,2$ (sd: $\pm 2,475$) kontrol grubunda $5,4$ (sd: $\pm 0,504$) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($<0,001$). Ürik asit T2DM grubunda $6,237$ mg/dL (sd: $\pm 1,67439$) kontrol grubunda $5,795$ mg/dL(sd: $\pm 1,687$) gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.051$).

LDL, T2DM grubunda $116,573$ mg/dL (sd: $\pm 38,198$) kontrol grubunda $111,775$ mg/dL(sd: $\pm 42,103$) gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.499$).

Lökosit, T2DM grubunda $7,810$ K/uL (sd: $\pm 1,940$) kontrol grubunda $7,335$ K/uL (sd: $\pm 2,011$)

gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.175$). Hemoglobin, T2DM grubunda 13,473 g/dL (sd: $\pm 2,422$) kontrol grubunda 14,017 g/dL (sd: $\pm 1,695$) gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.142$). Hematokrit, T2DM grubunda % 40,144 (sd: $\pm 6,334$) kontrol grubunda % 41,453 (sd: $\pm 4,929$) gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.193$). GFR, T2DM grubunda 71,530 (sd: $\pm 20,285$) kontrol grubunda 75,382 (sd: $\pm 26,396$) gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.355$). Lenfosit, T2DM grubunda 2,113 K/uL (sd: $\pm 0,651$) kontrol grubunda 2,091 K/uL (sd: $\pm 0,686$) gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.911$). Platelet, T2DM grubunda 260,738 K/uL (sd: $\pm 79,150$) kontrol grubunda 256,375 K/uL (sd: $\pm 59,925$) gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.115$).

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
HbA1c (%)	T2DM grubu	9,1738	±2,475	<0,001
	Kontrol	5,3594	±0,504	
LDL (mg/dL)	T2DM grubu	116,573	±38,198	0,499
	Kontrol	111,775	±42,103	
Ürik asit (mg/dL)	T2DM grubu	6,2375	±1,674	0,051
	Kontrol	5,7954	±1,687	
GFR (ml/dk/1,73)	T2DM grubu	71,5305	±20,285	0,355
	Kontrol	75,3828	±26,396	
Lökosit (K/uL)	T2DM grubu	7,810	±1,940	0,175
	Kontrol	7,335	±2,011	
Hemoglobin(g/dL)	T2DM grubu	13,4738	±2,422	0,142
	Kontrol	14,0172	±1,695	
Hematokrit (%)	T2DM grubu	40,1449	±6,334	0,193
	Kontrol	41,4531	±4,929	
Lenfosit (K/uL)	T2DM grubu	2,113	±0,651	0,911
	Kontrol	2,091	±0,686	
Platelet (K/uL)	T2DM grubu	260,738	±79,150	0,115
	Kontrol	256,375	±59,925	

*: Pearson's T testi.

Tablo 8:DM tanılı grubun ve Sağlıklı kontrol grubunun Laboratuvar Verileri

4.3. Çalışmaya katılanların non-parametrik laboratuvar verileri

Çalışmamızda normal dağılım gösteren laboratuvar verilerinden glukoz, albümin, CRP, potasyum, HDL arasında gruplar arası anlamlı fark saptanırken, üre, kreatinin, AST,

ALT, nötrofil arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya katılanların non-parametrik laboratuvar verileri de tablo 9’da özetlenmiştir.

Çalışmamızda T2DM grubunda glukoz değerleri 166 mg/dL(min-max: 66-424) kontrol grubunda 90.5 mg/dL(min-max: 68-99) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızda T2DM grubunda albümin değerleri 4.4 g/L (min-max: 2.2-5.2) kontrol grubunda 4.65 g/L(min-max: 3.30-5.80) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.001$) Çalışmamızda T2DM grubunda CRP değerleri 5.2 mg/dL(min-max : 0.1-22) kontrol grubunda 3.1 mg/dL (min-max: 0.2-17.1) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.024$) Çalışmamızda T2DM grubunda potasyum değerleri 4.7 mmol/L (min-max : 3.80-5.70) kontrol grubunda 4.4 mmol/L (min-max: 3.80-5.50) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızda T2DM grubunda HDL değerleri 40 mg/dL(min-max : 18-84) kontrol grubunda 45 mg/dL (min-max: 20-86) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.016$).

Çalışmamızda T2DM grubunda üre değerleri 44 mg/dL (min-max: 18-116) kontrol grubunda 33.5 mg/dL(min-max: 18-87) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.192$). Çalışmamızda T2DM grubunda kreatinin değerleri 1.18 mg/dL(min-max: 0.63-2.9) kontrol grubunda 1.03 mg/dL(min-max: 0.63-2.6) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.253$). Çalışmamızda T2DM grubunda AST değerleri 20 K/uL(min-max: 9-49) kontrol grubunda 23 K/uL(min-max: 13-39) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.146$). Çalışmamızda T2DM grubunda ALT değerleri 25 K/uL (min-max: 8-84) kontrol grubunda 21 K/uL (min-max: 6-60) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.333$). Çalışmamızda T2DM grubunda nötrofil değerleri 4,51 K/uL (min-max: 2,070-9,360) kontrol grubunda 4,025 K/uL(min-max:1,670-8,480) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.333$).

	Grup	Median (min-max)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	T2DM grubu	166 (66-424)	<0,001
	Kontrol	90.5(68-99)	
Üre (mg/dL)	T2DM grubu	44(18-116)	,192
	Kontrol	33.5(18-87)	
Kreatinin(mg/dL)	T2DM grubu	1.18(0.63-2.9)	,253
	Kontrol	1.03(0.63-2.6)	
Albümin (g/dL)	T2DM grubu	4.4(2.2-5.2)	,001
	Kontrol	4.65(3.30-5.80)	
CRP (mg/dL)	T2DM grubu	5.2(0.1-22)	,024
	Kontrol	3.1(0.2-17.1)	
Potasyum(mmol/L)	T2DM grubu	4.7(3.80-5.7)	0,001
	Kontrol	4.4(3.80- 5.5)	
HDL (mg/dL)	T2DM grubu	40 (18-84)	,016
	Kontrol	45(20-86)	
AST (U/L)	T2DM grubu	20(9-49)	,146
	Kontrol	23(13-39)	
ALT (U/L)	T2DM grubu	25(8-84)	,333
	Kontrol	21(6-60)	
Nötrofil (K/uL)	T2DM grubu	4,510(2,070-9,360)	,333
	Kontrol	4,025(1,670-8,480)	

*.Mann Whitney U Testi

Tablo 9: Çalışmaya katılanların non-parametrik laboratuvar verileri

4.4 Çalışma verilerinin PNI ile Pearson Korelasyon Analizi

Pearson korelasyon analizine göre PNI ile glukoz arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r = -0.251$; $p = 0.004$). Pearson korelasyon analizine göre PNI ile HbA1c arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r = -0.300$, $p = 0.001$). Pearson korelasyon analizine göre PNI ile CRP arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r = -0.200$, $p = 0.023$).

Pearson korelasyon analizine göre PNI ile albümin arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r = 0.512$, $p = 0.000$).

PNI ile diğer parametrelerin pearson korelasyon analizleri tablo 10'da özetlenmiştir.

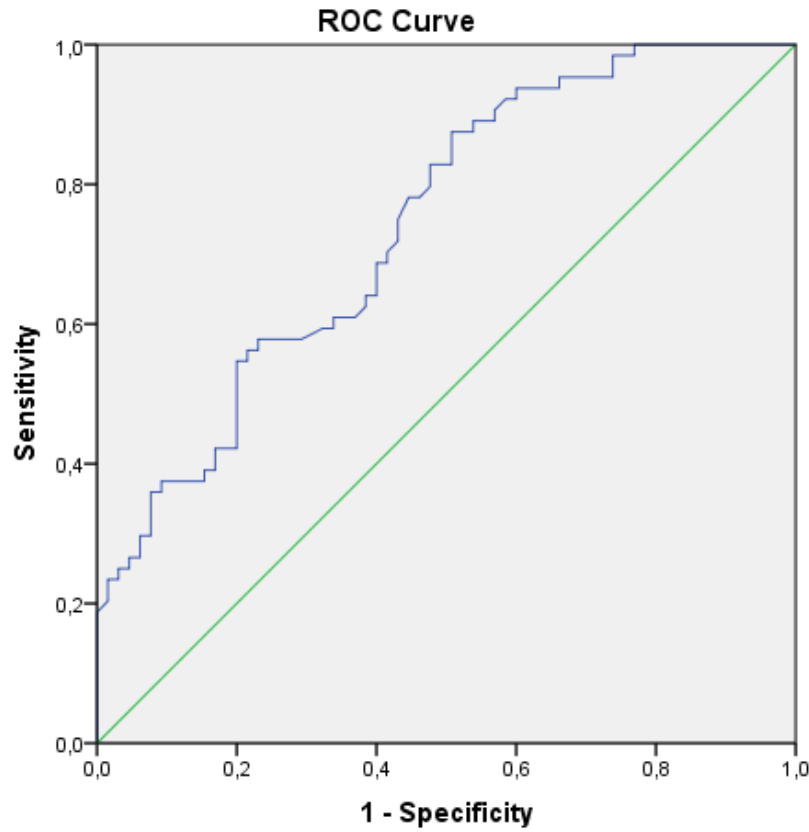
	Prognostik Nutrisyonel Index (PNI)	
	r	p
Yaş (yıl)	-0,158	0,074
SKB (mmHg)	-0,047	0,598
Glukoz (mg/dL)	-0,251**	0,004
HbA1c (%)	-0,300**	0,001
Albumin (g/L)	0,512**	0.000
CRP (mg/L)	-0,200*	0.023
HDL (mg/dL)	-0,065	0.486
DKB (mmHg)	-0,009	0.920

Pearson Korelasyon Analizi

Tablo 10: PNI düzeyinin klinik ve biyokimyasal veriler ile ikili korelasyonu

4.5 PNI ile T2DM İlişkisinin ROC Analizi

Prognostik nutrisyonel indeksin diyabetes mellitusu göstermede ne kadar etkili bir parametre olduğunu değerlendirmek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 1’de gösterilmiştir). ROC eğrisi analizine göre PNI 56.6 ‘nın altındaki değerlerinde %60.9 sensitivite ve %66.2 spesifite ile diyabeti göstermede anlamlı saptanmıştır [$p < 0.001$, AUC : =0.742, %95 güven aralığı (0.659- 0.826)].



Şekil 1: PNI'nın DM tanılı hastalarda ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi

($p < 0.001$, AUC: =0.742, %95 güven aralığı (0.659- 0.826))

4.6 PNI Regresyon Analizi

Regresyon analizine göre HbA1c, CRP, Ürik asit, HDL, glukoz hesaba katıldığında PNI değerinin diyabetes mellitus için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. PNI'nın her 1 birim azalması diyabetes mellitus riskini 1.48 kat artmaktadır (P=0.049) CI %95 =(1.002-2.184).

			%95 Güven Aralığı	
Değişkenler	P değeri	OR	Alt sınır	Üst sınır
PNI	0.049	1.48	1.002	2.184

Regresyon analizi

Tablo 11: PNI Regresyon Analizi

4.7 T2DM grubunda diyabet regülasyonuna göre diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının PNI ile ilişkisi

Çalışma grubundan T2DM grubu HbA1c ye göre iyi ve kötü kontrollü olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve gruplar arası PNI değeri ile mikrovasküler komplikasyonların ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. HbA1c'si 7.5 değerinin altında olanlar iyi kontrollü ve üstünde olanlar ise kötü kontrollü olarak değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizlerde ise diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati gelişimi açısından gruplar arasında PNI değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p değerleri sırası ile 0.295, 0.130, 0.674). Tablo 12 'de özetlenmiştir.

Komplikasyon	Grup	Komplikasyon var	Komplikasyon yok	p
Diyabetik Retinopati	İyi Kontrollü	6(%9.2)	13(%20)	0.295
	Kötü kontrollü	21(%32.2)	25(%38.4)	
Diyabetik Nefropati	İyi Kontrollü	6(%9.2)	13(%20)	0.130
	Kötü kontrollü	24(%36.9)	22(%33.9)	
Diyabetik Nöropati	İyi Kontrollü	11(%16.9)	8(%12.3)	0.674
	Kötü kontrollü	24(%36.9)	22(%33.9)	

İyi kontrollü: HbA1c < 7.5

Kötü kontrollü: HbA1c > 7.5

*:Ki-kare testi

Tablo 12: T2DM grubunda diyabet regülasyonuna göre diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının PNI ile ilişkisi

TARTIŞMA

Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda PNI'nın diyabeti gösterme, diyabetik regülasyon ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi arasındaki ilişkiyi incelediğimiz bu çalışmamızdan çıkan ana sonuçlar;

- 1) Çalışmamızda laboratuvar verilerinden HbA1c, ürik asit, potasyum, glukoz, CRP, albümin, HDL ile PNI arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- 2) PNI ile CRP, glukoz ve HbA1c arasında negatif korelasyon gözlemlendi.
- 3) PNI ile albümin arasında pozitif korelasyon saptandı.
- 4) ROC eğrisi analizine göre PNI 56.6 'nın altındaki değerlerinde %60.9sensitivite ve %66.2 spesifite ile diyabeti göstermede anlamlı saptanmıştır.
- 5) Regresyon analizinde PNI'nın her 1 birim azalmasında diyabetes mellitus gelişme riskinde 1.48 kat artış olduğu görüldü.

Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2021 verilerine göre yerküre üzerinde 537 milyon erişkin (20-79 yaş) T2DM tanısı ile yaşamaktadır. Yaklaşık olarak dünyadaki her 10 erişkin kişiden 1'ine karşılık gelmektedir. 2030 yılına kadar da bu sayının 643 milyon kişiye, 2045 yılına kadar da 783 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir(162).

Birçok insan farkında olmadan yıllardır T2DM hastasıdır. Bu durum, başlangıç yaşı ile teşhis yaşı arasında büyük farklılıklara neden olabilmektedir. Bazı tahminler, T2DM'li her 5 kişiden 1'inin diyabetli olduğunu bilmediğini iddia etmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezine (CDC) göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni diyabet tanılarının çoğunu 45-64 yaş arasındaki yetişkinler almaktadır(163). Hastalarda T2DM'nin ilk başladığı yaşı bulabilmek için direkt bir yaş tanımlamak mümkün olmasa da, kişinin yaşı ilerledikçe bu T2DM'ye yakalanma riski büyük ölçüde artmaktadır. 2020 yılında yayınlanmış Ulusal

Diyabet İstatistikleri Raporu'na göre(164), 2015 yılında 18 yaş ve üzeri ABD'li yetişkinlerin yaklaşık %13'ü T2DM hastasıdır. Başka bir kaynakta(165), 2016 yılında yapılan bir metaanalizde T2DM oranlarının 55-74 yaş arası Çinli yetişkinlerde, 20 ila 34 yaşındakilere kıyasla 7 kata kadar daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. ADA, ABD'de 65 yaş üstü kişilerin %29,2'sinin teşhis edilmiş olsun ya da olmasın T2DM hastası olabileceğini bildirmektedir. Çalışmamıza katılanların T2DM grubunun yaş ortalaması 60 (min-max 33-75) 'dir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 52.5 (min-maks 20-75) idi. Gruplar arasında çalışmamızda yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmesi, yaş ilerledikçe T2DM hastalığında tanı konmasının da artmasıyla T2DM grubunda yaşın daha yüksek saptanmasının literatür ile uyumlu olduğunu göstermiştir.

T2DM'nin prevalansı her iki cinsiyette de artmaktadır. Dünya çapında, erkeklerde kadınlardan 17,7 milyon kişinin daha fazla DM hastası olduğu tahmin edilmektedir. Yaptığımız bu çalışmada her iki grupta da cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Hipertansiyon ve diyabetin gelişiminin zaman içinde birbirini takip ettiği, normotansiyondan hipertansiyona geçişin kan basıncı değerlerinde keskin bir artış ile karakterize olduğu ve insülin direncinin hem prediyabet hem de diyabetin ortak özelliklerinden biri olduğu Meksika'da yapılan bir çalışmada saptanmış(166). Bizim çalışmamızda da kan basınçları karşılaştırıldığında, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncıyla T2DM arasında anlamlı bir ilişki saptamış olmamız literatür ile uyumlu olarak gözlenmiştir.

Tedavi edilmemiş hiperglisemik diyabetik hastalarda dislipidemiye sık olarak rastlanmaktadır. Hafif açlık hiperglisemisi olan insüline bağımlı olmayan diyabetik (NIDDM) hastada, karaciğerde TG açısından zengin lipoproteinlerin aşırı üretimine bağlı olarak, high density lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerinin azalmasıyla ilişkili olarak genellikle hafif

hipertrigliseridemi vardır(167). Daha hiperglisemik olan, tedavi edilmemiş NIDDM ve insüline bağımlı diyabetik (IDDM) hastalarda, azalmış yağ dokusu ve kas lipoprotein lipazı (LPL) aktivitesine bağlı olarak hafif ile orta derecede hipertrigliseridemi vardır. Bu hastalarda aynı zamanda TG açısından zengin lipoproteinlerin kusurlu LPL katabolizması ile bağlantılı olarak HDL kolesterol düzeyleri azalmıştır(168). Çalışmamızda HDL düzeyleri T2DM grubunda, sağlam kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde tespit edilmiş olup literatür ile uyumlu gözlenmiştir. Çalışmamızda LDL düzeyleri ve TG düzeyleri karşılaştırıldığında çalışma grupları arasında da anlamlı fark gözlenmemiştir.

Hiperlipidemi ve diyabeti olan hastalarda aynı zamanda hepatosteatoza sekonder Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişebilir. NAYKH yaklaşık 100 milyon Amerikalıyı etkilemiş olan ve tüm dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan bir halk sağlığı sorunudur. İleri karaciğer yetmezliği tüm dünya üzerinde karaciğere bağlı gelişen morbidite ve mortalitelerin de önde gelen nedenidir. Tedavi edilmezse ileri karaciğer fibrozisi siroz ve HCC'ye ilerleyebilir(49,50). Bu hastalarda karaciğer enzim yükseklikleri görülmektedir. Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz T2DM tanısı olan hastalar ve sağlam kontroller arasındaki çalışmamızda karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ile PNI'yı değerlendirdiğimizde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Aynı zamanda T2DM'de, KCFT bozukluğu ve hepatosteatozu olan hastalarda bel çevresinde genişleme gözlenmektedir. Bu genellikle kötü kontrollü seyretmekte olan T2DM'li hastalarda gözlenmektedir. Hepatosteatoz varlığı, kötü kontrollü T2DM gelişmiş olması ve KCFT bozukluğu olması, bel çevresinde genişleme olması diyabette inflamasyon ile ilişkilidir. Yüksek CRP, sialik asit, fibrinojen, serum amiloid A seviyeleri ve düşük albümin ve transferrin seviyeleri T2DM oluşumuyla ilişkilendirilmiştir(169). Diyabette inflamasyon ilişkisini göstermek için; inflamasyon belirteçlerinden olan CRP /albümin oranı (CAR) ve sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII) ile yapılan birçok çalışma literatürde

bulunmaktadır(138,170). Bizim çalışmamızda da T2DM hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve yine T2DM hastalarında PNI ile CRP arasında negatif korelasyon saptandı. Bu da bize T2DM deki kronik inflamasyonu gösteren anlamlı bir bulgudur.

T2DM tanılı hastalarda kronik komplikasyonlarının gelişiminde kronik inflamasyonun önemli olduğu iyi bilinmektedir ve çalışmalarla da gösterilmiştir(171,172).Yue ve ark (173), DRP'li hastalarda PLR ve NLR'nin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Wang ve ark.(174) sistemik inflamatuvar yanıt indeksi, NLR ve PLR'nin T2DM hastalarında DRP'nin varlığı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada, PNI'nın, T2DM'li hastalarda DRP için istatistiksel olarak anlamlı ve bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiş ve ROC eğrisi analizinde, PNI'nin DRP'yi tahmin etmedeki duyarlılığı %74 ve özgüllüğü %64 olarak tespit etmişlerdir (167). Aktaş ve ark. tarafından yapılan güncel bir çalışmada da PNI'nın T2DM'de DNÖP için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiş ve T2DM hastalarında PNI'daki bir birim azalma olması, DNÖP gelişme olasılığını 1,23 kat artırdığını saptamışlar (155). Ayrıca PNI ile DNP, diyabetin regülasyonu ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılmış olan çalışmalar da mevcuttur. Literatüre bakıldığında bu çalışmalarda PNI ile diyabetin gelişmesi ve prognozu arasında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (175,176). Zhang ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada PNI, eGFR ve glomerüler hasar ile korele gözlenmiş ve T2DM'li hastalarda DNP ilerlemesinin bağımsız bir belirleyicisi olarak saptanmıştır (175). Çalışmamızda da PNI ile diyabet regülasyonunu gösteren parametrelerden HbA1c ve açlık kan şekeri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre T2DM grubu arasında PNI ile diyabetin regülasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ancak PNI ile T2DM regülasyon durumuna göre T2DM grubu gruplandırıldığında (HbA1c<7,5% iyi kontrollü, HbA1c>7,5% kötü kontrollü) hastaların T2DM komplikasyonları ile PNI arasında da istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

PNI, bireylerin immün beslenme durumunu güçlü bir şekilde yansıtmak için geliştirilmiş, lenfosit ve albümin bazlı bir indekstir. Yetersiz beslenmenin belirteçlerinden olan hipoalbumineminin diyabette olumsuz sonuçlara yol açtığı kanıtlanmıştır(177,178). İnsan plazmasındaki baskın protein olan albümin, böbrek yetmezliği olan hastalarda artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir(179,180) . Bununla birlikte, bir hastanın genel bağışıklık ve beslenme durumlarını değerlendirmede tek bir göstergeye güvenmenin sınırlılıkları da vardır(181). Buna karşılık, serum albümini ve periferik kan lenfosit sayısından hesaplanan prognostik beslenme indeksi (PNI), organizmanın bağışıklık ve beslenme durumu organizmanın bağışıklık ve beslenme durumu hakkında kapsamlı bir değerlendirme sağlar. Hipoalbumineminin DNP'li T2DM tanılı hastalarda kötü sonuçlarla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır(182,183). Literatüre bakıldığında, PNI arttıkça albüminin arttığı gözlenmiştir (30,31). Bizim çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizine göre PNI, hipoalbuminemi ile pozitif korele olup literatür ile uyumlu olarak hipoalbumineminin diyabetes mellitus açısından olumsuz sonuçlara yol açtığı gözlenmektedir(184) .

Hem serum albümin düzeyleri hem de lenfosit sayısı inflamasyonla ilişkilidir. Ayrıca, inflamasyonu yansıtan bir biyobelirteç olan CRP düzeyinin düşük PNI skoru grubunda daha yüksek gözlenmesi bu fikri desteklemektedir(185). Buna ek olarak, KBH'da serum ürik asidi ile serum CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılmış olan bir çalışmada böbrek hastalığının patofizyolojisinde bu iki parametrenin rol oynadığı gösterilmiştir(186,187). Mevcut prospektif çalışmalarda, diyaliz öncesi KBH hastalarında ürik asit ve CRP düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, yazarların kronik böbrek hastalığında ürik asit ve CRP seviyelerinin arttığını gösterdiği önceki çalışmalarla uyumludur(188–190). Genel popülasyonla hiperürisemiye bağlı afferent arteriyollerde kalınlaşma renal kan akışında azalmaya neden olur (191,192). Aynı zamanda diyabetik hastalarda diyabet süresi ve diyabetin regülasyonuna bağlı olarak gelişen diyabetik nefropati

de inflamatuvar bir süreç olup ürik asit ve CRP yüksekliği ile giden bir durumdur(193). Bu bağlamda çalışmamızda ürik asidin PNI ile istatistiksel olarak anlamlı çıkması literatürü desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda da PNI arttıkça, CRP azaldığı ve albüminin arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda yaptığımız regresyon analizine göre PNI'nın her 1 birim azalmasında diyabetes mellitus gelişme olasılığında 1.48 kat artış gözlenmektedir. Çalışmamızda PNI azaldıkça HbA1c'nin arttığı saptanmıştır. PNI azaldıkça glikozun ve CRP'nin de arttığını tespit ettik. Diyabetes mellitus gibi kronik inflamasyona sebep olan durumlarda PNI azaldıkça DM'nin gelişme riskinin artmış olduğu tarafımızca bu çalışmada tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak PNI ile HbA1c ve açlık glukozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ve PNI ile HbA1c ve açlık glukozu arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

DNP, immünite bozukluğuna ve protein malnütrisyonuna katkıda bulunabilen kronik inflamatuvar bir durumdur, bu da inflamasyonu şiddetlendirebilir ve hastalığın ilerlemesini hızlandıracak bir kısır döngü yaratabilir (194–197). T2DM'li hastalar, diyabetik ortamda hiporeninemik hipoaldosteronizm, hiperosmolalite, insülin eksikliği ve K⁺ koruyucu ilaçlar gibi komorbiditeleri tedavi etmek için kullanılan ilaçların kullanımı gibi diyabet ortamındaki bir dizi değişiklik nedeniyle hiperkalemiye daha duyarlıdır. Diyabet için medikal tedavi başlanan hastaların %26'sında kronik böbrek hastalığı (KBH) mevcuttur. İlk yıl içerisinde hiperkalemi gelişme riski oldukça yüksektir. Hiperkalemi mevcut olduğunda klinik özellikler asendan paralizi, kuadripleji, arefleksi, kranial sinir anormallikleri ve ölümcül olabilen ventriküler fibrilasyon ve asistoli gibi EKG'de değişiklikler gözlenebilir(198,199). Çalışmamızda PNI ile potasyum arasında anlamlı ilişki saptanmış olup T2DM hastalarında potasyum değeri sağlıklı kontrole göre normal aralıkta ancak üst sınıra yakın olarak görüldü. Bunun da T2DM de görülen DNP ye bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Epitelyal over kanseri tanısı almış olan hastalarda, trombosit ile PNI ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada kitle eksizyonu öncesi PNI'daki azalma, trombosit sayısındaki artışla korelasyon göstermiştir ve istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, PNI hastalığa özgü sağkalımı öngörmeye trombosit sayısına göre anlamlı bir değere sahip gözlenmiştir. (200). Literatürde malignitesi olanlarda trombosit değerlerinin PNI ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise T2DM hastalarının hemogram parametreleri incelendiğinde trombosit düzeyleri, nötrofil, lökosit ve hemoglobinin parametreleri ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlenememiştir.

PNI ile yapılan bir çalışmada, gastrointestinal cerrahi risklerinin, ameliyat sonrası komplikasyonların, diyabetik ayak ülserlerinin(201) değerlendirilmesi, sistemik immün beslenme ve inflamatuvar durumun göstergeleri olarak ortaya çıkan periferik kan lenfosit sayımlarının ve serum albümin seviyelerinin değerlendirilmesini içeriyordu(145,5). Çok sayıda çalışma, PNI'nin cerrahi onkoloji ortamında kullanımını doğrulamıştır. Örneğin, Mohri ve arkadaşları, düşük bir PNI'nin kolorektal kanser cerrahisini takiben azalan beş yıllık sağkalımla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (OR = 2.25, %95 güven aralığı 1.42–3.59) (6). Ek olarak, diğer denemeler, çeşitli kanser türlerinde düşük postoperatif mortalite ile PNI'nin ilişkili olduğunu göstermiştir(7). Çok sayıda çalışma, PNI'nin mide kanseri, hepatoselüler karsinom, nazofaringeal karsinom, kolorektal kanser (5,8,9,202,203), kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar(10,203), akut pankreatit, akut böbrek hasarı (204) ve diyabetik retinopati için prediktif veya prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini de göstermiştir. (205–207). Ayrıca PNI, çocuklarda(208) ve KBH'li yaşlı hastalarda artan mortalite riskiyle de ilişkiliydi (205). Son yıllarda PNI, kalp yetmezliği ve obstrüktif akciğer hastalıklarında akut alevlenmeler, COVID-19, gibi birçok hastalığın prognozu için yeni bir belirleyici olacak hale gelmiştir (45,206). Periferik kan lenfosit sayısı ve albümin konsantrasyonunun bir kombinasyonu olarak PNI, hastaların beslenme durumunu bağışıklık

tepkisine bağlar(5) . Beslenmenin bağışıklığın yanıtlarının düzenlenmesinde kritik rol oynadığı bilinmektedir. Protein-enerji malnütrisyonu, hücre aracılı bağışıklıkta, fagosit fonksiyonunda, kompleman sisteminde ve sitokin üretiminde bozulma olarak kendini gösteren immün yetmezlik ile ilişkilidir (209,210).

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde PNI ile T2DM'nin gelişme olasılığını göstermede kullanılabilecek olan bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte, T2DM hastalarında PNI'nın prognostik düzeyde diyabetes mellitusu göstermede duyarlılık ve özgüllüğünün etkili bir faktör olduğu saptanmıştır. ROC eğrisi analizi ile 56.6 eşik değerinde %60.9 sensitivite ve % 66.2 spesifite ile diyabeti göstermede prognostik nütrisyonel indeks anlamlı saptanmıştır. Bu sonuçlar bize PNI'nın diyabetin regülasyonunu göstermede faydalı olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızın tek merkezli olması ve hasta sayısının görece buna bağlı olarak az olması en önemli kısıtlılıklarıdır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Diyabetes mellitus çağımızın önemli hastalıklarından biridir. Sinsi bir hastalık olup geliştirebileceği retinopati, nefropati ve nöropati ile hastaların hayat kalitesini oldukça bozabilen kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır.

Prognostik Nutrisyonel İndeks hem beslenme hem de inflamatuvar durumu yansıtan güncel bir ölçektir. Serum albümin düzeyleri ve periferik lenfosit sayılarına göre hesaplanır. Literatürde PNI'nın çeşitli kanser türlerinin, kardiyovasküler hastalıkların ve akut böbrek hasarının prognozunu göstermede kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Kronik inflamasyonla giden T2DM hastalarında PNI'nın diyabet regülasyonuna ve diyabetin komplikasyonlarına etkisini değerlendirdiğimiz bu güncel çalışmamızda PNI değeri azaldıkça, HbA1c düzeylerinin ve CRP'nin arttığı, albüminin azaldığı tespit edilmiştir. ROC eğrisi analizine göre PNI 56.6 'nın altındaki değerlerinde %60.9 sensitivite ve %66.2 spesifite ile diyabeti göstermede anlamlı saptanmıştır. Ayrıca PNI'nın her 1 birim azalmasında diyabetes mellitus gelişme olasılığında 1.48 kat artış gözlenmiştir. Diyabet ve PNI ilişkisi göz önüne alındığında çalışmamızdaki sonuçların literatüre PNI'nın diyabetes mellitusun takibinde diyabet regülasyonunu değerlendirmede kullanılabilecek anlamlı bir değer olması ile ilgili katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. . Ankara: Bayt matbaası; 2018. 15–35 p.
2. Jensen T, Deckert T. Diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. Generalized vascular damage in insulin-dependent diabetic patients. *Horm Metab Res Suppl.* 1992;26:68–70.
3. Deedwania P. Hypertension, Dyslipidemia, and Insulin Resistance in Patients With Diabetes Mellitus or the Cardiometabolic Syndrome: Benefits of Vasodilating β -Blockers. *The Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. 2011 Jan 1;13(1):52–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00386.x>
4. Ahmed I, Kaifi HM, Tahir H, Javed A. Malnutrition among patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci.* 2022 Nov 23;39(1).
5. Onodera T, Goseki N, zasshi GKN gekagakkai, 1984 undefined. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *europemc.org* T Onodera, N Goseki, G Kosaki Nihon gekagakkai zasshi, 1984 • *europemc.org* [Internet]. [cited 2024 Jun 11]; Available from: <https://europemc.org/article/med/6438478>
6. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg* [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Jun 11];37(11):2688–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23884382/>
7. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, et al. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Jun 11];58(11):1048–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445177/>
8. Gao QL, Shi JG, Huang YD. Prognostic Significance of Pretreatment Prognostic Nutritional Index (PNI) in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 11];73(9):1657–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924631/>
9. Nogueiro J, Santos-Sousa H, Pereira A, Devezas V, Fernandes C, Sousa F, et al. The impact of the prognostic nutritional index (PNI) in gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jun 11];407(7):2703–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35932298/>
10. Zencirkiran Agus H, Kahraman S. Prognostic nutritional index predicts one-year outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2024 Jun 11];75(5):450–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498720/>
11. Barutcu Atas D, Tugcu M, Asicioglu E, Velioglu A, Arikan H, Koc M, et al. Prognostic nutritional index is a predictor of mortality in elderly patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jun 11];54(5):1155–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34562196/>

12. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J V. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 16];29(1):32–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16373892/>
13. Yöneticisi Tansu GÖNEN T, Engin Potoğlu B. Obstruktif uyku apnesi olan diyabetik olgularda makülanın optik koherens tomografi ile retrospektif değerlendirilmesi. 2021 [cited 2024 Jun 16]; Available from: <http://acikerisim.nku.edu.tr/xmlui/handle/20.500.11776/4305>
14. Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2016. Türkiye Diyabet Vakfı; 2016.
15. Karakoç Kumsar A, Taşkın Yılmaz F, Gündoğdu S. Tip 2 diyabetli bireylerde algılanan semptom düzeyi ile HbA1c ilişkisi. *Cukurova Medical Journal* [Internet]. 2019;44:61–8. Available from: <https://doi.org/10.17826/cumj.551234>
16. Watanabe M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of Japanese male workers. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Dec [cited 2024 Jun 16];26(12):3209–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633803/>
17. Wang SY, Shen TT, Xi BL, Shen Z, Zhang X. Vitamin D affects the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Jun 16];12(2):254–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593190/>
18. Selçuk KT, Ünal B. Bigadiç'te 45–74 yaş bireylerde diyabet prevalansı ve farkındalık durumunun belirleyicileri. *Turkish Journal of Public Health* [Internet]. 2013 Dec 26 [cited 2024 Jun 16];11(3):160–73. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tjph/issue/16575/173081>
19. WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 16];299–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26158184/>
20. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jan [cited 2024 Jun 16];33 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042772/>
21. Yıldız H, Pehlivan D. Diyabet Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşım. *Sağlık & Bilim 2022: İç Hastalıkları*. 2022;7.
22. Kahn R. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 [cited 2024 Jun 16];20(7):1183–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9203460/>
23. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi.
24. Ngo A, Cheng KW, Chaloupka FJ, Shang C. The Effect of MPOWER Scores on Cigarette Smoking Prevalence and Consumption. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Jun 16];105 Suppl:S10. Available from: <https://pmc/articles/PMC5681881/>
25. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Jun 16];8(4):228–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064493/>

26. World Health Organization. WHO Report on The Global Tobacco Epidemic. The MPOWER package. 2008;1–336.
27. Olgun N, Doç Hayat YALIN Y, Hem Hülya Gülyüz DEMİR U, Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü A, Üniversitesi Hastanesi Diyabet Sorumlu Hemşiresi Y. Diyabetle Mücadelede Diyabet Risklerinin Belirlenmesi ve Tanılama Diagnosis And Risk Determination Of Diabetes Dealing With Diabetes. [cited 2024 Jun 16]; Available from: www.turkishfamilyphysician.com
28. Aksu İ. Akademisyenlerde tip 2 diyabet riski: Güneydoğu Türkiye örneği. 2018 [cited 2024 Jun 16]; Available from: <http://openaccess.hku.edu.tr/xmlui/handle/20.500.11782/1784>
29. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebbari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jun 16];21(17):1–34. Available from: [/pmc/articles/PMC7503727/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000000/)
30. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 16];5(2):128. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748926/>
31. Yazar S, Corresponding /, Mustafa D, İstanbul K, Üniversitesi M, Fakültesi T, et al. Tip 2 diyabette fizyopatolojik tedavi yaklaşımı ve pioglitazonun yeri. 2017 [cited 2024 Jun 16]; Available from: <http://openaccess.biruni.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12445/161>
32. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* [Internet]. 2009 Apr [cited 2024 Jun 16];58(4):773–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336687/>
33. Meltem Koç E, Ayhan Başer D, Özkara A, Kahveci R, Demir Alsancak A, Yaşar İ, et al. Diyabet Tanısıyla İzlenen Hastalarda Yaşam Kalitesi ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi: Türkiye İçin Bir Pilot Çalışma. *Konuralp Tıp Dergisi* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2024 Jun 16];7(2):76–82. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktd/issue/10294/126272>
34. Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2011;18(4):181–223.
35. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753–86.
36. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Jun 16];44(Suppl 1):S111–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298420/>
37. Halis Tanrıverdi M, Üniversitesi D, Fakültesi T, Hekimliği Anabilim Dalı A, Çelepkolu T, Aslanhan H. Diabetes mellitus and primary health care. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2024 Jun 16];4(4):562–7. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jcei/issue/9891/122249>

38. Sayin Kasar K, Kizilci S. Oral Antidiyabetik İlaç Kullanım Hataları ve Etkileyen Faktörler Oral AntidiabeticDrugs User ErrorsandInfluencingFactors. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Araştırma Makalesi GUSBD. 2017;6(3):128–37.
39. Akçıl Bulguroğlu M, İbrahim Bulguroğlu H, Ayşe Karaduman A. TheEffects Of Pilates Exercises Training On Health-RelatedPhysicalFitnessParameters in People withType 2 Diabetes: A RandomizedControlled Trial. Symirna Tıp Dergisi [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 16];1–8. Availablefrom: www.randomizer.com
40. DiabetesMellitus Çalışma ve Eğitim Grubu [Internet]. [cited 2024 Jun 16]. Availablefrom: www.bayt.com.tr
41. Bantle J, Wylie-Rosett J, Albright A, Apovian C, Clark N, Franz M, et al. Nutritionrecommendationsandinterventionsfordiabetes: a positionstatement of theAmericanDiabetesAssociation. DiabetesCare [Internet]. 2008 Jan [cited 2024 Jun 16];31 Suppl 1(SUPPL. 1). Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165339/>
42. Okburan G, Büyükkaragöz AH. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği - Beslenme ve Fiziksel Aktivite. Beslenme ve Diyet Dergisi [Internet]. 2018 Dec 31 [cited 2024 Jun 16];46(3):294–302. Availablefrom: <https://beslenmevediyetdergisi.org/index.php/bdd/article/view/310>
43. Okburan G, Büyükkaragöz SA. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği - Beslenme ve Fiziksel Aktivite. Beslenme ve Diyet Dergisi [Internet]. 2018 Dec 31 [cited 2024 Jun 16];46(3):294–302. Availablefrom: <http://search/yayin/detay/378322>
44. Brunetti L, Kalabalik J. Management of Type-2 DiabetesMellitus in Adults: Focus on IndividualizingNon-InsulinTherapies. PharmacyandTherapeutics [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 Jun 16];37(12):687. Availablefrom: <http://pmc/articles/PMC3541864/>
45. Eray E BM. Tip 2 Diyabet Tedavisi. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi . 2005;12:66–21.
46. Salmanoğlu M. Tip 2 Diyabetin Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavisi. Klinik Tıp Bilimleri [Internet]. 2019 Apr 5 [cited 2024 Jun 16];7(3):20–3. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktb/issue/47551/600078>
47. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. JAMA [Internet]. 2019 May 21 [cited 2024 Jun 16];321(19):1926–7. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009043/>
48. Balkan B, Demir G, Balkan F, Çetingök H, Atıç E. Metformin ilişkili Laktik Asidoz; Bir Olgu Nedeni İle Literatürün Gözden Geçirilmesi. Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2024 Jun 16];3(1):49–53. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/atk/issue/54138/731313>
49. Lamoia TE, Shulman GI. Cellular andMolecularMechanisms of Metformin Action. EndocrRev [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Jun 16];42(1):77–96. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897388/>
50. Lamoia TE, Shulman GI. Cellular andMolecularMechanisms of Metformin Action. EndocrRev [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Jun 16];42(1):77–96. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897388/>

51. Şimşek A, Aydoğan Ü, Yaman H, Çiğerli Ö, Sağlam K. Metformin Tedavisinin Serum Total Vitamin B12, komosistein ve Transkobalamin Düzeylerine Etkisi. Nobel Medicus. 2013;9(3):14–21.
52. Harmancı U, Gürlek A. Eski İlaç, Eski ve Yeni Kullanımları: Metformin. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2005;1(12):29–37.
53. Keskin F. Oral Antidiyabetikler ve İnsulinomimetik Ajanlar. Türk Diyabet Yıllığı 2018-2019. 2019;63.
54. Cengiz Ecemiş G, Atmaca H, Mayıs Üniversitesi O, Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı T. Journal of ExperimentalandClinicalMedicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi Oral antidiyabetik ajanlar Oral antidiabeticagents. 2012;
55. Ersoy C. Erişkinde Güncel Diyabet Tedavisi. Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi 2016-2018 Dönem Kitabı. 2018;235–42.
56. Kaya A. Tip 2 DM’de oral antidiyabetik tedavi. In: 6 İç Hastalıkları kongresi. 2004. p. 6–12.
57. Pfeiffer AFH, Klein HH. Thetreatment of type 2 diabetes. DtschArzteblInt [Internet]. 2014 Jan 31 [cited 2024 Jun 17];111(5):69–82. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24612534/>
58. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascularbenefitbeyondglycaemiccontrol. NatRevCardiol [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jun 17];17(12):761–72. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665641/>
59. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. Thepharmacokineticsandpharmacodynamics of SGLT2 inhibitorsfortype 2 diabetesmellitus: thelatestdevelopments. ExpertOpinDrugMetabToxicol [Internet]. 2018 Dec 2 [cited 2024 Jun 17];14(12):1287–302. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463454/>
60. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitorsandmechanisms of cardiovascularbenefit: a state-of-the-art review. Diabetologia [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Jun 17];61(10):2108–17. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132036/>
61. KARADENİZ A, Babayiğit E. Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörlerinin Renal ve Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerine Etkileri: Sistemati Derleme. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 17];41(3):346–52. Availablefrom: <http://search/yayin/detay/490635>
62. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. FournierGangreneAssociatedWithSodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of SpontaneousPostmarketingCases. Ann InternMed [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 17];170(11):764–9. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060053/>
63. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, EurichBsp DT, Goldenberg R, et al. In Vitro Evaluation of HypoglycemicAgentstoTarget Human IsletAmyloidPolypeptide: A Key Protein Involved in AmyloidDepositionand Beta-Cell Loss. 2015 [cited 2024 Jun 17]; Availablefrom: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.034>

64. Karahan İ, Alp Ç, Güngüneş A, Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Y, Üniversitesi Çorum Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği H, Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı K, et al. Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri. *Ortadoğu Tıp Dergisi* [Internet]. 2018 Sep 30 [cited 2024 Jun 17];10(3):381–5. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ortadogutipdergisi/issue/39518/333690>
65. Çubuk G, İnce S. Oral Antidiabetic Drugs. *Kocatepe VetDerg* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Jun 17];8(1):95–102. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/kvj/issue/32968/367589>
66. Turan E, Kulaksızoğlu M. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. 31(Supp:1):86–94.
67. Polat Korkmaz DrÖ. Tip 2 Diyabette Güncel Farmakolojik Tedavi Algoritması. *Klinik Tıp Bilimleri* [Internet]. 2017;5(4):71–5. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktb/issue/47544/599348>
68. Diyab Obez T, Turk /, DiabObes J, Özer M, Ecevit B, Rektörü Ü, et al. Diyabet ve Obezite Turkish Journal of Diabetes and Obesity Türkiye D e r g i s i Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır Bülent Ecevit Üniversitesi adına Sahibi Owner on behalf of Bülent Ecevit University. 2017 [cited 2024 Jun 17];1(2). Availablefrom: www.bulustasarim.com.tr
69. Yılmaz MT, Gül K, editors. Diyabette İnsülin tedavisi. 1. Baskı. 2021.
70. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 Diabetes management algorithm - 2020 Executive summary. *Endocr Pract* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 17];26(1):107–39. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022600/>
71. Cornell S. Comparison of the diabetes guidelines from the ADA/EASD and the AACE/ACE. *J Am Pharm Assoc* (2003) [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jun 17];57(2):261–5. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065547/>
72. Bayrak G, Çolak R. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. *J Exp Clin Med* [Internet]. 2012;29(1s):7–11. Availablefrom: <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29.s1.003>
73. Eroğlu N. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal* [Internet]. 2018;1(2):6–12. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/en/pub/iduhs/issue/39436/465088>
74. Turan T, Karahan İ, Güngüneş A. Diyabetik ketoasidozda tanı ve tedavi yaklaşımı. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2019 Jul 1;2(3):92–8.
75. Demirci Yıldırım T, Soyaltın UE, Develi A, Yıldırım M, Elyiğit F. Diyabetik Ketoasidoza Yaklaşımımız. *Tepecik Eğit Hast Derg*. 2014;24(3):163–6.
76. Besli GE, Akyıldız BN, Ağın H, Anıl AB, Citak A, Duman M, et al. Diyabetik Ketoasidoz Tedavi Protokolü. *Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi* [Internet]. 2020;7(1):74–90. Availablefrom: <http://search.yayin/detay/484826>

77. Adeyinka A, Kondamudi NP. HyperosmolarHyperglycemicSyndrome. StatPearls [Internet]. 2023 Aug 12 [cited 2024 Jun 17]; Availablefrom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482142/>
78. Bayraktar V, BERK B. Diyabet hastalığında hastanın klinik eczacı tarafından bilgilendirilmesi, öncesi ve sonrası. [İstanbul]: İstanbul Medipol Üniversitesi; 2019.
79. Theurey P, Vial G, Fontaine E, Monternier PA, Fouqueray P, Bolze S, et al. Reducedlacticacidosis risk withImeglimin: Comparisonwith Metformin. PhysiolRep [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Jun 17];10(5). Availablefrom: </pmc/articles/PMC8915386/>
80. Şenyiğit A. Tip 2 Diyabette Koroner Arter Hastalığı Varlığı Serebrovasküler Hastalık İçin Bir Risk Faktörü müdür? AnatolianClinictheJournal of MedicalSciences [Internet]. 2018;23(3):173–6. Availablefrom: <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.403862>
81. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, Birtanırız A, Kumdereli S, et al. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması Ischemicperipheralarterialdisease: A screeningsurvey. TurkGogus Kalp Damar Cerrahisi Derg [Internet]. 2012 [cited 2024 Jun 17];20(3):450–7. Availablefrom: www.tgkdc.dergisi.org
82. MaciejSerda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, Hinnebusch R, et al. Theinvestigation of peripheralarterialdisease in Silivri district, in İstanbul. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editors. Nobel Medicus [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 17];16(1):343–54. Availablefrom: <https://avesis.istanbul.edu.tr/yayin/4416001e-6c26-4ed5-83d6-73bbe36bfda4/the-investigation-of-peripheral-arterial-disease-in-silivri-district-in-istanbul>
83. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. MicrovascularComplications of Type 2 DiabetesMellitus. CurrVascPharmacol [Internet]. 2019 May 3 [cited 2024 Jun 17];18(2):117–24. Availablefrom: <https://www.eurekaselect.com/article/98322>
84. MB DS, AF RG. Diabeticnephropathyandinflammation. World J Diabetes [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 17];5(3):393. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936261/>
85. Hughes DB, Britton ML. Angiotensin-convertingenzymeinhibitorsorangiotensin II receptorblockersforpreventionandtreatment of nephropathyassociatedwithtype 2 diabetesmellitus. Pharmacotherapy [Internet]. 2005 Nov [cited 2024 Jun 17];25(11):1602–20. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16232022/>
86. Bingöl G, Topbaş E, Gör Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ö, Bölümü H, Üy Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ö, Bingöl G. Diyabetik Nefropati Evreleri ve Evrelere Özgü Hemşirelik Yaklaşımı
DiabeticNephropathyPhasesandNursingApproachSpecifictoPhases. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireleri Derneği Nefroloji Hemşireliği Dergisi. 2018;2(13).
87. Critchley JAJH, Zhao HL, Tomlinson B, Leung W, Thomas GN, Chan JCN, et al. Management of nephropathy in patientswithtype 2 diabetes. ChinMed J (Engl). 2002 Jan;115(1):129–35.
88. Akkaya S, Açıkalin B, Asilyazici E, Yılmaz A, Yamiç M, Kocapinar Y, et al. Diyabetik Retinopatinin Tanı ve Tedavisi DiagnosisandTreatment of DiabeticRetinopathy.

89. Makalesi A, Özçelik YB, Altan A, Bülent Z, Üniversitesi E, Fakültesi M, et al. Diyabetik Retinopati Teşhisi için Fundus Görüntülerinin Derin Öğrenme Tabanlı Sınıflandırılması. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 17];29(29):156–67. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ejosat/issue/65857/1011806>
90. Bresnick GH. Diabeticmacularedema. A review. Ophthalmology [Internet]. 1986 [cited 2024 Jun 17];93(7):989–97. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3531959/>
91. Özçelik YB, Altan A. Diyabetik Retinopati Teşhisi için Fundus Görüntülerinin Derin Öğrenme Tabanlı Sınıflandırılması. EuropeanJournal of ScienceandTechnology. 2021 Dec 9;
92. Türk HB, Kerimoğlu H. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Patogenez. Güncel Retina Dergisi [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 18];2(2):94–101. Availablefrom: <http://search/yayin/detay/271514>
93. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulatesoccludinphosphorylationandcontributestoendothelialpermeability. InvestOphthalmolVisSci [Internet]. 2006 Nov [cited 2024 Jun 18];47(11):5106–15. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17065532/>
94. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabeticretinopathy. DiabetesCare [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2024 Jun 18];26 Suppl 1(SUPPL. 1). Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12502630/>
95. Calcutt NA. Diabeticneuropathyandneuropathicpain: a (con)fusion of pathogenicmechanisms? Pain [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 18];161(Suppl 1):S65–86. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32999525/>
96. Kaplan H. DiabetesMellituslu Hastalarda İnce Lif Nöropatisi Varlığının Korneal Konfokal Mikroskopi ile Araştırılması [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 18]. Availablefrom: <http://acikerisim.ybu.edu.tr:8080/xmlui/handle/123456789/3354>
97. Bayram H, Elçioğlu HK. Diyabetik Nöropatiye Güncel Tedavi Yaklaşımları. Marmara Pharm J. 2016;20:252–62.
98. Bayram H, Elçioğlu HK. Diyabetik nöropatiye güncel tedavi yaklaşımları. Marmara Pharm J [Internet]. 2016 Mar 21 [cited 2024 Jun 18];20(3):252–62. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/marupj/issue/17951/188737>
99. Terzi DrM, Dr. Nilgün Cengiz, Onar DrMK. Diyabetik Nöropati. J ExpClinMed [Internet]. 2009 Dec 31 [cited 2024 Jun 18];21(1):39–49. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/en/pub/omujecm/issue/20393/215906>
100. Kim J. Thepathophysiology of diabeticfoot: a narrativerewiew. Journal of YeungnamMedicalScience [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jun 18];40(4):328–34. Availablefrom: <http://www.e-jyms.org/journal/view.php?number=2810>
101. Bandyk DF. Thediabeticfoot: Pathophysiology, evaluation, andtreatment. Semin VascSurg [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Jun 18];31(2–4):43–8. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30876640/>

102. Inbrief: What is an inflammation? 2021 May 18 [cited 2024 Jun 18]; Availablefrom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279298/>
103. Okdahl T, Wegeberg AM, Pociot F, Brock B, Størting J, Brock C. Originalresearch: Low-gradeinflammation in type 2 diabetes: a cross-sectionalstudyfrom a Danishdiabetesoutpatientclinic. BMJ Open [Internet]. 2022 Dec 14 [cited 2024 Jun 18];12(12):62188. Availablefrom: [/pmc/articles/PMC9756179/](https://pmc/articles/PMC9756179/)
104. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: CurrentConceptsandFuturePerspectives. EuropeanCardiologyReview [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 18];14(1):50. Availablefrom: [/pmc/articles/PMC6523054/](https://pmc/articles/PMC6523054/)
105. V. Stankov S. Definition of Inflammation, Causes of InflammationandPossible Anti-inflammatoryStrategies. Open Inflamm J. 2012 Aug 3;5(1):1–9.
106. May JE, Marques MB, Reddy VVB, Gangaraju R. Three neglectednumbers in the CBC: The RDW, MPV, and NRBC count. CleveClin J Med. 2019 Mar 1;86(3):167–72.
107. Köroğlu A, Tangün Y, Ören H, Tüfekçi Ö. Tam Kan Sayımı. In: Hematoloji laboratuvarı kılavuzu-1. Türk Hematoloji Derneği; 2014.
108. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, FunctionandAllostery. SubcellBiochem [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 18];94:345. Availablefrom: [/pmc/articles/PMC7370311/](https://pmc/articles/PMC7370311/)
109. Çayır E. Demir eksikliği anemisi ve kanama öyküsü olan hastalarda demir eksikliğinin trombosit fonksiyon bozukluğuna etkisi. 2019 [cited 2024 Jun 18]; Availablefrom: <http://dspace.kocaeli.edu.tr:8080/xmlui/handle/11493/13403>
110. Nutritionalanaemias : report of a WHO scientificgroup [meetingheld in Genevafrom 13 to 17 March 1967] [Internet]. [cited 2024 Jun 18]. Availablefrom: <https://iris.who.int/handle/10665/40707>
111. YILDIRIM Dİ, MARAKOĞLU K. Diyabet Hastalarında D Vitamini ile Hba1c İlişkisinin Değerlendirilmesi. Selçuk Tıp Dergisi [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Jun 18];35(1):37–42. Availablefrom: <http://search.yayin/detay/344120>
112. Maner BS, Killeen RB, Moosavi L. MeanCorpuscular Volume. StatPearls [Internet]. 2024 Mar 21 [cited 2024 Jul 3]; Availablefrom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545275/>
113. Yilmaz MA, Duran C, Basaran M. Themean platelet volumeandneutrophiltolymphocyteratio in obeseandleanpatientswithpolycysticovarysyndrome. J EndocrinolInvest [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jun 18];39(1):45–53. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100531/>
114. Eser K, Sezer E, Erçolak V. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW): Metastatik Kolorektal Kanserde Prognoz Belirleyici Olarak Kullanımı. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi [Internet]. 2019 Jan 28 [cited 2024 Jul 2];9(1):66–72. Availablefrom:

https://www.researchgate.net/publication/330522249_Eritrosit_Dagilim_Genislighi_RDW_Metastatik_Kolorektal_Kanserde_Prognoz_Belirleyici_Olarak_Kullanimi

115. Pekgor S. Hipotiroidizmi Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi AUTHORS / YAZARLAR. Article in EurasianJournal of FamilyMedicine [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 18]; Availablefrom: <https://doi.org/10.33880/ejfm.2020090304>
116. Dinçoğlu H, Eray İK. Evaluation of the relationship of between HbA1c with MPV and PDW levels in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Ankara Medical Journal. 2020;20(4):825–34.
117. Büyükkeçeci F, Üniversitesi E, Fakültesi T, Hastalıkları İ, Dalı A, Dalı HB. Erişkinlerde Trombositopeniler. Türk Hematoloji Derneği - Temel Hemostaz Tromboz Kursu. 2007;04.
118. Kaptan K. Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım. 5 İlk Basamak Kursu . 2006;11(5).
119. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2024 Jun 18];103(3):333–7. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19166685/>
120. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, Yamwong S, McEvoy M, Attia J, et al. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 18];114(6):1299–309. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26245769/>
121. Atak BM, Taslamacıoğlu Duman T, Aktas G, Kocak MZ, Savli H. Platelet Distribution Width is Associated with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy and Neuropathy. National Journal of Health Sciences [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 18];3(3):95–8. Availablefrom: <https://ojs.njhsciences.com/index.php/njhs/article/view/83>
122. Santral Venöz Katater ilişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Ortalama Trombosit Hacmi, Trombosit Dağılım Genişliği, Nötrofil Lenfosit Oranı Ve Monosit Lenfosit Oranı Bir Ön Belirteç midir? | TARD Akademi [Internet]. [cited 2024 Jun 18]. Availablefrom: <https://akademi.tard.org.tr/?p=bildiri&kID=11212&sec1=&session=10681060u32043180s53405301>
123. Gao H, Ma HJ, Li YJ, Li Y, Zhang JR. Relationship between platelet activation markers and spontaneous abortion: A meta-analysis. Open Life Sci [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jun 18];17(1):1669–78. Availablefrom: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36567721>
124. Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. J Hematol Oncol [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 18];14(1). Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34674757/>
125. YANIK T. Kan Hücrelerinin İzolasyonu ve Transfeksiyonu. [İstanbul]: Marmara Üniversitesi; 2003.

126. Saruhan BG, Dereli S. Lenfosit Çeşitleri ve İmmün Sistemdeki Görevleri. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2024 Jun 18];(1):41–8. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/duvetfd/issue/29547/317078>
127. Ertürk M, Sürgit Ö, Yalçın AA, Uzun F, Akgül Ö, Gürdoğan M, et al. Nötrofil/Lenfosit oranı ile yavaş koroner akım arasındaki ilişkinin incelenmesi. Dicle Tıp Dergisi [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2024 Jun 18];40(4):537–42. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/dictetip/issue/4708/64353>
128. Ertürk M, Sürgit Ö, Yalçın AA, Uzun F, Akgül Ö, Gürdoğan M, et al. Nötrofil/Lenfosit oranı ile yavaş koroner akım arasındaki ilişkinin incelenmesi. Dicle Tıp Dergisi [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2024 Jun 18];40(4):537–42. Availablefrom: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/dictetip/issue/4708/64353>
129. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, PriyaNarayanan S, Caldwell RB. Arginase: A MultifacetedEnzymelImportant in HealthisandDisease. PhysiolRev [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jun 18];98(2):641–65. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29412048/>
130. Li S, Cao W, Han J, Tang B, Sun X. Thediagnosticvalue of whitebloodcell, neutrophil, neutrophil-to-lymphocyteratio, andlymphocyte-to-monocyteratio in patientswithprimaryangleclosureglaucoma. Oncotarget [Internet]. 2017 Sep 9 [cited 2024 Jun 18];8(40):68984. Availablefrom: [/pmc/articles/PMC5620313/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29412048/)
131. Gayretli Aydın ZG, Tanır G. Kawasaki Hastalığında Koroner Arter Tulumunun Belirlenmesinde Lenfosit Monosit Oranının Değeri Kawasaki Hastalığı: Lenfosit Monosit Oranı. Bakırköy Tıp Dergisi [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Jun 18];15(2):182–6. Availablefrom: <http://search.yayin/detay/315769>
132. Eren H, İnanır M. Diyabetik Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Trombosit/Lenfosit Oranı ile Koroner Yavaş Akım Arasındaki İlişki. MN Kardiyoloji. 2021;28(3):131–8.
133. Bedel C, Korkut M. Neutrophil-to-LymphocyteRatioand Covid-19. Shock [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Jun 18];56(5):874. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33337737/>
134. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-LymphocyteRatioandOutcomes in Louisiana Covid-19 Patients. Shock [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2024 Jun 18];54(5):652–8. Availablefrom: [/pmc/articles/PMC7326320/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33337737/)
135. Keser G. Akut Faz Reaktanları. In: 11 Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Antalya; 2009. p. 182–4.
136. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acutephasereactionandacute-phaseproteins. J ZhejiangUnivSci B [Internet]. 2005 Nov [cited 2024 Jun 18];6(11):1045–56. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16252337/>
137. C-Reaktif Protein (CRP).
138. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, et al. Role of C-Reactive Protein in DiabeticInflammation. MediatorsInflamm. 2022 May 17;2022:1–15.

139. Paulus HE, Brahn E. Is erythrocyte sedimentation rate the preferable measure of the acute phase response in rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 2004 May;31(5):838–40.
140. Means RT. Hepcidin and cytokines in anaemia. *Hematology*. 2004;9(5–6):357–62.
141. O’Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician*. 2005 Jan 1;71(1):105–12.
142. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett* [Internet]. 2002 Mar 24 [cited 2024 Jun 18];9(3):211–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12144517/>
143. Brennan GT, Ha I, Hogan C, Nguyen E, Jamal MM, Bechtold ML, et al. Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn’s disease patients: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep 1;30(9):997–1002.
144. Schiesser M, Kirchhoff P, Müller MK, Schäfer M, Clavien PA. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Surgery* [Internet]. 2009 May [cited 2024 Jun 19];145(5):519–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19375611/>
145. Doerr TD, Marks SC, Shamsa FH, Mathog RH, Prasad AS. Effects of zinc and nutritional status on clinical outcomes in head and neck cancer. *Nutrition* [Internet]. 1998 Jun [cited 2024 Jun 19];14(6):489–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9646288/>
146. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* [Internet]. 1980 [cited 2024 Jun 11];139(1):160–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7350839/>
147. Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, Saeki H, Korenaga D, Sugimachi K. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for esophageal carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 19];28(4):396–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12099649/>
148. Wei GB, Lu YY, Liao RW, Chen QS, Zhang KQ. Prognostic nutritional index predicts prognosis in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *OncoTargets Ther* [Internet]. 2016 Sep 28 [cited 2024 Jun 19];9:5955. Available from: [/pmc/articles/PMC5047734/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2747734/)
149. Pinato DJ, North B V., Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer* [Internet]. 2012 Apr 10 [cited 2024 Jun 19];106(8):1439–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22433965/>
150. Nozoe T, Kohno M, Iguchi T, Mori E, Maeda T, Matsukuma A, et al. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. *Surg Today* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Jun 19];42(6):532–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22139087/>

151. Zhang X, Zhang J, Liu F, Li W, Zhang T, Fang B, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) as a Predictor in Patients with Metabolic Syndrome and Heart Failure. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 2];16:2503–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37614379/>
152. Öz N, Gezer HH, Cilli Hayiroğlu S, Duruöz MT. Evaluation of the prognostic nutritional index (PNI) as a tool for assessing disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Jul 2];43(5):1461–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38466500/>
153. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Jun 19];18(3):363–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395709/>
154. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* [Internet]. 2010 Jan 5 [cited 2024 Jun 19];53(1):10–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-009-1573-7>
155. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 19];79(4):606–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15051604/>
156. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2024 Jun 19];51(5):993–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21163347/>
157. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: Direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2003 [cited 2024 Jun 19];14(5):447–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12948526/>
158. Aktas G. Association between the Prognostic Nutritional Index and Chronic Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Jun 30];12(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37762893/>
159. Park S, Kang HJ, Jeon JH, Kim MJ, Lee IK. Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Arch Pharm Res* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Jun 30];42(3):252–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771210/>
160. Kocak MZ, Aktas G, Duman TT, Atak BM, Savli H. Is Uric Acid elevation a random finding or a causative agent of diabetic nephropathy? *Rev Assoc Med Bras (1992)* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 30];65(9):1156–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618330/>
161. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* 2011 11:2 [Internet]. 2011 Jan 14 [cited 2024 Jul 2];11(2):98–107. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri2925>
162. IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>

163. Type 2 diabetes: Average age of onset, risk factors, prevention [Internet]. [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317375#risk-factors>
164. Wagenknecht LE, Lawrence JM, Isom S, Jensen ET, Dabelea D, Liese AD, et al. Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes in the USA, 2002–18: results from the population-based SEARCH for Diabetes in Youth study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Apr 1;11(4):242–50.
165. Yang L, Shao J, Bian Y, Wu H, Shi L, Zeng L, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among inland residents in China (2000–2014): A meta-analysis. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jun 11];7(6):845. Available from: </pmc/articles/PMC5089946/>
166. Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and Diabetes Mellitus Coprediction and Time Trajectories. *Hypertension* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 11];71(3):422–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/hypertensionaha.117.10546>
167. Oki JC. Dyslipidemias in Patients With Diabetes Mellitus: Classification and Risks and Benefits of Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1995;15(3):317–37.
168. Pathophysiology of hyperlipidemia in diabetes mellitus - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1710739/>
169. Crook M. Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? An update. *Diabet Med* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 18];21(3):203–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008827/>
170. Alhalwani AY, Jambi S, Borai A, Khan MA, Almarzouki H, Elsayid M, et al. Assessment of the systemic immune-inflammation index in type 2 diabetic patients with and without dry eye disease: A case-control study. *Health Sci Rep* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Jun 18];7(5). Available from: </pmc/articles/PMC11063262/>
171. Kurtul BE, Koca S, Yilmaz MO. Prognostic nutritional index as a novel marker for diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus. 2022 [cited 2024 May 31]; Available from: www.saudijophthalmol.org
172. Fawwad A, Butt AM, Siddiqui IA, Khalid M, Sabir R, Basit A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and microvascular complications in subjects with type 2 diabetes: Pakistan's perspective. *Turk J Med Sci* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 11];48(1):157–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479977/>
173. Yue S, Zhang J, Wu J, Teng W, Liu L, Chen L. Use of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio to Predict Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2015 Aug 21 [cited 2024 Jun 11];12(8):10009. Available from: </pmc/articles/PMC4555325/>
174. Wang JR, Chen Z, Yang K, Yang HJ, Tao WY, Li YP, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and diabetic retinopathy among diabetic patients without a related family history. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2024 Jun 11];12(1):55. Available from: </pmc/articles/PMC7331251/>

175. Ling X, Lin C, Liu J, He Y, Yang Y, Lu N, et al. Prognostic value of the prognostic nutritional index for patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention with variable glucose metabolism statuses: a retrospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jun 25];15(1):1–12. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-023-01160-4>
176. Lu Y, Ren C, Jiang J. The Relationship Between Prognostic Nutritional Index and All-Cause Mortality in Critically Ill Patients: A Retrospective Study. 2021 [cited 2024 Jun 25]; Available from: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S318896>
177. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jun 11];16(11):3403–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16162813/>
178. Zhang H, Tao Y, Wang Z, Lu J, Bhatt GC. Evaluation of nutritional status and prognostic impact assessed by the prognostic nutritional index in children with chronic kidney disease. *Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 11];98(34). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316681/>
179. Huang N, Li H, Fan L, Zhou Q, Fu D, Guo L, et al. Serum Phosphorus and Albumin in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: Interaction and Association With Mortality. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 11];8:760394. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3672136/>
180. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Radhakrishnan Y, Petnak T, Qureshi F, Mao MA, et al. Impact of hypoalbuminemia on mortality in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Jun 11];68:72–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34929529/>
181. Wang N, Xi W, Lu S, Jiang J, Wang C, Zhu Z, et al. A Novel Inflammatory-Nutritional Prognostic Scoring System for Stage III Gastric Cancer Patients With Radical Gastrectomy Followed by Adjuvant Chemotherapy. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Jun 14 [cited 2024 Jun 11];11:650562. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34238197/>
182. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jun 11];16(11):3403–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16162813/>
183. Zhang J, Zhang R, Wang Y, Li H, Han Q, Wu Y, et al. The Level of Serum Albumin Is Associated with Renal Prognosis in Patients with Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 11];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316398001/>
184. Zhang J, Chen Y, Yao L, Zou L, Gong R. Prognostic nutritional index as a risk factor for diabetic kidney disease and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* [Internet]. 1985 [cited 2024 May 29];60:235–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01985-x>

185. Sethi AN, Kohli J, Patel AM, Rudnick MR. Contrast-induced nephropathy. In: *Nephrology Secrets: Fourth Edition*. Elsevier Inc.; 2019. p. 94–8.
186. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Dis Markers* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 14];2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106252/>
187. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2024 Jun 14];42(1 SUPPL. 2):44–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12830455/>
188. Jeena J, Manhas S, Prasad R, Prasad S, Gupta R. Direct Relationship Between Uric Acid and C-Reactive Protein and Its Implication in the Chronic Kidney Disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Jun 14];37(3):365. Available from: </pmc/articles/PMC9300803/>
189. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 14];13(12):2888–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444207/>
190. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Aug [cited 2024 Jun 14];68(2):766–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16014054/>
191. Zhu L, Wang X, Sun J, Qian Q, Yu J, An X. Hyperuricemia Predicts the Progression of Type 2 Diabetic Kidney Disease in Chinese Patients. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jun 14];14(3):581–91. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-023-01374-9>
192. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jun 14];67(1):237–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15610247/>
193. Lee KW, Shin D. Concurrent presence of high serum uric acid and inflammation is associated with increased incidence of type 2 diabetes mellitus in Korean adult population. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jun 25];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35768559/>
194. Hickey FB, Martin F. Diabetic kidney disease and immunomodulation. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jun 11];13(4):602–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23721739/>
195. Hu Y, Cao Q, Wang H, Yang Y, Xiong Y, Li X, et al. Prognostic nutritional index predicts acute kidney injury and mortality of patients in the coronary care unit. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Dec 3 [cited 2024 Jun 11];21(2). Available from: </pmc/articles/PMC7739862/>
196. Shang S, Huang Y, Zhan X, Peng F, Wang X, Wen Y, et al. The relationship between the prognostic nutritional index and new-onset pneumonia in

- peritonealdialysispatients. *IntUrolNephrol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jun 11];54(11):3017. Availablefrom: /pmc/articles/PMC9197727/
197. Zha Y, Qian Q. Protein NutritionandMalnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jun 11];9(3). Availablefrom: /pmc/articles/PMC5372871/
 198. Goia-Nishide K, Coregliano-Ring L, Rangel ÉB. Hyperkalemia in DiabetesMellitusSetting. *Diseases* [Internet]. 2022 Mar 28 [cited 2024 Jun 18];10(2):20. Availablefrom: /pmc/articles/PMC9036284/
 199. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, et al. Sodium-GlucoseCotransporter 2 Inhibitorsand Risk of Hyperkalemia in People withType 2 Diabetes: A Meta-Analysis of IndividualParticipant Data fromRandomized, ControlledTrials. *Circulation*. 2022 May 10;145(19):1460–70.
 200. Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, Shimura K, Kawano M, Matsumoto Y, et al. Pre-treatmentprognosticnutritionalindex is superiorto platelet count in predictingdisease-specificsurvival in patientswithepithelialovariancancer. *International Journal of GynecologicCancer* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Jun 18];29(6):1057–63. Availablefrom: <https://ijgc.bmj.com/content/29/6/1057>
 201. Hong J, Huang QQ, Liu WY, Hu X, Jiang FF, Xu ZR, et al. Three NutritionalIndicesAreEffectivePredictors of Mortality in PatientsWithType 2 DiabetesandFootUlcers. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2024 Jun 11];9:851274. Availablefrom: /pmc/articles/PMC8965352/
 202. Wang D, Hu X, Xiao L, Long G, Yao L, Wang ZM, et al. PrognosticNutritional Index andSystemicImmune-Inflammation Index PredictthePrognosis of Patientswith HCC. *Journal of GastrointestinalSurgery* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Jun 11];25(2):421. Availablefrom: /pmc/articles/PMC7904713/
 203. Mirili C, Yılmaz A, Demirkan S, Bilici M, Basol Tekin S. Clinicalsignificance of prognosticnutritionalindex (PNI) in malignant melanoma. *Int J ClinOncol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jun 11];24(10):1301–10. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073814/>
 204. Dong X, Wang B, Chen S, Liu J, Xia Y, Wang S, et al. AssociationbetweenPrognosticNutritional Index andContrast-AssociatedAcuteKidneyInjury in PatientsComplicatedwithChronicKidneyDiseaseandCoronaryArteryDisease. *J IntervCardiol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 11];2021. Availablefrom: /pmc/articles/PMC8277523/
 205. Akkuzu MZ, Altıntaş E, Yaraş S, Sezgin O, Ateş F, Üçbilek E, et al. ControllingNutritionalStatus (CONUT) ScoreandPrognosticNutritional Index (PNI) AreGoodCandidatesforPrognosticMarkersforAcutePancreatitis. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jun 11];59(1). Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36676694/>
 206. Cakirca G, Cakirca TD, Bindal A, Olcen M. Inflammation-basedIndicesPredictingMortality in COVID-19. *J CollPhysiciansSurg Pak* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jun 11];33(1):112–4. Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36597247/>

207. Zhang J, Xiao X, Wu Y, Yang J, Zou Y, Zhao Y, et al. Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Diabetic Nephropathy Progression. *Nutrients*. 2022 Sep 1;14(17).
208. Zhang H, Tao Y, Wang Z, Lu J, Bhatt GC. Evaluation of nutritional status and prognostic impact assessed by the prognostic nutritional index in children with chronic kidney disease. *Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 11];98(34). Available from: /pmc/articles/PMC6716681/
209. Corish CA, Bardon LA. Malnutrition in older adults: screening and determinants. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jun 11];78(3):372–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501651/>
210. Hu X, Deng H, Wang Y, Chen L, Gu X, Wang X. Predictive value of the prognostic nutritional index for the severity of coronavirus disease 2019. *Nutrition* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jun 11];84:111123. Available from: /pmc/articles/PMC7747677/

