

**T.C.**  
**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA ANKSİYETE PROFİLİ,**  
**ANKSİYETENİN DİYABET REGÜLASYONU VE D**  
**VİTAMİNİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**ERAY ERGE**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. MÜJGAN GÜRLER**

**BOLU, NİSAN - 2023**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

**Eray ERGE** tarafından hazırlanan “**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA ANKSİYETE PROFİLİ, ANKSİYETENİN DİYABET REGÜLASYONU VE D VİTAMİNİ İLE İLİŞKİSİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir. 25/04/2023

### Jüri Üyeleri

Danışman  
Doç. Dr. Müjgan Gürler  
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye  
Prof. Dr. Muhittin Ertılav  
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye  
Prof. Dr. Hikmet Tekçe  
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

### İmza

.....

.....

.....

## ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü 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.

Bu çalışma için Bolu İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022/78 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....  
**ERAY ERGE**

## ÖZET

### **TİP 2 DİYABET HASTALARINDA ANKSİYETE PROFİLİ, ANKSİYETENİN DİYABET REGÜLASYONU VE D VİTAMİNİ İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
ERAY ERGE**

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MÜJGAN GÜRLER)  
BOLU, NİSAN - 2023  
XVI+109**

**Giriş:** En yaygın metabolik bozukluklardan biri olan Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), sık görülen kronik bir hastalık olup anksiyete birlikteliği oranı genel popülasyona göre daha fazladır. Buna rağmen mevcut durum gözden kaçabilmekte ve tedavisi de atlanabilmektedir. Bu durum da hastanın diyabete yönelik tedavi sürecini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu çalışmada, T2DM hastalarında anksiyete düzeylerinin görülmesi ve kan şekeri regülasyonu ile vitamin D düzeyinin anksiyete üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

**Materyal-metot:** Çalışmamıza 18-65 yaş aralığında, 69 komorbiditesi olmayan Tip 2 Diabetes Mellitus hastası ve 70 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Tip 2 Diyabetes Mellitus dışında akut ya da kronik hastalığı olanlar, gebeler, son 6 ay içinde psikolojik travma öyküsü olanlar, son 6 ay içinde D vitamini ve geçmişinde psikojenik ilaç kullanım öyküsü bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırmada, veri toplama aracı olarak Sosyodemografik Özellikle Formu, Klinik Veriler Formu ve Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği'nden oluşan anket formu kullanılmıştır. İstatiksel analizde tanımlayıcı istatistik, ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi, Spearman ve Pearson korelasyon analizi, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Tip 2 DM tanısı ve kontrol grup arasında ilişkili bağımsız risk faktörleri ki-kare ve Whitney U testi ile belirlenerek Binary Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Araştırma için gerekli izinler ve etik onay alınmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamıza, vaka grubuna Tip 2 diyabet tanısı olan 69 ve kontrol grubuna 70 olmak üzere toplam 139 kişi katıldı. Çalışmaya katılan Tip 2 diyabet hastalarının yaş ortalaması  $51,67 \pm 8,48$  yılı ve %53,62'si kadındı. Araştırmada diyabet hastalarının %36,23'ünün HbA1c düzeylerinin regüle ( $<7\%$ ) olduğu ve %12,9'unun vitamin D düzeyinin yeterli olduğu görüldü. Araştırmaya katılan Tip 2 diyabet hastalarının HbA1c değerlerinin regüle olma durumuna göre anksiyete düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar göz önüne alındığında anksiyete düzeyi normal olanların HbA1c düzeyi hafif-çok ileri anksiyete düzeyine sahip olanlardan düşük olarak belirlendi. Anksiyete ve HbA1c düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta dereceli istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptandı. Çalışmaya katılan hastaların vitamin D düzeylerine göre de anksiyete düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Çalışmada katılımcılardan anksiyete düzeyi hafif-çok ileri olanların glukoz değeri istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0,01$ ). Tüm katılımcılardan vitamin D düzeyi  $<10$  altında olanların anksiyete düzeyinin normalin üzerinde olması D vitamini  $>10$  üzerinde olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Vitamin D düzeyi 10'un altında olanların 10-20 arasında ve 20'den fazla olanlara göre glukoz seviyesi anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0,01$ ). Katılımcılardan HbA1c'si 7'nin altında olanların Vitamin D düzeyi HbA1c'si 7-10 arasında olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0,01$ ). Depresyon Anksiyete Stres Skalasına göre diyabet hastalarının %23'ü normal, %16,5 hafif düzeyde anksiyete, %4,3 orta düzeyde anksiyete, %5,8'i ileri-çok ileri düzeyde anksiyete olarak saptanmıştır. Diyabet hastalarının anksiyete düzeyi ve puanları sağlıklı kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0,01$ ).

**Sonuçlar:** Diyabet hastalarında anksiyete daha sık görülmekle birlikte vitamin D eksikliği de daha belirgindir. Bu nedenle T2DM'li hastalar poliklinik kontrollerinde her iki açıdan da mutlaka ele alınmalıdır. Diyabet hastalarında hem vitamin D hem de anksiyete nedenlerini anlamaya yönelik çalışmalar ile bu konuda yapılacak müdahale alanları belirlenebilir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Diabetes Mellitus, Anksiyete, D Vitamini, DASS-21, Depresyon

## ABSTRACT

### ANXIETY PROFILE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES, THE RELATIONSHIP OF ANXIETY WITH DIABETES REGULATION AND VITAMIN D

THESIS IN MEDICINE

ERAY ERGE

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. DOÇ. DR . MÜJGAN GÜRLER)

BOLU, APRIL - 2023

XVI+109

**Introduction:** Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), one of the most common metabolic disorders, is a common chronic disease and the rate of comorbidity of anxiety is higher than the general population. Despite this, the current situation can be overlooked and its treatment can be skipped. This situation may adversely affect the treatment process of the patient for diabetes. In this study, it was aimed to detect anxiety levels in T2DM patients and to evaluate the effect of blood glucose regulation and vitamin D level on anxiety.

**Material-method:** In our study, 69 patients with Type 2 Diabetes Mellitus without comorbidity and 70 healthy controls were included in the age range of 18-65 years. Those with acute or chronic diseases other than Type 2 Diabetes Mellitus, pregnant women, those with a history of psychological trauma in the last 6 months, and those with a history of Vitamin D and psychogenic drug use in the last 6 months were not included in the study. In the research, a questionnaire consisting of Sociodemographic Particular Form, Clinical Data Form and Depression Anxiety Stress Scale was used as data collection tool. Descriptive statistics, chi-square test, Fisher's exact chi-square test, Spearman and Pearson correlation analysis, Mann Whitney U test, Kruskal Wallis analysis of variance were used in statistical analysis. Binary Logistic Regression Analysis was performed by determining the independent risk factors between the diagnosis of Type 2 DM and the control group by chi-square and Whitney U test. Significance level was accepted as  $p<0.05$ . Necessary permissions and ethical approval were

obtained for the research.

**Results:** A total of 139 people, 69 of whom were diagnosed with Type 2 diabetes in the case group and 70 in the control group, participated in our study. The mean age of Type 2 diabetes patients participating in the study was  $51.67 \pm 8.48$  years and 53.62% were women. In the study, it was observed that 36.23% of the diabetic patients had regulated HbA1c levels ( $<7\%$ ) and 12.9% had sufficient vitamin D levels. There was no statistically significant difference between anxiety levels of Type 2 diabetes patients who participated in the study, according to their HbA1c levels being regulated. However, considering all the participants included in the study, the HbA1c level of those with normal anxiety levels was determined to be lower than those with mild to severe anxiety. A positive, moderate, statistically significant correlation was found between anxiety and HbA1c levels. There was no significant difference between anxiety levels according to vitamin D levels of the patients participating in the study ( $p > 0.05$ ). In the study, the glucose level of the participants whose anxiety level was mild-very advanced was found to be statistically significantly higher ( $p < 0.01$ ). Of all the participants, those with a vitamin D level below  $<10$  had a higher than normal anxiety level compared to those with a Vitamin D level above 10 ( $p < 0.05$ ). Vitamin D those with a level below 10 had a significantly higher glucose level than those with a level between 10-20 and more than 20 ( $p < 0.01$ ). Vitamin D levels of participants with HbA1c below 7 were found to be statistically significantly higher than those with HbA1c between 7-10 ( $p < 0.01$ ). According to the Depression Anxiety Stress Scale, 23% of the diabetic patients were found to be normal, 16.5% mild anxiety, 4.3% moderate anxiety, 5.8% severe-very severe anxiety. Anxiety levels and scores of diabetic patients were significantly higher than the healthy control group ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Anxiety is more common in diabetic patients. In addition, vitamin D deficiency is more pronounced. Therefore, patients with T2DM should be considered in both aspects in their outpatient clinic controls. With studies to understand both vitamin D and the causes of anxiety in diabetic patients, intervention areas can be determined in this regard.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Vitamin D, Anxiety, DASS-21, Depression

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

|                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| KABUL VE ONAY SAYFASI .....                                             | iii |
| ETİK BEYAN.....                                                         | iv  |
| ÖZET.....                                                               | v   |
| ABSTRACT .....                                                          | vii |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                      | xii |
| TEŞEKKÜR .....                                                          | xvi |
| 1. GİRİŞ.....                                                           | 17  |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                 | 19  |
| 2.1 Diabetes Mellitus Tanımı .....                                      | 19  |
| 2.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi .....                             | 19  |
| 2.3 Diabetes Mellitus Tanısı .....                                      | 20  |
| 2.4 Prediyabet .....                                                    | 22  |
| 2.5 Diyabet Sınıflaması .....                                           | 22  |
| 2.5.1 Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM).....                               | 24  |
| 2.5.2 Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) .....                         | 25  |
| 2.5.3 Spesifik Diyabet Tipleri .....                                    | 25  |
| 2.5.3.1 Monojenik Diyabet Sendromları.....                              | 25  |
| 2.5.3.1.1 Neonatal Diyabet .....                                        | 25  |
| 2.5.3.1.2 Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (MODY) .....            | 25  |
| 2.5.3.2 Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet .....                  | 25  |
| 2.5.3.3 Transplantasyonla İlişkili Diyabet .....                        | 26  |
| 2.6 Tip 2 Diabetes Mellitus Etiyopatogenezi .....                       | 26  |
| 2.6.1 İnsülin direnci .....                                             | 26  |
| 2.6.2 İnsülin sekresyonunda azalma .....                                | 26  |
| 2.6.3 İncretin hormon yetersizliği .....                                | 27  |
| 2.6.4 Genetik faktörler.....                                            | 27  |
| 2.7 Tip 2 DM özellikleri .....                                          | 28  |
| 2.8 Tip 2 Diyabet Riski Yüksek Bireyler ve Önerilen Tarama Sıklığı..... | 28  |
| 2.9 Diyabet Semptomları .....                                           | 29  |
| 2.9.1 Klasik semptomlar .....                                           | 29  |
| 2.9.2 Daha seyrek görülen semptomlar .....                              | 30  |
| 2.10 Tip 2 Diyabet Tedavisi .....                                       | 30  |
| 2.10.1 Birinci Basamak Sağlık Hizmeti Sağlayıcıları İçin Öneriler.....  | 30  |
| 2.10.2 Farmakolojik Tedavi .....                                        | 31  |
| Biguanid Grubu İlaçlar .....                                            | 32  |
| Sülfonilüreler (SU) .....                                               | 33  |
| Meglitinid türevleri.....                                               | 33  |
| Tiazolidindionlar .....                                                 | 34  |
| Alfa Glukozidaz Türevleri (AGİ).....                                    | 35  |
| SGLT 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) .....                                    | 35  |
| DPP-4 inhibitörleri (DPP4-İ).....                                       | 36  |

|                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| GLP 1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA).....                                                    | 37        |
| İnsülinler                                                                                    | 37        |
| Amilinomimetikler .....                                                                       | 38        |
| Dopamin agonistleri .....                                                                     | 38        |
| Safra asidi sekestranları .....                                                               | 38        |
| 2.11 Tip 2 DM' un Komplikasyonları .....                                                      | 39        |
| Komplikasyon Gelişim Mekanizması .....                                                        | 39        |
| 2.11.1 AKUT (METABOLİK) KOMPLİKASYONLAR .....                                                 | 39        |
| 2.11.1.1 Hiperosmolar Non-ketotik Durum (HHD).....                                            | 39        |
| 2.11.1.2 Diyabetik Ketoasidoz (DKA).....                                                      | 40        |
| 2.11.1.3 Hipoglisemi .....                                                                    | 41        |
| 2.11.1.4 Laktik Asidoz .....                                                                  | 41        |
| 2.11.2 KRONİK (DEJENERATİF) KOMPLİKASYONLAR .....                                             | 42        |
| 2.11.2.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar .....                                                  | 42        |
| 2.11.2.1.1 Diyabetik Nöropati .....                                                           | 42        |
| 2.11.2.1.2 Diyabetik Retinopati .....                                                         | 42        |
| 2.11.2.1.3 Diyabetik Nefropati .....                                                          | 43        |
| 2.11.2.2 Makrovasküler Komplikasyonlar .....                                                  | 44        |
| 2.11.2.2.1 Serebrovasküler Hastalık .....                                                     | 44        |
| 2.11.2.2.2 Periferik Damar Hastalığı .....                                                    | 45        |
| 2.11.2.2.3 Koroner Arter Hastalığı (KAH) .....                                                | 45        |
| 2.11.2.2.4 Kalp Yetersizliği .....                                                            | 46        |
| 2.12 Diabetes Mellitus ve Psikososyal Etkileri .....                                          | 47        |
| 2.12.1 Diabetes Mellitusta Anksiyete Bozukluğu .....                                          | 48        |
| 2.13 Depresyon Anksiyete Stres Skalası (DASS): .....                                          | 50        |
| 2.14 D Vitamini .....                                                                         | 52        |
| 2.14.1 D Vitamini ile Diabetes Mellitus İlişkisi .....                                        | 54        |
| 2.14.2 D Vitamini Anksiyete İlişkisi .....                                                    | 54        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                                               | <b>56</b> |
| 3.1 Araştırmanın tipi .....                                                                   | 56        |
| 3.2 Araştırmanın yeri ve zamanı .....                                                         | 56        |
| 3.3 Araştırmanın evreni .....                                                                 | 56        |
| 3.4 Çalışma grubu .....                                                                       | 56        |
| 3.5 Etik kurul ve izinler .....                                                               | 57        |
| 3.6 Araştırma protokolü .....                                                                 | 57        |
| 3.7 Veri Toplama Araçları .....                                                               | 58        |
| 3.7.1 Depresyon Anksiyete Stres Skalası-Ölçeği (DASS-DASÖ)-21 :.....                          | 58        |
| 3.7.2 Antropometrik Ölçümler: .....                                                           | 60        |
| 3.8 İstatistiksel Analiz .....                                                                | 60        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                                      | <b>62</b> |
| 4.1 Demografik Veriler ve Antropometrik Ölçümler .....                                        | 62        |
| 4.2 Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve bazı alışkanlıkların karşılaştırılması .....        | 62        |
| 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması .....    | 63        |
| 4.4 Hasta ve kontrol grubu arasında bakılan tüm klinik parametrelerin karşılaştırılması ..... | 64        |
| 4.5 Tip 2 DM Hastalarının Klinik Verileri .....                                               | 65        |
| 4.6 Sağlıklı bireylerde anksiyete dağılımı .....                                              | 65        |

|                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.7 Tip 2 DM grubunun anksiyete düzeyleri bilgileri .....                                                                     | 65         |
| 4.8 Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D, anksiyete düzeyleri ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması .....                 | 66         |
| 4.9 Tip 2 Diyabet Hastalarının Oral Antidiyabetik Ve İnsülin Kullanım Durumları .....                                         | 67         |
| 4.10 Tip 2 Diyabet hastalarının mikrovasküler komplikasyonlar yönünden durumları .....                                        | 67         |
| 4.11 Tip 2 diyabet hastalarının mikrovasküler komplikasyonları, insülin kullanımları ile anksiyete düzey karşılaştırması..... | 67         |
| 4.12 Tip 2 diyabet hastalarının HbA1c ve vitamin D düzeyleri .....                                                            | 68         |
| 4.13 Tip 2 dm hastalarının HbA1c düzeyi ile anksiyete düzeyleri karşılaştırılması .....                                       | 68         |
| 4.14 Tip 2 Diyabet hastalarının D vitamini düzeyi ile anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması .....                          | 69         |
| 4.15 Diyabet süresi ile anksiyete arasındaki ilişki.....                                                                      | 69         |
| 4.16 Diyabet süresi ile D vitamini arasında korelasyon ilişkisi .....                                                         | 70         |
| 4.17 Tüm katılımcıların D vitamini ile anksiyete düzeyleri arasındaki ilişki                                                  | 70         |
| 4.18 Tüm katılımcıların yaş ve glukoz değerleri ile vitamin D arasındaki ilişki .....                                         | 71         |
| 4.19 Tüm katılımcıların HbA1c düzeyleri ile anksiyete sınıflaması arasındaki ilişki .....                                     | 71         |
| 4.20 Tüm katılımcıların anksiyete ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkisi.....                                      | 72         |
| 4.21 25-OH Vit. D değerlerinin DM pozitifliği ile ROC analizi.....                                                            | 72         |
| 4.22 Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısının yordanması amacı ile bazı değişkenlerin lojistik regresyon analizi .....              | 73         |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                                                                                      | <b>74</b>  |
| <b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>                                                                                           | <b>91</b>  |
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b>                                                                                                      | <b>92</b>  |
| <b>8. EKLER.....</b>                                                                                                          | <b>106</b> |
| 8.1 Etik Kurul İzni .....                                                                                                     | 106        |
| 8.2 Klinik Veriler Formu .....                                                                                                | 107        |
| 8.3 Sosyodemografik Veri Formu .....                                                                                          | 108        |
| 8.4 Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği-21.....                                                                                  | 109        |

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 4-24.1. 25-OH Vit. D değerlerinin T2DM pozitifliği ile ROC analizi .... | 72  |
| Şekil 8.1 Etik kurul izni .....                                               | 106 |
| Şekil 8.2 Klinik veri formu .....                                             | 107 |
| Şekil 8.3 Sosyodemografik veri formu .....                                    | 108 |
| Şekil 8.4 DASÖ-21 Anketi .....                                                | 109 |
| Şekil 8.5 DASÖ-21 Puantaj tablosu .....                                       | 109 |



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (30). ....                                                 | 23 |
| <b>Tablo 2.2.</b> Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması (2019) (32). ....                                       | 24 |
| <b>Tablo 2.3.</b> Albuminürinin değerlendirilmesi .....                                                                 | 43 |
| <b>Tablo 2.4.</b> : GFR ve albuminüri kategorilerine göre KBH prognozu (KDIGO 2012).....                                | 44 |
| <b>Tablo 4.1</b> Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve alışkanlıkları .....                                     | 62 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve bazı alışkanlıkların karşılaştırılması .....                    | 63 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Hasta ve kontrol grubunda yaş ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması .....                     | 63 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Örneklem grubuyla laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması .....                                    | 64 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Tip 2 diyabet hastalarının klinik özellikleri .....                                                   | 65 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Sağlıklı bireylerde anksiyete düzeyi sınıflaması .....                                                | 65 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Hasta grubunda HbA1c gruplandırmasına göre anksiyete düzeyi sınıflandırması arasındaki dağılım .....  | 66 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Örneklem grubuyla 25-OH Vit. D, HbA1c ve anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması .....               | 66 |
| <b>Tablo 4.9.</b> DM tanılı hastaların ilaç kullanım durumları.....                                                     | 67 |
| <b>Tablo 4.10.</b> DM tanılı hastaların mikrovasküler komplikasyon açısından dağılımı .....                             | 67 |
| <b>Tablo 4.11.</b> DM tanılı hastaların komplikasyon ve insülin kullanım durumları ile anksiyete değerlendirilmesi..... | 68 |
| <b>Tablo 4.12.</b> DM tanılı hastaların HbA1c ve 25-OH Vit. D düzeylerinin karşılaştırılması .....                      | 68 |
| <b>Tablo 4.13.</b> DM tanılı hastaların HbA1c ve Anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması .....                         | 69 |
| <b>Tablo 4.14.</b> DM tanılı hastaların 25-OH Vit. D düzeyiyle anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması .....           | 69 |
| <b>Tablo 4.15.</b> DM tanılı katılımcıların hastalık süresi ile anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması .....          | 70 |
| <b>Tablo 4.16.</b> DM tanılı hastaların hastalık süresi ile Vit. D düzeyinin korelasyon analizi .....                   | 70 |
| <b>Tablo 4.17.</b> Katılımcıların Vit. D düzeyiyle anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması .....                       | 70 |
| <b>Tablo 4.18.</b> Katılımcıların yaş ve glukoz değerleriyle Vit. D düzeylerinin karşılaştırılması .....                | 71 |
| <b>Tablo 4.19.</b> Katılımcıların anksiyete sınıfı ile HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması .....                       | 71 |
| <b>Tablo 4.20.</b> Katılımcıların anksiyete ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyon analizi .....                      | 72 |
| <b>Tablo 4.21.</b> 25-OH Vit. D değerlerinin T2DM pozitifliği ile ROC analizi.....                                      | 73 |
| <b>Tablo 4.22.</b> Bazı değişkenlerin T2DM tanısını yordamasına ilişkin lojistik regresyon analizi .....                | 73 |

## KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

|                |                                                                                      |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ADA</b>     | : Amerikan Diyabet Derneği                                                           |
| <b>ADVANCE</b> | : Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release C |
| <b>ALT</b>     | : Alanin aminotransferaz                                                             |
| <b>APG</b>     | : Açlık Plazma Glukozu                                                               |
| <b>ATP</b>     | : Adenozin trifosfat                                                                 |
| <b>BAG</b>     | : Bozulmuş Açlık Glukozu                                                             |
| <b>BGT</b>     | : Bozulmuş Glukoz Toleransı                                                          |
| <b>BKİ</b>     | : Beden kitle indeksi                                                                |
| <b>DM</b>      | : Diabetes Mellitus                                                                  |
| <b>DASÖ</b>    | : Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçeği                                                |
| <b>DASS</b>    | : Depresyon Anksiyete ve Stres Skalası                                               |
| <b>DKA</b>     | : Diyabetik Ketoasidoz                                                               |
| <b>FDA</b>     | : Gıda ve İlaç Dairesi                                                               |
| <b>GDM</b>     | : Gestasyonel Diabetes Mellitus                                                      |
| <b>GFR</b>     | : Glomeruler Filtrasyon Hızı                                                         |
| <b>HAM-A</b>   | : Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği                                           |
| <b>HAM-D</b>   | : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği                                           |
| <b>HbA1c</b>   | : Glikolize hemoglobin                                                               |
| <b>Hct</b>     | : Hematokrit                                                                         |
| <b>HDL</b>     | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein                                                      |
| <b>HHO</b>     | : Hiperosmolar Hiperglisemik Durum                                                   |
| <b>IDF</b>     | : Uluslararası Diyabet Federasyonu                                                   |
| <b>INS</b>     | : İnsülin Gen                                                                        |
| <b>LADA</b>    | : Erişkinlerde latent otoimmün diyabet                                               |
| <b>LDL</b>     | : Düşük yoğunluklu lipoprotein                                                       |
| <b>LYM</b>     | : Lenfosit                                                                           |
| <b>MS</b>      | : Metabolik Sendrom                                                                  |
| <b>OGTT</b>    | : Oral glukoz tolerans testi                                                         |
| <b>OKB</b>     | : Obsesif kompulsif bozukluk                                                         |
| <b>PG</b>      | : Plazma Glukozu                                                                     |

|                   |                                                                                   |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PTDM</b>       | : Posttransplant Diabetes Mellitus                                                |
| <b>PURE</b>       | : Olası Kentsel Kırsal Epidemiyoloji Çalışması                                    |
| <b>STOP-NIDDM</b> | : İnsülin bağımlı olmayan diyabeti önleme araştırması                             |
| <b>TEMD</b>       | : Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği                                         |
| <b>T1DM</b>       | : Tip 1 Diabetes Mellitus                                                         |
| <b>T2DM</b>       | : Tip 2 Diabetes Mellitus                                                         |
| <b>TURDEP</b>     | : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans |
| <b>SSRI</b>       | : Seçici serotonin geri alım inhibitörü                                           |
| <b>sT4</b>        | : Serbest Tiroksin                                                                |
| <b>UKPDS</b>      | : Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması                                   |
| <b>VKİ</b>        | : Vücut kitle indeksi                                                             |
| <b>WHO</b>        | : Dünya Sağlık Örgütü                                                             |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecimde, bilgi ve tecrübeleriyle beni destekleyen; kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Müjgan GÜRLER'e;

Asistanlık sürecinde emek ve öğretilerini eksik etmeyen, İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV'a, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Güray CAN, Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ, Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN, Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI, Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ'a ;

Bu meşakatli yolda birlikte çalıştığım Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim dalı asistanlarına;

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü öğretim görevlisi Prof. Dr. Emre Şenol DURAK'a;

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim görevlisi Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca bana her zaman destek veren, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim günlere gelmeme vesile olan çok değerli anneme ve babama başta olmak üzere hayat enerjisi ile beni bu yolda destekleyen sevgili kardeşime sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu macerada özellikle yanımda olan ve desteğini sürekli hissettiğim beni bir an olsun yalnız bırakmayan, çokça zahmetimi çeken ve bu uğurda nice fedakarlıklar gösteren pek kıymetli eşime ayrıca kızlarıma sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. Eray ERGE**

## 1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize edilen bir grup metabolik bozukluk olarak tanımlanır. Diyabet tanılı insanlar, yaşam kalitesinin bozulması, sağkalımda azalma ve daha yoğun maliyet gerektiren tedavi ve bakımla sonuçlanabilecek hastalığa bağlı artmış bir takım riskler bütünü ile ne yazık ki karşı karşıyadır (1). Kalıcı olarak yüksek seyreden kan şekeri seviyeleri yaygın damar hasarı yaparak kalbi, gözleri, böbrekleri ve sinirleri etkileyerek çeşitli komplikasyonlara neden olur (2). Son yıllarda yetişkinlerde diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans prevalansı küresel çapta artış göstermektedir (3-6). Birçok ülke ve bölgedeki diyabet prevalansındaki hızlı artış, ilgili yerlerdeki hızlı kentleşme ve bunun sonucu olarak meydana gelen artmış sedanter yaşam değişiklikleri ile korele seyretilmiştir (7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1980 yılı için 108 milyon diyabet hastası olduğunu mevcut sayının 2014 yılında yaklaşık 4 kat artış gösterdiğini tahmin etmektedir (8). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), küresel çapta diyabet prevalansının 2000 yılında 151 milyon, 2003'te 194 milyon, 2006'da 246 milyon, 2009'da 285 milyon, 2011'de 366 milyon, 2013'te 382 milyon, 2015'te ise 415 milyon civarında olacağı öngörüsünde bulundu (1). Yine yapılan bir çalışmada tüm dünyadaki 18-99 yaş arası yetişkinlerin diyabet prevalansı 2017'de %8,4 olarak tahmin edilirken bu sayının 2045 yılı ile birlikte %9,9'a çıkacağı öngörülmektedir (1). Hem diyabetin hem de diyabet açısından risk grubundaki popülasyonun gelecekte özellikle de düşük ve orta gelirli ülkelerde sosyal, finansal ve kalkınma üzerinde oluşturacağı maddi manevi yük tahmin edildiğinde sağlık harcamalarının stratejik bir biçimde kost efektif olarak kullanılması adına birtakım politikaların geliştirilmesi elzem görülmektedir. (1). Ayrıca, diabetes mellitusun kanser varlığı ile ilişkisi de yakın zamanda gösterilmiştir (9). Bu nedenle, diyabet ciddi bir sağlık sorunu olup tüm ülkelerde halk sağlığına olan etkisini anlamak adına hem nüfusun sağlık durumunu belirlemek hem de bakım, erken teşhis ve önleme için kaynakları planlamak adına epidemiyolojik çalışmalar son derece önemli hale geliyor. Dünyadaki diyabet prevalansındaki artış çok faktörlüdür ve kısmen nüfusun yaşlanmasına, yaşam tarzı değişikliklerine, iyileştirilmiş tıbbi bakım nedeniyle diyabetli kişilerin daha

yüksek oranda hayatta kalma süresine atfedilebilir. Keza obezitenin artmasına yol açan hareketsiz davranış yaşam biçimi, sağlıksız beslenme profilleri ile artan şehirleşme oranı da diabetes mellitus prevalansı artışında oldukça önemli faktörlerdir (1). Bu faktörler arasında sayılan düşük gelirli ülkelerdeki yaşam tarzındaki değişikliklerin etkisi daha fazladır (10). Dünya genelinde tüm yaş grupları incelendiğinde 2000’li yıllarda %2.8 olan diyabet prevalansının 2030 yılına gelindiğinde %4.4 olması beklenmektedir (11). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2016 yılında dünya genelinde diyabet prevalansı %8.3 olup Amerika Birleşik Devletleri’nde 2016 yılında 23 milyon kişi diyabet tanısı almıştır ve diyabet tanısı bulunan birey sayısının 2030 yılında 592 milyonu geçmesi beklenmektedir (12, 13).

Diabetes mellitus tanılı hastaların yönetimindeki hedefler; semptomları ortadan kaldırmak ve komplikasyonların gelişimini önlemek veya en azından yavaşlatmaktır. Bu hedeflere yönelik olarak hasta ve aile ile işbirliği içinde çalışan, diyabet konusunda uzmanlığa sahip multidisipliner bir sağlık ekibinin desteği kaçınılmazdır (14).

DM, birçok sistemi etkileyebilmekte aynı zamanda ruhsal, duygusal, sosyal, psikoseksüel sorun ve komplikasyonlara da yol açabilmektedir (15). Diyabet ve psikiyatrik bozukluklar birbirini iki yönlü ve çeşitli şekillerde etkileyebilmektedir. Kan glukoz düzeyi doğrudan santral sinir sistemini ve ruhsal işlevleri etkileyebildiği gibi duygusal ve ruhsal durumdaki değişimler de kan glukoz seviyelerini etkilemektedir (16). Diyabet tanısı olan bireylerde eşlik eden psikiyatrik rahatsızlıklar sık görülmektedir. Mevcut hastalarda depresyon ve anksiyete başta gelmek üzere; yeme bozuklukları, bozulmuş yeme davranışları, travma sonrası stres sendromu gibi pek çok bozukluğun diyabeti olmayan bireylere kıyasla daha yaygın görüldüğü bildirilmektedir (17).

Çalışmamızda Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) tanılı hastalarda anksiyete ile glisemi regülasyonu arasındaki ilinti ve d vitamini düzeyinin bunlara olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Diabetes Mellitus Tanımı**

Diabetes, eski Yunan dilinde “akıp giden” mealinde olup, çokça miktarda idrar yapımını anlatır. Mellitus kelimesi ise “bal” anlamına gelen “mel” sözcüğünden gelmektedir (18). İlk olarak Anadolu coğrafyasında kullanılan ‘diyabet’ sözcüğü, Kapadokya’da MS 2. Yüzyılda yaşamış olan Roma ve İskenderiye’de de vazife görmüş olan bir Yunan bilgini olan Arateus tarafından (19), halk arasında şeker hastalığı olarak bilinen Diabetes Mellitusu (DM) aşırı susama, idrar miktarında artma ve zayıflama şikayetlerinin eşlik ettiği bir hastalık olarak tanımlamıştır (20). Çağın hastalıkları arasında en ön sıralarda yer alan diyabet, ölümcül birçok hastalığın oluşumunda birinci sırada rol oynayan ve dünyanın her yerinde çok yaygın görülen, patofizyolojisinde insülin hormon yokluğu, direnci ile göreceli eksikliğinin yer aldığı ve ilgili hormon etkisindeki defektlere bağlı gelişen metabolik bir hastalık türüdür. T2DM, mevcut DM vakalarının %80-90’dan fazlasını oluşturan en sık görülen diyabet türüdür. T2DM hastalarında; insülin direnci sıklıkla var olup , göreceli bir eksikliği söz konusudur (21). Birtakım çevresel ve kalıtsal etkenlerin etyolojide yer aldığı düşünülmektedir (21). Sedanter yaşam ve obezite ile ilişkili olduğu için diğer DM türlerine göre daha sık izlenmektedir. T2DM; zemininde kalıtsal eğilim gösteren kişilerin olduğu ve bu kişilerde sedanter yaşam tarzı ile tetiklenen, sonrasında zaman içinde ortaya çıkan insülin direnci ve bunu seneler içinde takip eden insülin sekresyonunda azalma ile karakterize olan bir hastalık sürecidir (22).

### **2.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi**

Günümüz dünyasında iç hastalıkları klinik uygulamalarında T2DM, küresel olarak önemli bir kronik sağlık sorununu oluşturmaktadır. Teknolojideki gelişmeler ile artan ilaç tedavisi olanaklarına karşın TİP 2 DM hastalığının görülme sıklığında artış mevcuttur (23). Batı toplumlarında diyabet sıklığı yaklaşık %3-5 arasında değişmekte, bu sıklık yaş ile artmaktadır. Dünya genelinde tüm yaş grupları incelendiğinde 2000’li yıllarda %2.8 olan diyabet

prevalansının 2030 yılına gelindiğinde %4.4 olması beklenmekteydi (11). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2016 yılında dünya genelinde diyabet prevalansı %8.3 olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında 23 milyon kişi diyabet tanısı almıştır ve diyabet tanısı bulunan birey sayısının 2030 yılında 592 milyonu geçmesi beklenmektedir (12, 13). Diyet alışkanlıkları nedeni ile ortaya çıkan ciddi obezite sonucu Tip 2 DM prevalansında artış devam etmektedir (24). Özellikle de 40 yaş üstü kişilerde sıklığı artmakta olup bahsi geçen yaşın üstündeki diyabet vakalarının neredeyse tümü Tip 2'dir (25). Bununla birlikte diğer yaş gruplarına göre adölesanlarda ve genç erişkinlerde Tip 2 DM tanısı insidansı giderek artmakta olup gençlerde daha fazla tanı almaya başlamıştır. Hatta bazı bölgelerde bahsi geçen yaş gruplarında Tip 2 DM, Tip 1 DM den daha çok teşhis edilmektedir (25). Türkiye'de 2013 senesinde yayımlanan TURDEP-II çalışmasına göre yetişkin nüfustaki T2DM görülme sıklığı %16,5 olarak saptanmıştır. Bu oran kabaca 6,5 milyon hastaya denk gelmektedir. Ülkemizde IDF verilerinden farklı olarak kadınlarda (%17.22) T2DM sıklığı erkeklere (%16) göre daha yüksek bulunmuştur (26). Yine başka bir çalışmaya göre ülkemizdeki T2DM tanılı hastalardan sadece %10'u normal vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olup, %31'i fazla kilolu ve %59'u obezdir (27). Ülkemizde yapılmış olan The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) verilerine göre diyabet prevelansı 2008'de %13.7 iken 2015 yılında %21'e çıkmıştır (28).

### 2.3 Diabetes Mellitus Tanısı

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiş olup en az birinin varlığı tanı için yeterlidir;

- Açlık plazma glukoz değerinin  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L),
- 75 gr. oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2.saat plazma glukoz seviyesinin  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L),
- Glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesinin  $\geq 6,5\%$
- Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada random bakılan glukoz seviyesinin  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) (29).

Bu tetkik sonuçlarından elde edilen spektruma göre normalden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan düzeylerin varlığında ise

bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Hipergliseminin belirgin klinik semptomlarının yokluğunda (hiperglisemik kriz, klasik hiperglisemi semptomları ile seyreden rastgele plazma glukoz 200 mg/dl ve üzerinde olması gibi) tanı için tarama testi sonuçlarının iki kez anormal olarak sonuçlanmış olması gerekir (aynı veya farklı bir yöntemle ölçümün tekrarlanması önerilir). Diğer bir deyişle çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları birbirini desteklemiyor ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrar edilerek yine tanımlayıcı düzeylerde saptanması halinde diyabet tanısı konulmalıdır. Random PG ölçümü günün herhangi bir zamanında açlık-tokluk dikkate alınmaksızın yapılan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki değerler, diyabet semptomları da eşlik ediyorsa diabetes mellitus teşhisine götürür. Test sonuçları eşik değerlere yakın ancak normal sınırlarda olan bireylere semptom ve bulgular hakkında aydınlatılarak 3-6 ay içinde testler tekrarlanmalıdır. Diğer yöntemler kullanıldığı halde belirgin diyabet tanısı konulmamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanır. Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) seviyesine dayalı tanı yöntemine göre daha duyarlı ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı bireyde günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını zorlaştırmaktadır. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Bununla beraber, OGTT'nin hem diyabet tanısında hem de diyabet ve prediyabet taramasında mühim bir yeri mevcuttur. OGTT açlık plazma glukoz düzeylerinden daha az tekrar edilebilir olsa da prediyabet veya diyabetin teşhisi için daha sensitiftir. Hastalığın aşikâr klinik başlangıcı nedeniyle, tip 1 diyabet tanısı için çok seyrek haller dışında OGTT yapılması gerekli değildir. Karbonhidrat kısıtlaması OGTT sırasında glisemi düzeyinde yalancı yüksekliklere sebep olabileceğinden OGTT öncesi hastalar üç gün boyunca en az 150 gr. karbonhidrat içeren serbest bir diyet uygulamaları hususunda aydınlatılmalıdırlar. Tanı kistaslarında belirtilen glukoz eşik değerleri venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz metodu ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Bu nedenle klinikte

kullanılan venöz plazma glukoz ölçüm yöntemleri ile hastaların evde kan şekeri takibinde kullandıkları kapiller kan glukoz ölçüm yöntemleri arasında fark olduğu unutulmamalıdır. Kapiller kan glukoz ölçümleri venöz plazmadan ölçülen glukoz değerine göre biraz daha düşük olma eğilimindedir. Bu nedenle son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların plazma glukoz (PG) düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Hematokrite (Hct) bağlı olarak bu fark değişir, Hct %55 olan bir kişide fark %15'e yükselir, buna karşılık Hct %30 olan bir kişide fark %8'e iner. Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2.saat glukoz normal ya da BAG veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) aralıklarında bulunmasına rağmen 2. saatten önceki herhangi bir zaman noktasında PG düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bazı otörler tarafından 'Disglisemi' olarak adlandırılan bu tablodaki vakaların, tıpkı aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır (30, 31).

## **2.4 Prediyabet**

"Prediyabet", glukoz seviyeleri diyabet kriterlerini karşılamayan ancak normal kabul edilemeyecek kadar yüksek olan kişiler için kullanılan terimdir (29). Genel olarak aşikâr T2DM'den önce ortaya çıkar.

Tanı kriterleri;

- ❖ Açlık kan glukoz seviyesinin 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)
- ❖ Oral glukoz tolerans testinin 2.saatinde bakılan glukoz değerinin 140-200 mg/dL (7,8-11 mmol/L),
- ❖ HbA1c değerinin 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol) (29).

## **2.5 Diyabet Sınıflaması**

Tablo 2.1'de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları

olarak bilinmektedir (30). Genel kabul gören, Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın bu sınıflaması dışında, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) 2019 yılında farklı bir sınıflama yayınlamıştır (Tablo 2.2) (32).

**Tablo 2.1.** Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (30).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Tip 1 diyabet</b> (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>II. Tip 2 diyabet</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>III. Gestasyonel diabetes mellitus</b> (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>A- b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</li><li>B- İnsülinin etkisindeki genetik defektler</li><li>C- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</li><li>D- Endokrinopatiler</li><li>E- İlaç veya kimyasal ajanlar</li><li>F- İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</li><li>G- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</li><li>H- Enfeksiyonlar</li></ul> |

**Tablo 2.2.** Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması (2019) (32).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tip 1 Diyabet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Tip 2 Diyabet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Diyabetin hibrit formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Erişkinde yavaş gelişen immün aracılı diyabet</li><li>- Ketoza meyilli tip 2 diyabet</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Diğer Spesifik Tipler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Monojenik diyabet</li><li>- b hücre fonksiyonunun monojenik defektleri</li><li>- İnsülin etkisinin monojenik defektleri</li><li>- Egzokrin pankreasın hastalıkları</li><li>- Endokrin hastalıklar</li><li>- İlaç veya kimyasal nedenlerle uyarılan</li><li>- Enfeksiyonlar</li><li>- İmmün aracılı diyabetin sıradışı spesifik formları</li><li>- Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar</li></ul> |
| <b>Sınıflanmamış Diyabet</b> <p>Bu kategori özellikle diyabet tanısının konulduğu sıralarda, henüz kategorilendirmenin yapılamadığı dönemde geçici olarak kullanılmalıdır</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>İlk Olarak Gebelikte Tespit Edilen Hiperglisemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Gebelikte diyabet</li><li>- Gestasyonel diyabet</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

### 2.5.1 Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

Eskiden insülin bağımlı diabetes mellitus olarak adlandırılan Tip 1 Diabetes Mellitusta (T1DM) mutlak insülin eksikliği vardır ve diyabet olgularının %5-10 kadarını oluşturmaktadır. Hastaların %90'ında otoimmün (İmmün aracılı), %10 kadarında ise non- otoimmün (idyopatik)  $\beta$ -hücre yıkımı söz konusudur. Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici  $\beta$ -hücre hasarı başlar.  $\beta$ -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar (33).

## **2.5.2 Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)**

Fizyopatolojiye bakıldığında iki unsur göze çarpmaktadır;

- Gebeliğe bağlı insülin direnci (gebeliğin ilerleyen haftalarında artan kortizol ve östrojen düzeyleri özellikle ikinci- üçüncü trimesterde ortaya çıkan insülin direncine neden olabilmektedir).
- Genetik yatkınlık (33).

## **2.5.3 Spesifik Diyabet Tipleri**

### **2.5.3.1 Monojenik Diyabet Sendromları**

Beta hücre disfonksiyonuna neden olan monojenik defektler (neonatal diyabet, MODY) diyabet hastalarının %5'ten azını oluşturmaktadır (33).

#### **2.5.3.1.1 Neonatal Diyabet**

Yaşamın ilk altı ayından önce ortaya çıkan ve %80-85 oranında monojenik defektlere bağlı gelişen diyabet tipidir. Geçici ya da kalıcı olabilir. Kalıcı formlar genellikle beta hücrelerinde yer alan potasyum ATP kanallarındaki Kir6.2 subunit (KCNJ11) ve SUR1 subunit (ABCC8) mutasyonları ya da Insulin gen (INS) mutasyonlarından kaynaklanmaktadır (33).

#### **2.5.3.1.2 Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (MODY)**

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25 ) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikörler negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülinle regülasyon sağlanır (33).

#### **2.5.3.2 Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet**

Diyabet ekzokrin pankreas hastalıkları da dahil olmak üzere diğer hastalıkların doğrudan bir sonucu olarak gelişebilir. Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet tip 3c diyabet olarak tanımlanmakta iken son

zamanlarda pankreoprivik Diabetes Mellitus olarak da adlandırılmaktadır. Tip 3c diyabetin tek bir durum olmadığını belirtmek önemlidir; değişen hiperglisemi mekanizmalarına sahip çeşitli ekzokrin pankreas hastalıkları nedeniyle oluşur. Tip 3c diyabetin en sık nedenleri kronik pankreatit, pankreatik duktal adenokarsinom, hemokromatoz, kistik fibroz ve pankreatikoduodenektomi gibi geçirilmiş pankreas cerrahisidir. En yaygın görülen sebep olan kronik pankreatit ve ikinci en yaygın neden olan pankreas kanseri vakaların en büyük kısmını oluşturur. Tanıda fekal elastaz en sensitif ve spesifik indirekt pankreas fonksiyon testidir (33, 34).

### **2.5.3.3 Transplantasyonla İlişkili Diyabet**

Solid organ (böbrek, karaciğer) nakli sonrası çeşitli sebeplerle (immunosupresifler, vb. risk faktörleri) diyabet (PTDM; posttransplant diabetes mellitus) ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden organ nakli yapılan hastalarda stabil immunosupresif tedaviye geçildiği ve akut enfeksiyonun olmadığı durumda hiperglisemi taraması yapılmalıdır. Bu hastalarda tanı testi olarak OGTT tercih edilmelidir (33).

## **2.6 Tip 2 Diabetes Mellitus Etiyopatogenezi**

T2DM etiyolojisi, çevresel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimleri içermektedir. Hastalık, obezite, yetersiz kalori harcaması, aşırı kalori alımı gibi diyabete meyil oluşturacak bir yaşam stili ile birlikte genetik yatkınlığın olması sonucu meydana gelmektedir (29).

### **2.6.1 İnsülin direnci**

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında meydana gelen problemler nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır!). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır (35).

### **2.6.2 İnsülin sekresyonunda azalma**

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin sekrete edilemez. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz

yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları [kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn (Şafak) fenomeni] sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabet tanısı konulmadan uzun seneler önce başlayarak tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında öne çıkmaktadır (35).

### **2.6.3 İnkretin hormon yetersizliği**

İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu uyaran hormonlardır. İnkretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etyopatogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması, glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar. Yine son zamanlarda pek çok çalışma bağırsak mikrobiyomunu tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıkların gelişimi ile irtibatlandırılmıştır (35).

### **2.6.4 Genetik faktörler**

T2DM'nin genetiği kompleks olup tam olarak anlaşılmamıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde insülin direncinde ve pankreatik beta hücre yetmezliğinde birçok genin etken olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabet riski artışı ile alakalı çok sayıda yaygın genetik varyant bulunmuştur. Tespit edilen bu varyantların çoğu T2DM'nin kalıtsal bileşenin sadece %10'unundan sorumludur (37).

Bazı diyabet türlerinin genetik faktörlerle belirgin bir ilişkisi vardır. Maturity onset diabetes of the young-Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet (MODY) olarak bilinen sendrom, genç yaşta ortaya çıkan kliniği hafif seyirli olan Tip 2 diyabetli bireylerin %2-5'ini meydana getirmektedir. Bu genetik özellik otozomal dominant geçiş göstermektedir.

Yine yapılan çalışmalarda mitokondriyal deoksiribonükleik asitte bir dizi varyantın varlığı, Tip 2 diyabetli hastaların küçük bir yüzdesi için etiyolojik bir etken olarak düşünülmektedir. Mitokondriyal genomda iki spesifik nokta mutasyonu, duplikasyonlar ,bazı delesyonlar Tip 2 diyabete neden olabilir (37).

## 2.7 Tip 2 DM özellikleri

- Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır.
- Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
- Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur [beden kütle indeksi (BKİ)  $>25$  kg/m<sup>2</sup>]. BKİ ölçümüne göre obez ya da fazla kilolu olduğu saptanmayan hastalarda da vücut yağ oranında artış (ağırlıklı olarak abdominal bölgede yerleşim gösteren yağlanma artışı) saptanabilmektedir.
- Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur.
- Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.
- Başlangıçta insülin rezervlerinin yeterli olması nedeni ile DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya  $\beta$ -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir (32).
- Son yıllarda genç-erişkin yaşta DKA ile başlayan ve tip 2 diyabet kliniği ile devam eden vakaları da artmıştır ve bu durum 'ketoza eğilimli diyabet (ketosis-prone diabetes; KPD)' olarak adlandırılır (36).

## 2.8 Tip 2 Diyabet Riski Yüksek Bireyler ve Önerilen Tarama Sıklığı

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Tip 2 diyabet riski yüksek (özellikle obez veya kilolu ve ilave risk faktörleri olan) çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren iki yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır (30).

### Diyabet Tarama Endikasyonları:

- 1) Asemptomatik bireylerde prediyabet ve diyabet tarama testinin yapılabilmesi için vücut kitle indeksinin  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olması ve aşağıda yer

alan ek risk faktörlerinden en az 1 veya daha fazlasına sahip olunması gerekliliği önerilmektedir (30);

- Yüksek riskli etnik köken (Afrika-Amerikalı, Latin, Kızılderili, Asya-Amerikalı, Pasifik Adalı),
  - Birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü,
  - Fiziksel inaktivite,
  - Hipertansiyon ( $\geq 140/90$  mm Hg veya hipertansiyon tedavisi alanlar),
  - Polikistik over hastalığı,
  - İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (şiddetli obezite, akantozis nigrikans)
  - HDL kolesterol seviyesi 35 mg/dl'nin altında (0.90 mmol/L) ve/veya trigliserid seviyesi 250 mg/dl'nin (2.82 mmol/L) üzerinde olanlar,
  - Kardiyovasküler hastalık öyküsü.
- 2) GDM teşhisi konan kadınlar en az 3 yılda bir ömür boyu test yaptırmalıdır.
  - 3) Prediyabetli hastalar ( $A1c \geq 5,7$  [39 mmol/mol], bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu)) yılda bir test edilmelidir.
  - 4) Diğer tüm hastalar için testler 35 yaşında başlamalıdır.
  - 5) Sonuçlar normalse, ilk sonuçlara ve risk durumuna bağlı olarak daha sık test yapılması düşünülerek testler en az 3 yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır.
  - 6) HIV'li insanlar (30).

## 2.9 Diyabet Semptomları

### 2.9.1 Klasik semptomlar

- Polidipsi
- Poliüri
- Halsizlik
- Çabuk yorulma
- Noktüri
- Ağız kuruluğu

- İştahta artış ya da iştahsızlık (30).

### **2.9.2 Daha seyrek görülen semptomlar**

- Açıklanamayan kilo kaybı
- Bulanık görme
- İnatçı enfeksiyonlar
- Kaşıntı
- Tekrarlayan mantar enfeksiyonları (30).

## **2.10 Tip 2 Diyabet Tedavisi**

Diabetes mellituslu hastaların bakımındaki hedefler semptomları ortadan kaldırmak ve komplikasyonların gelişimini önlemek veya en azından yavaşlatmaktır. Mikrovasküler (diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati) komplikasyonlar iyi glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü ile; makrovasküler (koroner, serebrovasküler, periferik vasküler)komplikasyonlar, hipertansiyon ile mücadele, sigara kullanımının sonlandırılması ile ve metabolik-nörolojik komplikasyonlar yine iyi glisemik kontrol ile sağlanabilir (30).

### **2.10.1 Birinci Basamak Sağlık Hizmeti Sağlayıcıları İçin Öneriler**

ADA, diyabette tıbbi bakım standartları için yayımladığı yoğunlaştırılmış önerilerde birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları için kısaltılmış, en uygun önerileri vurgulamaktadır. Birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları için kısaltılmış versiyon özellikle aşağıdaki yönlere odaklanır (37):

- Prediyabet
- Beslenme
- Sigarayı bıraktırma
- Hasta eğitimi
- Fiziksel aktivite
- Terapötik hedefler
- Vasküler komplikasyonların tanı ve tedavisi
- Aşılama
- Glisemik tedavi
- Psikososyal bakım

Tip 2 diyabet bakımı, hasta ve aile ile işbirliği içinde çalışan, diyabet konusunda uzmanlığa sahip multidisipliner bir sağlık profesyonelleri ekibi tarafından sağlanmalıdır. Hasta yönetimi aşağıdakileri içermelidir;

- ◆ Kişiyeye uygun hedef belirleme,
- ◆ Kan glukoz düzeyinin hasta tarafından uygun şekilde takibi,
- ◆ Laboratuvar değerlendirmesi,
- ◆ İlaçlar,
- ◆ Komplikasyonlar için düzenli izlem,
- ◆ Diyet ve egzersiz modifikasyonları (30).

#### **2.10.2 Farmakolojik Tedavi**

Farmakolojik tedavinin erken başlatılması, glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve Tip 2 DM'nin uzun süreli komplikasyonlarının önlenmesi ile ilişkilidir. T2DM tedavisinde kullanılan ilaç grupları şunlardır (30).

- Biguanidler
- Sülfonilüreler
- Alfa glukozidaz inhibitörleri
- Meglitinid türevleri
- Tiazolidindionlar
- SGLT 2 inhibitörleri
- DPP-4 inhibitörleri
- GLP 1 agonistleri
- İnsülinler
- Amilinomimetikler
- Dopamin agonistleri
- Safra asidi sekestranları

## Biguanid Grubu İlaçlar

Bu grupta sentetik guanidin türevi olan metformin ve fenformin yer almaktadır. Fenformin laktik asidoza yol açması nedeniyle 1970'lerde kullanımdan kaldırılmıştır. Biguanid grubundaki tek ilaç olan metformin, 60 yılı aşkın bir süredir tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmasına rağmen, etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Metformin, hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) enzimini dolaylı yoldan aktive etmek ve kısmen de mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP) enzimini inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Tip 2 diyabette, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I (mitochondrial respiratory chain complex I)'in geçici inhibisyonu yoluyla lipid ve kolesterol biyosentezi üzerine de baskılayıcı etkisi vardır. Buna karşılık kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırdığı, dolayısı ile insülin direncini azalttığı yönündeki klasik bilgiler tartışmalıdır. Metformin, ayrıca bağırsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır ve iştahı (muhtemelen sindirim üzerine olan yan etkileri ve belki de GLP-1'i artırıcı etkileri nedeniyle) kısmen baskılar. Son yıllarda mikrobiyota üzerine de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Uzun süredir kullanımda bulunması ve düşük maliyetli olması nedeniyle, metformin ile geniş bir klinik deneyim mevcuttur. Hipoglisemi riskinin düşük olması ve kilo açısından nötr olması ya da hafif kilo kaybı etkisinin olması ile avantaj sağlar. Kardiyovasküler (KV) olay riskini azalttığı da gösterilmiştir (UKPDS) (38, 39).

### Yan Etkiler:

- Gastrointestinal irritasyon genellikle geçicidir. Dozun kademeli bir biçimde yükseltilmesi gastrointestinal toleransı iyileştirebilir.
- Diyare
- Ağızda metalik tat
- Abdominal kramp
- B-12 vitamin eksikliği (vakaların %16'sında görülür). Düzeyin düşük olduğu, özellikle nöropati gelişmiş vakalarda B-12 vitamin replasmanı gerekir.
- Laktik asidoz (insidans <10/100.000 hasta yılı) (39).

## **Sülfonilüreler (SU)**

Beta hücresi, plazma membranı üzerindeki potasyum ATP kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde, sırası ile uzun ve kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır. Uzun süredir kullanımda bulunmaları ve ucuz olmaları nedeniyle, SU ile geniş bir klinik deneyim bulunmaktadır. SU grubu ilaçların mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (UKPDS ve ADVANCE çalışmaları). Öte yandan miyokard hücrelerinin iskemiye hazırlanma (myocardial ischemic preconditioning) mekanizmasını bozdukları ileri sürülmekte ise de özellikle gliklazid ile yapılan çalışmalarda bu kaygıların kliniğe yansımaları gösterilememiştir. Güncel kullanımdaki SU grubu ilaçların etkileri, ilk üretilenlere kıyasla daha kısa süreli ve daha stabildir. Bununla beraber etkinlikleri çok uzun süreli değildir. Sülfonilüreler tek başına plazma glukozunda 60-70 mg/dl seviyesinde ve HbA1c'de %1-2 civarında düşüşe yol açarlar (39, 40).

### **Yan Etkileri:**

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Seyrek olarak alerji, deri döküntüleri (Sülfonamid alerjisi olanlarda daha sık)
- Nadiren hepatotoksisite, hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi), porfiri atağının uyarılması (39).

## **Meglitinid türevleri**

Beta hücresi, plazma membranı üzerindeki potasyum ATP kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde, sırası ile uzun ve kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır. Glinid (GLN) grubu ilaçların etki süreleri kısadır. APG üzerindeki etkileri zayıf olup post prandiyal glukozu (PPG) düşürmekte daha etkindir. Her ana öğün öncesi alındıklarından doz esnekliği sunmaları ve maliyetlerinin yüksek olmaması, bu gruba avantaj sağlar. İlk FDA onayı alan 1997 yılda repaglinid, ardından 2000 yılında nateglinid kullanıma girmiştir. Günlük dozu çoklu kullanıma uygundur ve hipoglisemi yapabilmektedir. HbA1c'de % 1,0- 1,5 oranında düşürürler (39, 41, 42).

#### Yan Etkileri:

- Sülfonilüreler grubu ilaçlarla benzer yan etkileri mevcuttur (39).

#### **Tiazolidindionlar**

Bu grup ilaçlar, insülin etkisini artırmak suretiyle periferik dokularda glukoz outputunu artırır, hepatik glukoz üretimini ise bir miktar düşürürler. Bu etkilerini, hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-g (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma)'yı aktive etmek suretiyle gösterirler (PPAR-g agonisti). Böylece periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırmak suretiyle etki ederler (39, 43).

#### Yan Etkileri:

- Ödem
- Konjestif kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisi ile kullanıldığında)
- Anemi
- Kilo alımı
- LDL-kolesterol hafif artış
- Sıvı retansiyonu
- Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa ve kemik kitlesinde azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir.
- Graves oftalmopatisi olan hastalarda, tiazolidindionlar (TZD) grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir.
- Transaminazlarda yükselme
- KV olay (fatal ve nonfatal Mİ) riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır. Rosiglitazon'un bazı meta-analizlerde Mİ riskini artırdığı belirlenmiştir. Bu kuşklar nedeniyle rosiglitazon, Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde 2010 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde ise, seçilmiş vakalarda rosiglitazon kullanımına kontrollü olarak devam edilmektedir (39).

## **Alfa Glukozidaz Türevleri (AGİ)**

İntestinal a-glukozidazı kompetitif olarak inhibe etmek suretiyle polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltarak karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Başlıca avantajları; tokluk kan glukozunu düşürmesi, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmamasıdır (39). AGİ grubunda yer alan ilaçlardan akarboz'un KV olay riskini azalttığı gösterilmiştir (STOP-NIDDM Çalışması) (44). Akarboz'un sistemik etkilerinin olmaması bir avantajdır; ancak günde üç kez ana öğünlerden önce almayı gerektirmesi, glisemiye düşürmede orta etkinlikte olması ve gastrointestinal yan etkileri dolayısıyla hasta uyumunun düşük olması gibi nedenlerle uzun süreli kullanımı zordur (45).

### **Yan Etkiler:**

- Hazımsızlık, şişkinlik, diyare
- Karaciğer enzimlerinde geri döndürülebilir artış
- Nadiren, demir eksikliği ile uyumlu anemi (39).

## **SGLT 2 inhibitörleri (SGLT2-İ)**

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan sodyum glukoz kotransport 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) böbrekteki proksimal tübüllerde SGLT-2 reseptörlerini inaktive ederek böbrekten glukoz geri emilimini azaltırlar. Glukozu idrardan atarak etki ederler. Bu etkinin büyüklüğü kan glisemisi ve GFR ile ilişkilidir. SGLT2-İ başlandıktan sonra gliseminin düşmesiyle korele atılan glukoz miktarı da azalmaktadır. Bu tablo hipoglisemi riskindeki azlığın sebebidir (39, 46). Kontrendikasyon yoksa, SGLT2-İ grubu ilaçların kanıtlanmış aterosklerotik KVH olan ya da KVH bakımından yüksek riskli hastalarda ve diyabetik böbrek hastalığı olan kişilerde kullanımı öncelikli olarak tercih edilir (39). Bu ilaçların kalp yetersizliği (New York Kalp Cemiyeti-NYHA sınıflamasına göre sınıf II-IV) ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda, diyabet endikasyonundan bağımsız olarak kullanım onayı da bulunmaktadır (47-49).

#### Yan Etkileri:

- Poliüri
- Sıvı kaybı
- Baş dönmesi
- Hipotansiyon
- Loop diüretikleri kullananlarda ve yaşlı hastalarda dehidratasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.
- Öglisemik ketoasidoz: Sıvı kaybı nedeni ile atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği bilinmektedir. İnsülin kullanan hastalarda, tedaviye SGLT2-İ eklendiğinde, glisemi düzeyleri normale yaklaşırsa dahi insülin kesilmemeli ve şüpheli vakalarda ketoasidoz araştırılmalıdır.
- Genitoüriner enfeksiyonlar: Özellikle kadınlarda genital enfeksiyonlar, riskli vakalarda ise ürosepsis ve piyelonefrit açısından dikkatli olmak gerekir.
- LDL-kolesterol ve serum kreatinin seviyelerinde kısmi artış,
- Seyrek olarak Fournier gangreni vakaları rapor edilmiştir.
- Major cerrahi (3-4 gün önce), ciddi hastalık veya enfeksiyon durumlarında bu sınıf ilaçların bırakılması tavsiye edilmektedir (39).

#### **DPP-4 inhibitörleri (DPP4-İ)**

Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ), vücutta glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör peptid (GIP) benzeri çok sayıda biyoaktif peptidi parçalar. GLP-1 artışına sebep olur ve kandaki glisemi düzeyine bağımlı insülin salınımına katkıda bulunur. Beta hücrelerinin yıkımını engeller ve yenilenmesini sağlar (39, 50). Sitagliptin ABD’de onaylanan ilk DPP-4’tür. Sonrasında onay alanlar Saxagliptin ve linagliptin’dir. 2013’te alogliptin FDA’dan onay almıştır. Vildagliptin Avrupa’da onay almış ancak ABD’de alamamıştır (39). Oral yolla kullanılan bu ilaçlar HbA1c’de %0,8 civarı düşüş sağlarlar (41).

## **GLP 1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA)**

GLP-1 reseptörü agonistleri (GLP-1 RA), GLP-1 reseptörü üzerinden glukoz seviyesine bağlı şekilde insülin salınımına ve glukagon salımında azalmayı sağlar. 2005'te ilk eksanatid, 2010 yılında liraglutid ve 2012 de uzun salımlı eksanatid onay aldı. FDA ya göre albiglutide 2014'te ve liksisenatid 2016'da onay aldı. Bu ilaçlar subkutan kullanılır (39). Kilo vermede ve HbA1c'yi %0,5-%1 arası düşürmede etkili olurlar (41).

## **İnsülinler**

İnsülin 1921 yılında keşfedilmiş, Ocak 1922'de tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Tıp dünyasının en önemli gelişmelerinden biri olan insülin tedavisi sayesinde tip 1 diyabetliler başta olmak üzere diyabetlilerin sağkalımı ve yaşam kalitesi büyük ölçüde yükselmiştir. İnsülin tedavisine başlarken iki amaç gözetilmektedir; 1. İnsülin eksikliğini replase etmek 2. İnsülin desteği sağlamak. Tip 1 diyabette insülin replasman tedavisi olarak kullanılan insülin, tip 2 diyabette ise bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi, glukolipotoksitenin ortadan kaldırılması ve optimal glukoz kontrolü sağlanması için gereklidir. İnsülinler genelde cilt altına enjeksiyon yoluyla kullanılırlar. Hızlı/kısa etkili olanlar intravenöz ya da intramuskuler yolla verilebilir. Orta/uzun etkili olanların intravenöz verilmesi kontrendikedir. İnsülin kullanan hastalara özellikle hipoglisemi riski nedeniyle iyi eğitim verilmelidir (39, 45).

Endikasyonları:

- Tip 1 Diabetes Mellituslu hastalar,
- Başlangıçta yavaş seyirli yetişkinin otoimmün diyabetliler (latent autoimmune diabetes in adult, LADA)
- Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda insülin tedavisi gerektiren durumlar;
  - İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması [örn. A1c  $\geq$  %10 (86 mmol/mol) ve/veya glisemi  $\geq$  300 mg/dl olan kişiler]
  - İnsülin eksikliği düşündürülen bulgular (aşırı kilo kaybı, aşikâr hipertrigliseridemi ve ketozis)

- Ağır hiperglisemik semptomlar (poliüri, polidipsi)
  - Hiperglisemik aciller (diyabetik ketoasidoz; DKA ve hiperozmolar hiperglisemik durum; HHD)
  - Akut miyokard infarktüsü (Mİ)
  - Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
  - Major cerrahi operasyonlar
  - Gebelik ve laktasyon
  - Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
  - Pankreas yetersizliği (Pankreatektomi, kronik pankreatit vb.)
  - İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
  - Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
  - Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM (51).

#### **Amilinomimetikler**

Bir  $\beta$  hücre hormonu olan amilinin sentetik analogu olan pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla ABD’de kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde 3 kez derialtı enjeksiyon gerektirir (52).

#### **Dopamin agonistleri**

Etki mekanizmaları bilinmemekle birlikte dopamin agonistleri ve kolesevelam da HbA1c üzerinde yaklaşık %1 düşüş sağlamaktadır (53).

#### **Safra asidi sekestranları**

Safra asitleri ile T2DM arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmalarda kontrolsüz DM’u olan hastalarda total safra asit miktarı ve gaita ile safra asit atılımının arttığı gösterilmiştir (54). Takip eden benzer çalışmalarda ise kontrolsüz T2DM’de sekonder safra asitlerinden deoksikolik asit (DCA)’nın arttığı, primer safra asitlerinden kenodeoksikolik asit (CDCA) miktarının azaldığı, sonuçta total safra asit miktarında değişiklik olmadığı saptanmıştır (55). İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise, safra sekestre eden ajanların LDL kolesterol düzeylerinde azalma, kardiyovasküler hastalık gelişim riskinde azalma ve tip 2 diyabetik hastaların glisemik kontrolünde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (56). Safra

asitlerinin metabolik düzenleyici olduğu hakkındaki kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. FXR ve TGR5'e bağlanarak glukoz metabolizması, insülin sensitivitesi, lipid metabolizması yanında enerji homeostazını kontrol ederler. T2DM patogenezinde dolaşan safra asit havuz kompozisyonu değışerek, T2DM'nin metabolik dengesindeki bozukluklara katkıda bulunurlar. Safra asit veya bağırsak sekestranlarının eklenmesi ile safra asit havuzundaki veya FXR ve TGR5 gibi safra asit reseptörlerindeki değışmeler T2DM tedavi stratejisinde değışme vadetmektedir (57).

## **2.11 Tip 2 DM' un Komplikasyonları**

Diyabetin sebep olduğu komplikasyonlar mikro ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar özellikle diyabetin sebep olduğu vasküler hasar ve inflamasyon nedeniyle oluşurken; aynı zamanda inme, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (58). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları; diyabetik nöropati, retinopati ve nöropatiden oluşurken, makrovasküler komplikasyonlar ise aterosklerotik kalp hastalığı başta olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklardan oluşur (59).

### **Komplikasyon Gelişim Mekanizması**

Diyabetin komplikasyonlarının oluşmasında özellikle yüksek kan şekeri ve insülin direnci nedeniyle gelişen vasküler hasar ve inflamasyon rol oynar. Aynı zamanda yüksek tansiyon, bozulmuş su/tuz dengesi, dislipidemi ve genetik faktörler de bu sürece katkı sağlar (60). İnsülin direnci makrovasküler endotelial alanda serbest yağ asit salınımını artırır, sonuçta yağ asit oksidasyonu nedeniyle serbest oksijen radikalleri artar ve endotelial hasar gelişir. Böylelikle aterosklerozun başlangıcında görülen endotel hasarı oluşmaktadır. Bu açıdan vasküler hasar gelişimi ile makrovasküler hastalık oluşumunda insülin direnci önemli bir rol oynamaktadır (61).

#### **2.11.1 AKUT (METABOLİK) KOMPLİKASYONLAR**

##### **2.11.1.1 Hiperosmolar Non-ketotik Durum (HHD)**

Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) mevcuttur. Vakaların %30-35'inde asidoz (pH <7.30) da söz konusudur. Son yıllarda HHD'nin spesifik bir sendrom olmayıp metabolik dekompanseasyonun sonucu olarak geliştiği düşüncesi hakimdir. Genel olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış olan T2DM hastalarıdır. Mortalite %12-42 arasında değişmektedir. Yaşı >70 olan ve bakım evlerinde kalan hastalarda mortalite daha yüksektir. Kliniğin, diyabetik ketoasidoz (DKA)'ya göre daha yavaş seyirli olması (klinik seyir, birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir), vakaların hastaneye daha geç ulaşmasına yol açar, bu da prognozu kötüleştirir. Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir. Plazmada glukoz (PG) düzeyi >600 mg/dL ve ozmolarite  $\geq 320$  mOsm/kg ise tanı için yeterlidir. PG düzeyinin ve ozmolaritenin çok yüksek olması kötü prognoz işareti olarak kabul edilir. Su ve elektrolit kaybı DKA göre daha ön plandadır. Hastaların tedavisinde hidrasyon ve elektrolit replasmanının önemi kabul edilmiştir (62, 63)

#### **2.11.1.2 Diyabetik Ketoasidoz (DKA)**

Diyabetik ketoasidoz (DKA), sıklıkla T1DM'li olgularda olmakla birlikte, katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında tip 2 diyabetli bireylerde de görülür (64). Hastaların %25'inde tetikleyen sebep bulunamaz iken çoğu vakada enfeksiyonlar, yeni başlayan tip 1 diyabetli hastaların ilk başvurusu (%20-25 vakada), insülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadının geçmiş olması, insülin pompasının malfonksiyonu vb.), serebrovasküler olaylar, alkol kullanımı, pankreatit, miyokard infarktüsü, travma, yanık, karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler, kalsinörin inhibitörleri, somatostatin analogları vb.), yeme bozuklukları, hipertiroidi, feokromositoma, akromegali gibi endokrin kaynaklı hazırlayıcı faktörler bulunur (65). SGLT2-İ kullanan diyabetli hastalarda kan glukoz seviyesi çok yükselmeden gelişen öglisemik DKA vakaları bildirilmiştir. SGLT2-İ kullanan ve DKA belirtileri gösteren hastalar, kan glukoz düzeyi yüksek bulunmasa bile DKA yönünden değerlendirilmelidir (66-68). Halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomlar ile acil servise başvuran bir hastada fizik muayenede dehidratasyon bulguları, batında hassasiyet, taşikardi, takipne, kussmaul solunumu, ağızda keton kokusu saptanması halinde DKA öntanısı ile hızla laboratuvar testleri istenmelidir. Laboratuvar olarak, plazma glukoz düzeyi

>300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl), ketonemi  $\geq 3$  mmol/l, idrarda keton  $\geq 2+$ , kan pH  $\leq 7.30$ , serum bikarbonat düzeyi  $\leq 15$  mEq/l, serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de düşüktür ( $< 320$  mOsm/l) ve anyon açığı artmıştır (genellikle  $> 12$ ) (65).

### 2.11.1.3 Hipoglisemi

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlanmanın önündeki en önemli engel hipoglisemi riskidir. Diyabetli hastalarda hipoglisemi için uyarıcı eşik  $< 50$  mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların tedavi ile geçmesi bulgularının olması yeterlidir. Hipoglisemi klinik olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere üç derecede gelişebilir. Hafif ve orta derecedeki hipoglisemiyi hasta kendi kendine tedavi edebilir. Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilemesidir. Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedaviyi gerektiren, çoğunlukla koma veya nöbete neden olan bir tablodur (69).

### 2.11.1.4 Laktik Asidoz

Laktik asidoz bir sendromdur. Birçok hastalıkta laktat birikimine bağlı olarak ortaya çıkar. Yüksek anyon açığı olan asidozun en sık sebebidir. Belirgin asidozu olan ağır bir diyabetik hastada keton cisimleri saptanamazsa veya düşük seviyede saptanırsa özellikle üremi gibi diğer asidoz sebebi yoksa laktik asidoz akla gelmeli ve plazma laktat düzeyi ölçülmelidir. Doku hipoperfüzyonu ile seyreden alt grubuna Tip A Laktik asidoz denirken doku hipoperfüzyonundan bağımsız içinde DM gibi hastalıkların da bulunduğu birtakım komorbiditeye eşlik eden yine biguanid kullanımı, hipoglisemiye bağlı ortaya çıkabilecek ve Tip B Laktik asidoz olarak adlandırılan bir başka formu da mevcuttur. DM’de herhangi bir Laktik asidoz riski %10’nun altındadır ve genellikle sepsis, konjestif kalp yetmezliği (KKY) veya dehidratasyona bağlı doku hipoksisi ile nedeniyledir. DM’li hastalar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar nedeni ile kanda artmış hipervizkoziteye bağlı Tip A Laktik asidoz açısından da risk altındadırlar (70). Laktik asidoz, metformin tedavisi ile nadir görülen ciddi bir yan etki olup insidansı 100000’de 9’dur (71). Metformin ilişkili laktik asidoza bağlı mortalite oranının %50’nin üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalar

sonucunda, laktat düzeyinin ve serum metformin düzeyinin prognostik değerinin olmadığı belirtilmiştir (72, 73).

## **2.11.2 KRONİK (DEJENERATİF) KOMPLİKASYONLAR**

### **2.11.2.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar**

#### **2.11.2.1.1 Diyabetik Nöropati**

Diyabetli hastalarda görülen nöropatinin sebebi, nöronları besleyen küçük damarlarda hasar oluşmasına bağlı motor duysal ya da otonomik sinir liflerinin tutulduğu bir komplikasyondur. Periferik nöropatinin gelişmesi dengesiz yürüme, ataksik yürüme, Charcot ayağı, “eldiven çorap” tarzı tutulum, el ve ayak kaslarında güçsüzlük/ağrıya neden olur (75). Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Nöropati taraması, fizik muayenenin yanında 10 gramlık (10-g) bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır. Mikrovasküler komplikasyonlu olgularda otonom nöropatinin semptom ve bulguları değerlendirilmelidir. Diyabetik nöropati kendisini en çok periferik distal nöropati şeklinde göstermektedir. Yürüme bozukluğu, ayak kaslarında zayıflık, pozisyon dokunma duyusunda kayıplar, ağrı duyusunda kayıplar, sıcaklık algısında azalma, yanma hisleri, kemikte ve yüzeylerde hissedilen ağrılar görülür. Özellikle geceleri artan bu şikayetlere ayaklarda ülserler, enfeksiyonlar eklenebilir. Yarıya yakını semptomsuz seyreden bu komplikasyon için hastalar fizik muayene ve anamnez ile takip edilmelidirler. Eğer diyabetin dışındaki sebeplerden şüphe duyulursa, hasta nöroloji kliniğine yönlendirilebilir (76). Hasta için ağrı yönetimi oldukça önemlidir. Pregabalin, duloksetin veya gabapentin, diyabetik nöropatik ağrı için başlangıç farmakolojik tedavileri olarak önerilmektedir (77, 78).

#### **2.11.2.1.2 Diyabetik Retinopati**

Tüm dünyada 20–65 arası yaş grubunda görülen önlenabilir ve / veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedeni olan diyabetik retinopati (DR), Diabetes Mellitusun en önemli komplikasyonlarından biridir. Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Dünya nüfusunun resmi olarak % 1,5–2’sinde

diyabet vardır. Türkiye' de tahmini rakam 2 milyon kişidir. Bu nüfusun % 25'inde herhangi bir seviyede DR mevcuttur. Diyabetik retinopati iki formda incelenir. Non-proliferatif retinopatide mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, hemorajiler, intraretinal mikrovasküler patolojiler görülür. Proliferatif retinopati ise anormal preretinal neovaskülarizasyon ile seyreder. Fonksiyonunu kaybeden damarların yerini yeni damarlar alır, bu durum kanama ve dekolman riskini arttırır. Ayrıca makula ödemi önemli bir bulgudur retinopatinin tüm evrelerinde ortaya çıkabilir ve görmedeki keskinliği düşürür. Glisemi regülasyonu ve tansiyon kontrolü bu komplikasyonların önlenmesi için çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada insülin alan 30 yaş altı diyabetlilerde (ağırlıklı T1DM'li) ve 30 yaş üstü insülin almamış hastalarda (T2DM'si olan) hastalık süresiyle korele şekilde diyabetik retinopatili hasta sayısı her toplulukta da zamanla artış göstermiş ve 20 yıl içinde Tip 1 DM'li nerdeyse bütün hastalarda retinopati görülmüştür. Tip 2 DM gurubundaki ilk 3 yılda artan insidans, bu hastalığın başlangıç zamanını belirlemedeki zorluğun da bir göstergesidir (74).

#### 2.11.2.1.3 Diyabetik Nefropati

DM hastalarındaki en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Diyabete eşlik eden nefropati tablosunda ilk belirti mikroalbuminüridir. 3-6 ay süre aralıklarla iki ölçümde 24 saatlik idrarda albümin atılım değerinin 30-299 miligram tespit edilmesiyle nefropati geliştiğini söylenebilir (75) Nefropati beş aşamada gelişir (76-78);

**Tablo 2.3.**Albuminürinin değerlendirilmesi

|                    | Sabah ilk idrarda | 24 saatlik idrarda |            |
|--------------------|-------------------|--------------------|------------|
|                    | AKO (mg/dl)       | UAE (mg/gün)       | UAE hızı ( |
| Normoalbuminüri    | <30               | <30                | <20        |
| Mikroalbuminüri(*) | 30-300            | 30-300             | 20-200     |
| Makroalbuminüri    | >300              | >300               | >200       |

(\*)Son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2'si normalden yüksek ise mikroalbuminüri kabul edilir. Son 24 saatte yoğun egzersiz yapılmışsa veya enfeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetersizliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varsa UAE yüksek çıkabilir. UAE: Üriner albumin ekskresyonu (üriner albumin atılımı), AKO: Albumin/kreatinin oranı

1. Glomerüler filtrasyon
2. Sessiz evre
3. Mikroalbuminüri
4. Makroalbuminüri
5. Son dönem böbrek yetmezliği

**Tablo 2.4. :** GFR ve albuminüri kategorilerine göre KBH prognozu (KDIGO 2012)

|                                                                     |     |                             |       | Persistan albüminüri kategorileri |                      |                       |
|---------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|-------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|
|                                                                     |     |                             |       | Tanım ve aralık                   |                      |                       |
|                                                                     |     |                             |       | A1                                | A2                   | A3                    |
|                                                                     |     |                             |       | Normal-hafif artmış               | Orta derecede artmış | Ciddi derecede artmış |
|                                                                     |     |                             |       | <30 mg/g                          | 30-300 mg/g          | >300 mg/g             |
| GFR kategorileri<br>(ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )<br>Tanım ve aralık | E1  | Normal veya yüksek          | ≥90   |                                   |                      |                       |
|                                                                     | E2  | Hafif azalmış               | 60-89 |                                   |                      |                       |
|                                                                     | E3a | Hafif-orta derecede azalmış | 45-59 |                                   |                      |                       |
|                                                                     | E3b | Orta-ciddi derecede azalmış | 30-44 |                                   |                      |                       |
|                                                                     | E4  | Ciddi derecede azalmış      | 15-29 |                                   |                      |                       |
|                                                                     | E5  | Böbrek yetersizliği         | <15   |                                   |                      |                       |

Yeşil: Düşük risk (başka nedenli böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk  
Kaynak: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150

Kandaki glukozun regülasyonu ve hipertansiyonu önlemek gerekir. Albümin/kreatinin oranı  $\geq 300$  mg/g olduğu durumlarda ACE-İ (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü) veya ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokeri) tedavisi uygulanmalıdır (79).

### 2.11.2.2 Makrovasküler Komplikasyonlar

#### 2.11.2.2.1 Serebrovasküler Hastalık

Serebrovasküler hastalıklar, diyabetin sık görülen makrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabet, hiperglisemi, hiperglisemi kontrolü ve inmenin klinik seyri arasındaki ilişki halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir (80). Diyabette trombosit agregasyon yeteneği artmıştır. Diyabetiklerde fibrinojenin yarı ömrünün kısalmış olmasına rağmen fibrinojen düzeyinin yüksek oluşu, karaciğerde fibrinojen üretiminin artışı ile açıklanabilir. Bunun nedeni iyi bilinmemektedir. Yüksek fibrinojen düzeyleri trombozun artmasına neden olabilir, plazma viskozitesini yükseltir, eritrositlerin agregasyonunu arttırarak

mikrosirkülasyonu güçleştirebilir. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olayları da sorgulanmalıdır (81, 82). Diyabetlilerde iskemik inme riski %1,8- 3 oranında artmaktadır. Bu da diyabetin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (83). Bu artmış risk diyabetle birlikte diyabetik hastalardaki yüksek hipertansiyon prevalansı ile ilişkilidir (80).

#### **2.11.2.2.2 Periferik Damar Hastalığı**

Periferik arter hastalığı, aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumlar olarak tanımlanır. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı riski 2 kat artmıştır. Karotid arter hastalığı olan diyabetli hastalarda tanı ve tedavi diyabeti olmayan hastalarla benzerdir. Alt ekstremitte arteriyel hastalığı diyabetin sık görülen bir vasküler komplikasyonudur. Klinik bulgular progresif daralmaya bağlı intermitan klaudikasyon, istirahatte ağrı, ülserasyon ve gangrendir. Diyabetli hastalarda yılda bir hikaye, semptom değerlendirmesi ve nöropati muayenesi ile alt ekstremitte arteriyel hastalık taraması yapılmalıdır (89-91).

#### **2.11.2.2.3 Koroner Arter Hastalığı (KAH)**

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), ‘Diyabetlilerde Standart Bakım Kılavuzu’nda, kardiyovasküler (KV) sonlanımlarda düzelme sağlayamayacağı için, aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörleri tedavi edildiği sürece, asemptomatik diyabetli bireylerde koroner arter hastalık (KAH) açısından tarama yapılmasını önermemektedir. Buna karşılık Avrupa ekolü, diyabetli bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme yapılmasını tavsiye etmektedir. Hastanın sistem sorgulamasında kardiyak soruna ilişkin şikayetlerinin (anjina, nefes darlığı, efor intoleransı, aritmi, presenkop, senkop) olması, karotisler üzerinde üfürüm duyulması, geçirilmiş geçici iskemik atak (TİA) öyküsü veya intermitan kladikasyon olması ya da istirahat elektrokardiyografi (EKG)’sinde anormallikler bulunması (Q dalgaları gibi) KAH açısından araştırılmayı gerektirir. Koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli kişilerin belirlenmesi için yapılacak değerlendirmelerde, KV öykü (dispne, göğüs ağrısı), yaşam tarzı düzensizliği (sigara, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), uzun diyabet süresi, empotans öyküsü, abdominal obezite, lipid profili, KB değeri, periferik arter hastalığı ve

retinopati varlığı, glisemik kontrol derecesi, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı (AKO) ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) dikkate alınmalıdır. Diyabetli hastalarda KAH taraması istirahat EKG'si ile yapılmalıdır. Asemptomatik DM hastalarında EKG dışındaki girişimsel olan veya olmayan görüntüleme yöntemleriyle rutin koroner arter hastalığı taraması önerilmez. İhtiyaç varsa, farmakolojik stres ekokardiyografi, koroner arter kalsiyum skorlama, nükleer görüntüleme gibi daha ileri tetkikler hastanın izlendiği merkezin imkanlarına ve hastanın klinik durumuna göre planlanır (84, 85).

#### **2.11.2.2.4 Kalp Yetersizliği**

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormallikleri sonucu gelişen klinik bir sendromdur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) göre düşük ejeksiyon fraksiyonlu ( $LVEF \leq \%40$ ) korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu ( $LVEF \geq \%50$ ) ve hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu ( $LVEF \%41-49$ ) olarak sınıflandırılır, ancak sadece ejeksiyon fraksiyonuna göre değerlendirme yapılmaması gerektiği bilinmelidir. Ciddi kalp yetersizliği olan hastaların önemli bir kısmında ejeksiyon fraksiyonu normal olabilir. Diyabetli hastalarda hem düşük hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Tip 2 diyabetlilerin  $\%40$ 'ında kalp yetersizliği olduğu ve diyabetin kalp yetersizliği riskini erkeklerde 2 kat, kadınlarda 5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Kalp yetersizliği akut veya kronik kalp yetersizliği şeklinde karşımıza çıkabilir. Diyabet varlığı kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini, hastanede kalma süresini ve mortaliteyi arttıran bir durumdur. Diyabet süresi, insülin kullanımı, kötü glisemik kontrol, obezite, mikroalbuminüri, kronik böbrek hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı kalp yetersizliği gelişimini etkileyen faktörlerdir. Diyabetli hastalarda kalp yetersizliği hipertansiyon ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olabileceği gibi belirli bir neden olmadan da gelişebilir (diyabetik kardiyomyopati). Diyabetli hastalarda kalp yetersizliği riskini azaltmak için kan basıncı optimizasyonu, yaşam şekli değişikliği, istirahat halinde EKG çekilmesi, rutin mikroalbuminüri ve eGFR ölçümü, kan basıncı kontrolü için renin anjiyotensin aldosteron sistem blokajı, obezitenin önlenmesi/ tedavisi önerilmektedir (94, 95).

## 2.12 Diabetes Mellitus ve Psikososyal Etkileri

DM, birçok sistemi etkileyebilmekte; ruhsal, duygusal, sosyal, psikoseksüel sorun ve komplikasyonlara yol açabilen, kronik bir endokrin sistem hastalığıdır (15). Diyabet ve psikiyatrik bozukluklar birbirini iki yönlü ve farklı şekillerde etkileyebilmektedir. Kan glisemi düzeyi direkt merkezi sinir sistemini ve ruhsal işlevleri etkileyebildiği gibi duygusal ve ruhsal durumdaki değişimler de kan glukoz düzeylerini etkilemektedir (16). Diyabet ve psikiyatrik bozuklukların komorbiditesi değişik biçimlerde ortaya çıkabilir. Birincisi, iki durum doğrudan bir ilişki olmaksızın bağımsız koşullar olarak bulunabilir. İkincisi, psikiyatrik bozuklukların tezahür etmesi ile diyabetin gidişatı karmaşık hale gelebilir. Buna benzer durumlarda diyabet, psikiyatrik bozuklukların patogeneze katkıda bulunur. Bu bağlamda psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasına çeşitli biyolojik ve psikolojik faktörler aracılık eder. Üçüncüsü, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklar, diyabet gelişimi için mühim bağımsız risk etkenleri olarak hareket eder. Dördüncüsü, hipoglisemik ve ketoasidoz ataklarının klinik görünümü ile panik atak gibi durumlar arasında bir örtüşme olabilir. Son olarak bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet, psikiyatrik bozukluklar için kullanılan ilaçların bir yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Psikiyatrik bozuklukların tedavisi, diyabet bakımını farklı biçimlerde de etkileyebilmektedir (16). Diyabeti tanımlı bireylerde eşlik eden psikiyatrik rahatsızlıklar sık görülmektedir. Diyabetli hastalarda depresyon ve anksiyete başta gelmek üzere pek çok psikiyatrik bozukluğun diyabeti olmayan bireylere kıyasla daha yaygın görüldüğü bildirilmektedir (17). Yine diyabet tanımlı bireylerde psikiyatrik bozuklukların diyabetik ketoasidoz nedeniyle acil servis başvurularında ve hastaneye yatış sıklığında artış ve düzenli kontrol başvurularında düşüş ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir (86, 87). Aynı anda ortaya çıkan psikiyatrik ve endokrin bozuklukları olan hastaların ruhsal olmayan sağlık durumları için bakım maliyeti, psikiyatrik bozuklukları olmayan popülasyondan iki kat ve hatta daha yüksektir (tedavi ortamına bağılı olarak) (88). Diyabet hastaları arasında psikiyatrik bozuklukların yönetimindeki en büyük zorluklardan biri, düşük tanı oranlarıdır. Diyabet tedavisi gören hastalar arasında ruhsal bozukluk ve ciddi psikolojik vakaların %45 kadarı tespit edilememektedir (89). Bu hem hasta hem de hekimle alakalı etmenlerin bir sonucudur. Hekimler, diyabetle ilişkili olası eşlik eden psikiyatrik bozuklukların

farkında olmalıdır. Bunun sonucu olarak da diyabet tanılı hastalar sık görülen psikiyatrik bozukluklar açısından düzenli olarak taranmalıdır.

### **2.12.1 Diabetes Mellitusta Anksiyete Bozukluğu**

Anksiyete bozukluğunu genel hatları ile tanımlayacak olursak, kişinin günlük hayatında karşılaştığı bir durumu veya nesneyi olduğundan daha çok tehlikeli görme ve durumdan/nesneden olması gerekenden daha çok endişelenmesi durumudur (90). Anksiyete belirtileri 4 kategori altına yer alır (91);

**1-Öznel duygusal bileşenler:** Kaygı ve gerginlik.

**2-Bilişsel bileşenler:** Vesveseli düşünceler ve baş edememe düşüncesi.

**3-Psikolojik bileşenler:** Kalp atım hızı ve kan basıncının yükselmesi, nefes alımının hızlanması, kaslardaki gerginlik, mide bulantısı , ağız kuruması, sıkça idrara çıkma, ishal, diğer otonom sinir sistemindeki artan bazı semptomlar.

**4. Davranışsal bileşenler:** Korkulan hallerden kaçınma, görev performansının bozulması, artan irkilme tepkisi şeklindedir (92).

Freud'a göre nevrotik bozuklar olarak değerlendirilen anksiyete, bilinç dışı çatışmalardan ve id, ego, süper ego üçlüsünün birbiri üzerinde etki kurmaya çalışmasından kaynaklanır. Başka bir deyimle ego savunma zayıflığıdır. Bilişsel teorisyenlere göre, anksiyete bilişsel çarpıtmaların bir ürünüdür (93). Bu yönüyle anksiyete, depresyona benzer. Huppert'a (2008) göre hastaların %20-40'ında depresyon ve anksiyete birlikte ortaya çıkar (94).

Diabetes mellitus, hasta açısından ruhsal, duygusal, sosyal, psikoseksüel bir takım sorun ve çatışmanın tezahürüne yol açabilen, süreğen bir bedensel hastalıktır. Ruhsal durum diyabetin ortaya çıkış seyrinde etkili olduğu gibi, bir fiziksel hastalık olarak diyabet ve komplikasyonları da ruhsal durum üzerine etki ederler. Emosyonel gerginlik hem nöroendokrin ve hormonal yollarla hem de indirekt olarak diyabetin tedavi ve izlenmesini etkileyerek glisemi kontrol bozukluğuna yol açmaktadır (95-97). Hipoglisemiye ikincil oluşan nöronal ve yapısal hasar, akut hipoglisemi belirtileri ile çevresel olaylara klasik koşullanma şeklinde bağlantı kurulması, DM seyrine psikolojik yanıt ya da psikolojik ve fiziksel etkenlerin bileşimi DM'de karşılaşılan anksiyetenin etiyojisine ilişkin

ileri sürülen görüşlerdir (98). Anksiyete ile epinefrin salgısının uyarıldığı ve bunun da insülin etkisini azalttığı bilinmektedir. En basit psikososyal zorlanma ve ruhsal çatışmada dahi serbest yağ asitleri, kortizol ve kan şekeri artmaktadır. Tıbbi tedaviye rağmen, kan şekeri düzenlenemeyen hastalarda stres ve kaygı önemli bir etkindir. Böyle durumlarda insülin dozunu artırmadan önce psikososyal değerlendirme yapılması çok önemlidir (99). Diyabetik bir hastada ruhsal durum-kan şekeri ilişkisi ve etkileşimi şu şekilde özetlenebilir (97):

- Kan şekeri bozukluğu beyin işlevlerini bozarak organik beyin sendromuna neden olabilir.
- Psikososyal zorlanmalar ve ruhsal çatışmalar, kan şekerinde oynamalar yapabilir.
- Diyabet ruhsal bozukluk gelişimini tetikleyebilir.
- Ruhsal-davranışsal durum diyabetin seyrini, gidişini ve tedaviye yanıtını etkileyebilir.
- Diyabete, komplikasyonlarına ya da tedavi yöntemlerine bağlı olarak anksiyete, depresif mizaçlı uyum bozukluğu gelişebilir.

Diabetes mellitusla en sık birlikte görülen psikiyatrik durumlar anksiyete ve depresyondur (100). Diyabetli hastalarda anksiyete belirtilerinin %40 gibi yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (101). Hipoglisemiye sekonder oluşan nöronal ve yapısal hasar, akut hipoglisemi belirtileri ile çevresel olaylara klasik koşullanma şeklinde bağlantı kurulması, DM seyrine psikolojik yanıt ya da psikolojik ve fiziksel faktörlerin bileşimi DM’de karşılaşılan anksiyetenin etiyolojisine ilişkin ileri sürülen görüşlerdir (98). Diyabetli hastalardaki; kendi kendine yeterliliğini ve bağımsızlığını kaybetme endişesi, bedenin bütünlüğü üzerinde denetimi yitirme endişesi, organların zedelenme kaygısı, çevrenin ilgi ve desteğini kaybetme endişesi, suçluluk ve cezalandırılma endişesi temel kaygı alanlarını oluşturmaktadır. Diyabetli hastalar arasında anksiyete bozuklukları görülme sıklığı genel popülasyona göre oldukça yüksektir. Anksiyete semptomlarının diyabet gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Yaygın anksiyete bozukluğunun diyabetli hastalar arasında yaygınlık oranı, genel popülasyonda bildirilenden yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur. Anksiyete

bozuklukları ve diyabet arasındaki ilişki, depresyon ve diyabet arasındaki ilişki kadar sistematik ve kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Diyabet bağlamında anksiyete, çoğunlukla depresyonla bağlantılı olarak incelenmiştir. İğne ve enjeksiyon fobisi ve hipoglisemik atak fobisi, diyabetle ilişkili iki durumdur. Bu koşullara sahip hastalar, glukoz takibini ve hatta insülin dozu uygulamasını kaçırma eğilimindedir. Ayrıca, hipoglisemik bir atak geliştirme korkusuyla kronik hiperglisemi durumunu sürdürebilirler. Terleme, titreme, taşikardi ve konfüzyon gibi klinik özellikler hem hipoglisemik dönemler hem de anksiyete bozukluklarında görülebilir. Bu, özellikle hipoglisemik atak fobisi olan bireyler arasında tanısıl bir zorluk oluşturabilir. Kronik olarak endişeli bireylerin, hipogliseminin ilk uyarı işaretlerini algılayamama ya da bunları anksiyeteyle karıştırma olasılıkları daha yüksek olabilir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), benzodiazepinler ve beta adrenerjik blokerler gibi anksiyete bozukluklarının yönetiminde kullanılan ilaçlar, glisemi kontrolüne ve yaklaşan bir hipoglisemik atağın fizyolojik uyarı işaretlerine potansiyel olarak müdahale edebilir (102, 103). Hem diyabet hem de psikiyatrik bozukluğu olan bireyler arasında önemli yönetim etkileri olan konu, tedaviye uyumdur. Psikiyatrik bozukluklarla ilişkili psikolojik, bilişsel ve duygusal sorunlar sorunu karmaşık hale getirir. Komorbid diyabet ve psikiyatrik hastalığı olan bireylerin kötü diyabet bakımı alma olasılığı daha yüksektir. Hem ilaç kullanımı hem de araştırmalarla tedaviye uyumun zayıf olduğu görülmektedir. Kendi kendine yönetim, diyabet bakımının önemli bir bileşenidir. Eş tanımlı psikiyatrik hastalığın varlığı, kendi kendine yönetimi uygulamayı zorlaştırabilir. Komorbid psikiyatrik bozukluk için sağlık hizmeti kullanımının artmasının diyabet için de tedaviye uyumu iyileştirebileceği görülmüştür. Psikolojik yaklaşımlar, diyabet bakımında terapötik uyumu geliştirmeye yardımcı olabilir. Hastalar yönetim planında önemli paydaşlar olarak görülmeli, karar verme sürecine dahil edilmelidirler (104, 105).

### **2.13 Depresyon Anksiyete Stres Skalası (DASS):**

Bir takım sayısal ölçekleri kullanarak hastaların psikiyatrik ve psikolojik değerlendirmelerini yapmak hastaların ruhsal durumunu somutlaştırmak adına yararlıdır. Bu ölçekler tanıya, şiddetin değerlendirilmesine, tedaviye yanıtın değerlendirilmesine ve taramaya yardımcı olur (106). Psikiyatri ve psikolojide hemen her durumla ilgili ölçekler vardır ve bu ölçekler klinisyenlerin işini

nispeten kolaylaştırır. Klinisyenler testleri çoğunlukla hastaların mevcut hastalık sürecini takip amacıyla kullanırlar. Bu şekilde bir yandan da hastaların bu testleri uygulaması sağlanarak bilimsel çalışmalara katkı sağlanmış olunur (107). Ülkemizde anksiyeteyi ölçmede yaygın olarak kullanılan birçok ölçme aracı bulunmaktadır (Beck Anksiyete Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), Sağlık Anksiyetesi Ölçeği, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği vb). Bu ölçme araçları içerisinde depresyon, anksiyete ve stresi bütünüyle ölçebilen, Lovibond ve Lovibond 1995 yılı tarafından geliştirilen, Türkiye’de Bilgel ve Bayram (2010) tarafından üniversite öğrencileri üzerinde geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılan, Depresyon, Anksiyete ve Stres Skalası (DASS-42) bulunmaktadır (108). Depresyon ölçeği disforik mod ilişkili semptomları (üzüntü, mutsuzluk vb.) içerir. Kaygı ölçeği; aşırı fiziksel heyecan, panik ataklar ve korku semptomlarını (titreme, anksiyete, fiziksel semptomlar, vb.) kapsar. Stres ölçeği ise gerginlik, sinirlilik ve stresli olaylara aşırı tepki verme gibi semptomları muhteva eder (109).

DASS-21, Lovibond ve Lovibond (1995a) tarafından klinik yönetiminde zamanı kısaltmak için DASS-42'deki maddeler seçilerek geliştirilmiştir. DASS21 her ölçek için 7 madde içerir ve değerlendirme sonucu iki ile çarpılır (Lovibon & Lovibon, 1995b). DASS-21'in güvenirlik ve geçerliliği araştırmacılar tarafından DASS-42'den uygun maddeler seçilerek yapılmıştır (Antony ve diğerleri 1998; Clara ve diğerleri, 2001; Crawford ve Henry, 2003 ; Henry ve Crawford, 2005) (106, 109). Depresyon Anksiyete Stres Skalası ya da diğer deyişle Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği-21 (DASÖ-21)'nin normal ve klinik örnekleme Türkçe versiyonun psikometrik özelliklerinin kullanılması açısından geçerlilik ve güvenirlik çalışması Sarıçam tarafından yapılmıştır. Normal örnekleme test tekrar test korelasyon katsayıları depresyon alt ölçeği için  $r=0.68$ , anksiyete alt ölçeği için  $r=0.66$  ve stres alt ölçeği için  $r=0.61$  olarak bulunmuştur. Ölçüt geçerliği çalışmasında DASÖ-42 ile DASÖ-21 arasında pozitif ilişkiler bulunmuştur. Elde edilen psikometrik özelliklere göre DASÖ-21 depresyon, anksiyete ve stres düzeyini geçerli ve güvenilir bir şekilde değerlendirmektedir. Bu ölçek 4'lü Likert tipi ölçek olup “depresyon, stres ve anksiyete boyutlarını” ölçen yedişer sorudan oluşmaktadır. Bireyin depresyon alt boyutundan 5 puan ve

üzeri, anksiyeteden 4 puan ve üzeri, stresten 8 puan ve üzeri alması ilgili probleme sahip olduğunu göstermektedir (106).

## 2.14 D Vitamini

Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki ana kaynağı mevcuttur. Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyutundaki ultraviyole ışınlarının etkisi ile deride 7-dehidrokolesterolden üretilir ve bu endojen üretim D vitaminin ana kaynağıdır. Ergokalsiferol ise bitkisel sterollerin irradiasyonu ile meydana gelir ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi maksadı ile kullanılır. Vitamin D3 ve D2 benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılabilir (110). Mühim bir kısmı (%80-90) güneşe maruziyet esnasında ultraviyole B (UVB) ışınları etkisiyle endojen biçimde ciltte sentezlenir. Az bir kısmı ise somon, balık yağı, uskumru ve ton balığı gibi D vitamini muhteva eden gıdalarla alınır (111, 112). Ciltte sentezlenen vitamin D3'ten karaciğerde 25 hidroksivitamin D [25(OH)D] oluşur. Bu, majör D vitamini formudur, yarı ömrü 2-3 hafta kadardır ve kişinin D vitamini seviyesini tespit etmede kullanılır. Oluşan 25(OH)D böbreklerde aktif form olan 1,25 dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D] veya inaktif metabolit olan 24, 25 dihidroksivitamin D'ye [24,25(OH)2D] dönüşür (113, 114). 25(OH)2D'nin %1'inden daha azı potettir ve yarı ömrü 4-6 saattir. D vitamini aktif formu 1, 25 (OH)2D neredeyse tamamen tüm çekirdekli hücrelerde bulunan tek bir reseptör üzerinden etki göstermektedir. En önemli etkisi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini arttırmaktır. Ayrıca enterosit diferansiyasyonunu sağlar, paratiroid bezlerinden paratiroid hormon (PTH) salınımını baskılar, osteoblast fonksiyonunu ve PTH bağımlı osteoklast aktivasyonunu düzenleyerek kemikten kalsiyum ve fosfor salınmasını sağlar. Hedef hücrelerdeki intraselüler reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler. D vitaminine yanıt verecek elementlere sahip olan veya genom boyunca birçok genin kontrol edilmesi için dolaylı olarak etkilenen 200 ila 2000 gen olduğu tahmin edilmektedir (115). D vitamini düzeyinin, gen ekspresyonunu önemli ölçüde etkilediği ve bu etkinin kanser, otoimmün hastalık ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Yine D vitamini düzeyinin diyabet, psikiyatrik bozukluklar, enfeksiyon

hastalıkları, osteoporoz, mortalite artışı, uyku bozuklukları, hipertansiyon ile ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (116-121).

D vitamini düzeyini en iyi gösteren parametre 2-3 haftalık yarı ömrü nedeniyle serum 25(OH)D düzeyidir. 25(OH) vitaminin D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, kılavuzların çoğu D vitaminini aşağıdaki gibi sınıflandırmaktadır;

- 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) üzerinde olmasını yeterli,
- 10 ile 20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik,
- 10 ng/ml'nin (25 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir (113, 114, 122, 123)

Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) gibi birçok kurum 25(OH) vitamin D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır (114, 123, 124). Ancak Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Uluslar arası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) ve Amerika Geriatri Derneği (American Geriatric Society) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25(OH) vitamin D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır (125-128). Mevcut kılavuzların çoğu 25(OH) D'nin 20-50 ng/ml arasındaki düzeyi kemik sağlığı için güvenli ve yeterli kabul eder (105-108). Kemik sağlığı üzerine ve kemik dışı yararlı etkileri nedeniyle Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, 25(OH) D düzeyinin: 20 ng/ml'nin üzerindeki (50 nmol/L) düzeyi kemik sağlığı için yeterli, 30-50 ng/ml (75-125 nmol/L) arasındaki düzeyi kemik dışı etkileri için yeterli, 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki düzeyi vitamin D yetmezliği, <10 ng/ml (25 nmol/L) olmasını ise vitamin D eksikliği olarak kabul etmektedir. 25(OH) D düzeyi >100 ng/ml (>250 nmol/L) olan ve önemli miktarda kalsiyum tüketen bireylerde vitamin D toksisitesi riski artmıştır (117). 150 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumlarda ise D vitamini intoksikasyonundan bahsedilmektedir (117, 125, 129).

#### **2.14.1 D Vitamini ile Diabetes Mellitus İlişkisi**

Son dönemde yapılan birçok çalışmada D vitamini eksikliğinin DM için bir risk faktörü olduğu ve bu eksikliğin glukoz tolerans bozukluğu ve insülin direnci ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Şimdiye kadar elde edilen en güçlü kanıt ise yetersiz D vitamini durumu ile Tip 1 DM veya Tip 2 DM vakaları arasında bir ilişki olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalardan gelmektedir (130-134).

#### **2.14.2 D Vitamini Anksiyete İlişkisi**

Santral sinir sisteminde vitamin D reseptörü (VDR) ve 1-  $\alpha$  hidroksilaz enzimi hem nöronlarda hem de glia hücrelerinde bulunmaktadır. İnsan beyinde reseptör ve enzim için en güçlü immünohistokimyasal boyanma ise hipotalamus ve substantia nigradaki büyük nöronlarda görülmüş olsa da prefrontal korteks, singulat girus, hipokampus ve putamende de yoğun immünoreaktivite gözlenmiştir (135). Sıçanlarla yapılan bir çalışmada 1,25(OH)<sub>2</sub> D ve 25(OH) D kan beyin bariyerinden geçişinin kısıtlı olduğu görülmüş olsa da (136), 25(OH)D'nin insan beyin parenkiminde dihidroksi formuna dönüştürüldüğüne dair kanıtlar mevcuttur (135). SSS'de 1,25(OH) D sıklıkla nöroprotektif fonksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Nörotropik faktör üretimi ve salınımını (136), hücre bölünmesi ve apoptozunu (137), tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz ekspresyonunu artırarak monoaminlerin biyosentezini ve mitokondrial fonksiyonları modüle eder (138, 139). Preklinik çalışmalarda 1,25(OH)D'nin beyinde antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olduğu da tanımlanmıştır (140). Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada kültüre edilmiş sıçan nöronlarında 1,25(OH)D'nin serotonin geri alımını ve monoamin oksidaz (monoamin degradasyonundan sorumlu enzim) ekspresyonunu inhibe ettiği raporlanmış, böylece antidepresanlarla benzer şekilde çalıştığı öne sürülmüştür (141). D vitamininin nöroimmünomodülasyon, oksidatif stres ve nöroplastisite gibi beyin fonksiyonları için öneminden yola çıkılarak psikiyatrik hastalıklarda da rolünün olabileceği düşünülmüştür (142). Anksiyete çoğunlukla  $\gamma$  aminobütirik asit (GABA) kaynaklı azalmış inhibitör sinyal veya artmış glutaminerjik nörotransmisyon kaynaklı aşırı uyarılma ile ilişkilidir. Anksiyete bozukluğunun patogenezinde yer alan diğer nörotransmitterler kolesistokinin, galanin, nöropeptit Y, oskitosin, vazopressin ve kortikotropin salıcı hormonu içermektedir (143).

Oksidatif stres ve inflamasyonun anksiyete bozukluğunun patofizyolojisindeki yeri tanımlanmıştır (144). Yakın zamanda yapılan bir inceleme, oksidatif stres ve nöroinflamasyona karşı koyan bileşiklerin anksiyete tedavisine aday olabileceğinin altını çizmiştir (145). Bu bağlamda antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile D vitamini anksiyete bozukluğu tedavisi çalışmalarında değerlendirilecek bir ajan olarak karşımızda durmaktadır. Farklı popülasyonlarla, anksiyete ilişkili semptomlar için yapılan birçok klinik çalışmada D vitamini seviyeleri ile anksiyete arasında anlamlı ilişki saptanmış olsa da (146), serum seviyeleri ile kaygı semptomları arasında ilişki bulunmadığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur (147). Benzer şekilde, bazı çalışmalar D vitamini takviyesinin düşük kaygı seviyesiyle ilişkili olduğunu raporlarken (148), diğerlerinde takviye ile anksiyete düşüklüğü arasında anlamlı fark bulunamamıştır (149).

Çalışmamızda, ek hastalığı olmayan tip 2 diyabet hastalarında anksiyete profili, anksiyetenin diyabet regülasyonu ve d vitamini ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Araştırmanın tipi

Araştırma; Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BİABÜ) Tıp Fakültesi Hastanesinde Tip 2 diyabet hastalarında anksiyete profili, anksiyetenin diyabet regülasyonu ve D vitamini ile ilişkisi değerlendirilmesi amacıyla yapılan vaka kontrol çalışmasıdır.

#### 3.2 Araştırmanın yeri ve zamanı

Araştırma, Mayıs 2022-Temmuz 2022 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BİABÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde yapılmıştır.

#### 3.3 Araştırmanın evreni

Çalışmanın evreni, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BİABÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ile takip edilen hastalar oluşturmaktadır.

#### 3.4 Çalışma grubu

##### **Dahil olma kriterleri:**

18-65 yaş arası, Tip 2 DM tanısı olan hastalar

##### **Dışlama kriterleri:**

Tip 2 Diyabetes Mellitus dışında komorbidite varlığı,

Akut enfeksiyon öyküsü,

Gebelik durumu,

Son 6 ay içinde psikolojik travma öyküsü,

Son 6 ay içinde D vitamini kullanma öyküsü,

Psikiyatrik ilaç tedavisi alıyor ya da öncesinde almış olmak.

##### **Kontrol grubu:**

18-65 yaş arası herhangi bir hastalık öyküsü olmayan sağlık kontrolü amaçlı polikliniğe başvuran diğer hastalar.

### **3.5 Etik kurul ve izinler**

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'nun 08/04/2022 tarihli ve 2022/78 karar nolu onayı ile gerçekleştirildi.

### **3.6 Araştırma protokolü**

Polikliniğe başvuran Tip 2 DM hastalarında rutin kontrol amaçlı istenen; açlık plazma glukozu, HbA1c, tam kan sayımı, üre, kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), Vitamin D, ürik asit, LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, TSH, sT4, spot idrar protein, spot idrar kreatin, spot idrar mikroalbumin değerleri kaydedilmiştir. Rutin dışı tetkik istenmemiştir. Vitamin D eksikliği ve tip 2 DM gelişimi arasında ilişkilendirme olduğu gösterildikten sonra bu konu ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin (TEMED) Kılavuzunda D vitamini destek tedavisinin tip 2 diyabet post hoc analizler ve metaanalizlerle olumlu etkiler olabileceğini göstermekte olduğu bilgisine yer verilmektedir. Yine aynı kılavuzda osteoporotik kırık riskinin tip 2 diyabetlilerde yaklaşık 1.5-2 kat arttığına dikkat çekilmiş olup bu nedenle polikliniğimize başvuran tip 2 DM tanılı hastalardan son 6 ay içinde bakılmamış ise rutin olarak 25-OH D Vitamini bakılmaktadır. Hastaların D vitamini düzeylerini TEMED 2022 kılavuzunda bahsi geçen birçok çalışmaya göre <10 ng/ml (eksiklik), 10-20 ng/ml (yetersizlik), >20 ng/ml (yeterli) olacak şekilde sınıflandırılmıştır (150).

HbA1c düzeyi %7 ve altında olanlar iyi regüle hasta grubuna dahil edilmiş, üzerinde olanlar da kendi içinde %7-10 ve >%10 olacak şekilde regüle olmayan hasta grubuna dahil edilmiş olup totalde 3 kategoride sınıflandırılmıştır.

Diyabetik retinopati ve nöropati komplikasyonlarının varlığı hastaların bahsi geçen komplikasyonlarla ilgili branşlar tarafından yapılan muayene sonuçlarını tarafımıza beyan etmelerine göre esas alındı.

Diyabetik nefropati teşhisine yönelik mikroalbuminüri taraması 3 şekilde yapılabilir olup biz hastalarımız için spot idrarda (sabah ilk idrar) albumin/kreatinin ölçümünü esas aldık (151). Bu ölçüme göre hastanın son 3-6 ay içinde en az 2 kere mikroalbuminüri açısından 30-300 mg/gün değerlerinin görülmesi nefropati lehine pozitif olarak değerlendirilmiştir. GFR düzeyleri kreatinin bazlı CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile hesaplanarak elde edilmiştir.

### **3.7 Veri Toplama Araçları**

Araştırmada, veri toplama aracı olarak Sosyodemografik Özellikler Formu, Klinik Veriler Formu ve DASS ölçeği anksiyete alt ölçeği anket formu kullanılmıştır.

#### **3.7.1 Depresyon Anksiyete Stres Skalası-Ölçeği (DASS-DASÖ)-21 :**

DASS-21 klinik süreci daha efektif olarak kullanabilmek adına hastaların daha kısa sürede testi uygulayabilmesine olanak veren DASS-42'nin bazı maddelerini içeren daha pratik formu olarak 1995 yılında Lovibond ve Lovibond tarafından geliştirilmiştir (109). Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği-21 (DASÖ-21)'nin normal ve klinik örnekleme Türkçe versiyonun psikometrik özelliklerinin kullanılması açısından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sarıçam tarafından yapılmıştır. Normal örnekleme test tekrar test korelasyon katsayıları depresyon alt ölçeği için  $r=0.68$ , anksiyete alt ölçeği için  $r=0.66$  ve stres alt ölçeği için  $r=0.61$  olarak bulunmuştur. Bu ölçek 4'lü Likert tipi ölçek olup “depresyon, stres ve anksiyete boyutlarını” ölçen yedişer sorudan oluşmaktadır. Bireyin depresyon alt boyutundan 5 puan ve üzeri, anksiyeteden 4 puan ve üzeri, stresten 8 puan ve üzeri alması ilgili probleme sahip olduğunu göstermektedir (106). Çalışmamızda hastalara, ilgili ölçeğin 2,4,7,9,15,19,20 numaralı sadece anksiyete düzeylerini ölçmeye yarayacak önermelerini sorduk. Hastalardan mevcut sorulara cevapları son 1 hafta için düşünerek cevap vermeleri istendi. Anketteki önermelere verilen cevaplar ve karşılık geldiği puanlar; Hiçbir zaman (=0 puan), Bazen ve arasıra (=1 puan), Oldukça sık (=2 puan), Her zaman (=3 puan) şeklinde olup anksiyete düzeyleri; total puan 0-3 arası: Normal, 4-5:Hafif anksiyete, 6-7: Orta anksiyete, 8-9: İleri anksiyete, 10+: Çok ileri anksiyete olarak sınıflandırılmıştır (106). Araştırmamızda kullandığımız ifadeler içinde bazen

anksiyete puanlamasına göre 3'ün üzerindeki durumlar için eşik üstü , 3 ve altı (normal anksiyete düzeyi) durumlar için ise eşik altı kavramlarına yer verilmiştir. Elde edilen bulgular neticesinde sağlıklı kontrol grubunda sadece normal ve hafif düzeyde anksiyete düzeyleri görüldüğünden hasta grubundaki hafif-orta-ileri-çok ileri anksiyete düzeyleri kısaca hafif-çok ileri olarak kısaltılarak kullanılmıştır.



### 3.7.2 Antropometrik Ölçümler:

Hastaların antropometrik ölçümleri hata oranını azaltmak için aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Boyları ayakkabıları çıkarılarak, ağırlıkları ceket ve üstteki fazla giysiler çıktıktan sonra standart baskül ve boy ölçer yardımı ile ölçüldü. Hastaların bel çevresi elastik olmayan mezura ile hastalar ayakta iken üzerlerinde ince giysilerle dik olarak dururken normal bir ekspiryum sonrası spina iliaca anterior superior ile en alt kaburgayı birleştiren çizginin ortasından ve belin en geniş olduğu hattan ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü ise birey ayakta ve dik bir konumda iken araştırmacı bireyin önünde femurlarının trochan terion noktalarının deri üzerinde denk gelen kısmından şerit metreyi yere paralel bir konumda tutacak şekilde alınmıştır. Şerit metre yere paralel bir durumdayken ve gerdirilerek ölçü alınmıştır. Bu ölçüm aynı zamanda kalçanın en çıkıntılı noktaları arasından geçmektedir. Ölçümler santimetre (cm) cinsinden kaydedildi.

### 3.8 İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences, version 20) istatistik programı kullanılmıştır. Normal dağılım Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler ise aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük değer ve en büyük değer ile gösterilmiştir. Gruplar arasında sayısal bir değişken açısından fark olup olmadığı incelenmesinde normal dağılıma uyuyorsa Student t testi, normal dağılıma uymuyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Grup sayısının ikiden fazla olduğunda normal dağılıma uymadığı için Kruskal Wallis varyans analizi uygulanmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare, dört gözlü tablolarda beklenen değer 5'ten küçük olduğu bir hücre varsa Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Tip 2 DM tanısı ve kontrol grup arasında ilişkili bağımsız risk faktörleri ki-kare ve Whitney U testi ile belirlenerek Binary Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Bağıntı analizi olarak parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde Pearson korelasyon analizi, getirilmediğinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı 0,05-0,30=düşük veya önemsiz korelasyon, 0,30-0,40=düşük orta derecede korelasyon, 0,40-0,60=orta

derecede korelasyon, 0,60-0,70=iyi derecede korelasyon, 0,70-0,75=çok iyi derecede korelasyon, 0,75-1,00=mükemmel korelasyon olarak kabul edilmiştir (Hayran and Hayran, 2011). Yapılan istatistik analizlerde güven aralığı %95, anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1 Demografik Veriler ve Antropometrik Ölçümler

Çalışmamıza vaka grubuna Tip 2 diyabet tanısı olan 69 ve kontrol grubuna 70 sağlıklı birey olmak üzere 139 kişi katıldı. Çalışmaya katılan Tip 2 diyabet hastalarının %46,38'si (n=32) erkek, %53,62'si (n=37) kadındı. Kontrol grubunda ise %28,57'lik bölümü erkekler, %71,43'lük kısmı ise kadınlar oluşturmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortancası 54, kontrol grubunun ise 45 idi. Hastaların %5,80'i düzenli egzersiz yapmakta olup ayrıca %18,84'ü sigara, %2,9'u alkol kullanmakta. Kontrol grubunda ise egzersiz yapma oranı %15,71 olup sigara içme oranı %20, alkol kullanma oranı ise %0 idi. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1 yer almaktadır.

**Tablo 4.1** Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve alışkanlıkları

|                 |                           | N   | %     | Yaş[median<br>(min-mak)] |
|-----------------|---------------------------|-----|-------|--------------------------|
| <b>Örneklem</b> | <b>Hasta</b>              | 69  | 49,64 | 54 (19-64)               |
|                 | <b>Kontrol</b>            | 70  | 50,36 | 45 (29-60)               |
| <b>Cinsiyet</b> | <b>Erkek</b>              | 52  | 37,41 |                          |
|                 | <b>Kadın</b>              | 87  | 62,59 |                          |
| <b>Sigara</b>   | <b>Sigara kullanıyor</b>  | 27  | 19,42 |                          |
|                 | <b>Sigara kullanmıyor</b> | 112 | 80,58 |                          |
| <b>Alkol</b>    | <b>Alkol alıyor</b>       | 2   | 1,44  |                          |
|                 | <b>Alkol almıyor</b>      | 137 | 98,56 |                          |
| <b>Egzersiz</b> | <b>Egzersiz yapıyor</b>   | 15  | 10,79 |                          |
|                 | <b>Egzersiz yapmıyor</b>  | 124 | 89,21 |                          |

### 4.2 Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve bazı alışkanlıkların karşılaştırılması

Kontrol grubunda erkeklerin oranı hasta grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve bazı alışkanlıkların karşılaştırılması

|                 |                           | Örneklem <sup>f</sup> |       |         |        |                    |
|-----------------|---------------------------|-----------------------|-------|---------|--------|--------------------|
|                 |                           | Hasta                 |       | Kontrol |        | p                  |
|                 |                           | N                     | %     | N       | %      |                    |
| <b>Sigara</b>   | <b>Sigara kullanıyor</b>  | 13                    | 18,84 | 14      | 20,00  | <sup>a</sup> 0,863 |
|                 | <b>Sigara kullanmıyor</b> | 56                    | 81,16 | 56      | 80,00  |                    |
| <b>Alkol</b>    | <b>Alkol alıyor</b>       | 2                     | 2,90  | 0       | 0,00   | <sup>b</sup> 0,245 |
|                 | <b>Alkol almıyor</b>      | 67                    | 97,10 | 70      | 100,00 |                    |
| <b>Egzersiz</b> | <b>Egzersiz yapıyor</b>   | 4                     | 5,80  | 11      | 15,71  | <sup>a</sup> 0,060 |
|                 | <b>Egzersiz yapmıyor</b>  | 65                    | 94,20 | 59      | 84,29  |                    |

<sup>a</sup>Ki Kare Test

\*p<0,05

<sup>f</sup>Sütun yüzdesi verilmiştir

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

#### 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Hasta grubun yaş, kilo, bel çevresi ve kalça çevresi değerleri kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (p<0,01).

**Tablo 4.3.** Hasta ve kontrol grubunda yaş ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

|                      | Örneklem         |                  |                      |
|----------------------|------------------|------------------|----------------------|
|                      | Hasta            | Kontrol          | p                    |
|                      | Medyan (Min-Mak) | Medyan (Min-Mak) |                      |
| <b>Yaş</b>           | 54 (19-64)       | 45 (29-60)       | <sup>a</sup> <0,001* |
| <b>Kilo</b>          | 84 (38-122)      | 72,5 (42-126)    | <sup>a</sup> <0,001* |
| <b>Boy</b>           | 163 (135-187)    | 165 (145-190)    | 0,450                |
| <b>Bel çevresi</b>   | 100 (75-130)     | 87 (61-125)      | <sup>a</sup> <0,001* |
| <b>Kalça çevresi</b> | 111 (91-135)     | 103 (71-143)     | <sup>a</sup> <0,001* |

<sup>a</sup>Mann Whitney U Test

\*p<0,05

#### 4.4 Hasta ve kontrol grubu arasında bakılan tüm klinik parametrelerin karşılaştırılması

Çalışmada hasta grubunun ALT, sT4, glukoz, HbA1c, Hgb, LYN, DASS skoru, kontrol grubunun ise eGFR ve HDL değerleri yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.4.** Örneklem grubuyla laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

|               | Örneklem             |                      |                                 |
|---------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|
|               | Hasta                | Kontrol              | p                               |
|               | Medyan (Min-Mak)     | Medyan (Min-Mak)     |                                 |
| Albumin       | 4,9 (3,9-5,3)        | 4,9 (3,9-5,6)        | <sup>a</sup> 0,148              |
| ALT           | 22 (10-92)           | 15 (6-66)            | <sup>a</sup> <b>&lt;0,001**</b> |
| AST           | 19 (12-45)           | 17 (6-40)            | <sup>a</sup> 0,055              |
| eGFR          | 95,38 (44,19-122,26) | 102,54 (73,47-127,6) | <sup>a</sup> <b>0,003**</b>     |
| sT4           | 1,01 (0,85-1,36)     | 0,95 (0,75-1,23)     | <sup>a</sup> <b>&lt;0,001**</b> |
| Glukoz        | 144 (71-362)         | 89 (72-111)          | <sup>a</sup> <b>&lt;0,001**</b> |
| HbA1c         | 7,2 (6,5-13,5)       | 5,5 (4,8-6,2)        | <sup>a</sup> <b>&lt;0,001**</b> |
| HDL           | 45 (30,7-91)         | 50,95 (30-82,1)      | <sup>a</sup> <b>0,007**</b>     |
| Kreatinin     | 0,8 (0,6-1,26)       | 0,77 (0,59-1,27)     | <sup>a</sup> 0,540              |
| LDL           | 110 (52-205)         | 118,3 (59-186)       | <sup>a</sup> 0,194              |
| T. Kolesterol | 191 (2,9-289)        | 197,5 (136-274)      | <sup>a</sup> 0,162              |
| Trigliserid   | 126 (39-388)         | 124,5 (29-227)       | <sup>a</sup> 0,473              |
| TSH           | 1,53 (0,17-6,39)     | 1,52 (0,13-8,11)     | <sup>a</sup> 0,716              |
| Üre           | 31 (17-50)           | 27 (12-45)           | <sup>a</sup> 0,054              |
| Ürik asit     | 5,3 (2,5-8,9)        | 4,85 (2,2-8,7)       | <sup>a</sup> 0,673              |
| WBC           | 7,42 (3,51-12,19)    | 7,06 (3,21-13,27)    | <sup>a</sup> 0,341              |
| HGB           | 14,1 (8,7-18,8)      | 13,5 (8-17,5)        | <sup>a</sup> <b>0,046*</b>      |
| PLT           | 270 (143-476)        | 275,5 (148-482)      | <sup>a</sup> 0,341              |
| MCV           | 85,9 (68,5-98,2)     | 87,2 (66,2-97,5)     | <sup>a</sup> 0,725              |
| RDW           | 13 (11,7-20,6)       | 13 (1,4-25,6)        | <sup>a</sup> 0,544              |
| LYM           | 2,46 (0,66-5,08)     | 2,12 (1,24-4,21)     | <sup>a</sup> <b>0,019*</b>      |
| NEU           | 4,09 (2,13-7,38)     | 4,2 (1,51-8,81)      | <sup>a</sup> 0,809              |
| PDW           | 11,9 (9,5-20)        | 11,6 (9-19,2)        | <sup>a</sup> 0,163              |
| MPV           | 10,3 (8,34-13,2)     | 10,25 (8,9-13,4)     | <sup>a</sup> 0,795              |
| DASÖ Skoru    | 4 (0-11)             | 1 (0-5)              | <sup>a</sup> <b>&lt;0,001**</b> |

<sup>a</sup>Mann Whitney U Test \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

#### 4.5 Tip 2 DM Hastalarının Klinik Verileri

Çalışmada hastaların diyabet ortanca süresi 4 yıl idi. Açlık kan glukoz median değerleri 144, glikolize hemoglobin ortanca değeri 7,2 (6,5-13,5) olarak tespit edildi. Diğer bazı klinik veriler tablo 4.4’de verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Tip 2 diyabet hastalarının klinik özellikleri

|                                  | Median         |
|----------------------------------|----------------|
| <b>Diyabet tanı süresi (yıl)</b> | 4 (1-20)       |
| <b>Glukoz</b>                    | 144 (71-362)   |
| <b>Hba1c</b>                     | 7,2 (6,5-13,5) |
| <b>VitD</b>                      | 13,4 (5-41)    |
| <b>LDL</b>                       | 110 (52-205)   |
| <b>Trigliserid</b>               | 126 (39-388)   |
| <b>HDL</b>                       | 45 (30,7-91)   |
| <b>T. Kolesterol</b>             | 191 (2,9-289)  |

#### 4.6 Sağlıklı bireylerde anksiyete dağılımı

Çalışmamızda sağlıklı grupta %11,4 hafif anksiyete düzeyinde bireyler saptanmış olup geri kalanı normal düzeyde olarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı grupta orta-ileri-çok ileri anksiyete düzeyli bireylere rastlanmamıştır.

**Tablo 4.6.** Sağlıklı bireylerde anksiyete düzeyi sınıflaması

|                     | <b>DASÖ-ANKSİYETE SINIFLANDIRMASI</b> |              |                        |              | <b>Total</b> | <b>Yüzde</b> |
|---------------------|---------------------------------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                     | <b>Normal</b>                         | <b>Yüzde</b> | <b>Hafif Anksiyete</b> | <b>Yüzde</b> |              |              |
| <b>HbA1c&lt;6,5</b> | 62                                    | 88,6         | 8                      | 11,4         | 70           | 100          |

#### 4.7 Tip 2 DM grubunun anksiyete düzeyleri bilgileri

Çalışmamızda glisemisi regüle seyreden T2DM hastalarının oranı %36,2 olup tüm DM’li vakaların %63,8’i eşik üstü (anksiyete düzeyi;hafif,orta,ileri, çok ileri) anksiyete düzeyi olarak değerlendirildi.

**Tablo 4.7.** Hasta grubunda HbA1c gruplandırmasına göre anksiyete düzeyi sınıflandırması arasındaki dağılım

| HbA1c Düzeyi | DASÖ-ANKSİYETE ÖLÇEĞİ DÜZEYİ |       |      |       |           | Total | Yüzde |
|--------------|------------------------------|-------|------|-------|-----------|-------|-------|
|              | Normal                       | Hafif | Orta | İleri | Çok İleri |       |       |
| <7           | 15                           | 7     | 1    | 1     | 1         | 25    | 36,2  |
| 7-10         | 13                           | 11    | 1    | 1     | 2         | 28    | 40,6  |
| >10          | 4                            | 5     | 4    | 2     | 1         | 16    | 23,2  |
| <b>Total</b> | 32                           | 23    | 6    | 4     | 4         | 69    | 100   |

#### 4.8 Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D, anksiyete düzeyleri ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubun Vit. D düzeyi 10'un altında olanların oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0,01$ ).

Hastalarda kontrol grubuna kıyasla anksiyete düzeyi hafif-çok ileri sıklığı istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4.8.** Örneklem grubuyla 25-OH Vit. D, HbA1c ve anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması

|                   |                 | Örneklem <sup>f</sup> |       |         |        |          |
|-------------------|-----------------|-----------------------|-------|---------|--------|----------|
|                   |                 | Hasta                 |       | Kontrol |        | p        |
|                   |                 | N                     | %     | N       | %      |          |
| 25-OH Vit. D      | <10             | 23                    | 33,33 | 3       | 4,29   | a<0,001* |
|                   | 10-20           | 28                    | 40,58 | 49      | 70,00  |          |
|                   | >20             | 18                    | 26,09 | 18      | 25,71  |          |
| Anksiyete         | Normal          | 32                    | 46,38 | 62      | 88,57  | a<0,001* |
|                   | Hafif-çok ileri | 37                    | 53,62 | 8       | 11,43  |          |
| HbA1c sınıflaması | <7              | 25                    | 36,23 | 70      | 100,00 | -        |
|                   | 7-10            | 28                    | 40,58 | 0       | 0,00   |          |
|                   | >10             | 16                    | 23,19 | 0       | 0,00   |          |

<sup>a</sup>Ki Kare Test

\* $p<0,05$

<sup>f</sup>Sütun yüzdesi verilmiştir

#### 4.9 Tip 2 Diyabet Hastalarının Oral Antidiyabetik Ve İnsülin Kullanım Durumları

DM tanılı hastaların %98,55'i (n=68) OAD, %18,84'ü (n=13) insülin kullanmaktaydı.

**Tablo 4.9.** DM tanılı hastaların ilaç kullanım durumları

|                |                     | N  | %     |
|----------------|---------------------|----|-------|
| <b>OAD</b>     | OAD alıyor          | 68 | 98,55 |
|                | OAD almıyor         | 1  | 1,45  |
| <b>İnsülin</b> | İnsülin kullanıyor  | 13 | 18,84 |
|                | İnsülin kullanmıyor | 56 | 81,16 |

#### 4.10 Tip 2 Diyabet hastalarının mikrovasküler komplikasyonlar yönünden durumları

Çalışmada dahil edilen DM tanılı hastaların %4,35'inde (n=3) retinopati, %18,84'ünde (n=13) nefropati, %15,94'ünde (n=11) nöropati mevcuttu.

**Tablo 4.10.** DM tanılı hastaların mikrovasküler komplikasyon açısından dağılımı

|                   |                | N  | %     |
|-------------------|----------------|----|-------|
| <b>Retinopati</b> | Retinopati var | 3  | 4,35  |
|                   | Retinopati yok | 66 | 95,65 |
| <b>Nefropati</b>  | Nefropati var  | 13 | 18,84 |
|                   | Nefropati yok  | 56 | 81,16 |
| <b>Nöropati</b>   | Nöropati var   | 11 | 15,94 |
|                   | Nöropati yok   | 58 | 84,06 |

#### 4.11 Tip 2 diyabet hastalarının mikrovasküler komplikasyonları, insülin kullanımları ile anksiyete düzey karşılaştırması

DM tanılı hastalardan retinopatisi olanların anksiyete düzeyi hafif-çok ileri olma sıklığının istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4.11.** DM tanılı hastaların komplikasyon ve insülin kullanım durumları ile anksiyete değerlendirilmesi

|                   |                     | Anksiyete |       |                 |       |                      |
|-------------------|---------------------|-----------|-------|-----------------|-------|----------------------|
|                   |                     | Normal    |       | Hafif-çok ileri |       | P                    |
|                   |                     | N         | %     | N               | %     |                      |
| <b>Retinopati</b> | Retinopati var      | 1         | 33,33 | 2               | 66,67 | <sup>b</sup> <0,001* |
|                   | Retinopati yok      | 31        | 46,97 | 35              | 53,03 |                      |
| <b>Nefropati</b>  | Nefropati var       | 5         | 38,46 | 8               | 61,54 | <sup>a</sup> 0,525   |
|                   | Nefropati yok       | 27        | 48,21 | 29              | 51,79 |                      |
| <b>Nöropati</b>   | Nöropati var        | 3         | 27,27 | 8               | 72,73 | <sup>a</sup> 0,166   |
|                   | Nöropati yok        | 29        | 50,00 | 29              | 50,00 |                      |
| <b>İnsülin</b>    | İnsülin kullanıyor  | 5         | 38,46 | 8               | 61,54 | <sup>a</sup> 0,525   |
|                   | İnsülin kullanmıyor | 27        | 48,21 | 29              | 51,79 |                      |

<sup>a</sup>Ki Kare Test

\* $p < 0,01$

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

#### 4.12 Tip 2 diyabet hastalarının HbA1c ve vitamin D düzeyleri

DM tanılı hastalarda HbA1c düzeyleri ile 25-OH Vit. D düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.12.** DM tanılı hastaların HbA1c ve 25-OH Vit. D düzeylerinin karşılaştırılması

|       |      | 25-OH Vit. D |       |       |       |     |       |        |
|-------|------|--------------|-------|-------|-------|-----|-------|--------|
|       |      | <10          |       | 10-20 |       | >20 |       | p      |
|       |      | N            | %     | N     | %     | N   | %     |        |
| HbA1c | <7   | 5            | 20,00 | 12    | 48,00 | 8   | 32,00 | ª0,322 |
|       | 7-10 | 13           | 46,43 | 10    | 35,71 | 5   | 17,86 |        |
|       | >10  | 5            | 31,25 | 6     | 37,50 | 5   | 31,25 |        |

<sup>a</sup>Ki Kare Test

#### 4.13 Tip 2 dm hastalarının HbA1c düzeyi ile anksiyete düzeyleri karşılaştırılması

DM tanılı hastalarda HbA1c düzeyleri ile anksiyete düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.13.** DM tanılı hastaların HbA1c ve Anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması

|       |      | Anksiyete |       |                 |       |        |
|-------|------|-----------|-------|-----------------|-------|--------|
|       |      | Normal    |       | Hafif-çok ileri |       | p      |
|       |      | N         | %     | N               | %     |        |
| HbA1c | <7   | 15        | 60,00 | 10              | 40,00 | ª0,090 |
|       | 7-10 | 13        | 46,43 | 15              | 53,57 |        |
|       | >10  | 4         | 25,00 | 12              | 75,00 |        |

<sup>a</sup>Ki Kare Test

#### 4.14 Tip 2 Diyabet hastalarının D vitamini düzeyi ile anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen DM tanılı hastaların 25-OH Vit. D düzeyleriyle anksiyete düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.14.** DM tanılı hastaların 25-OH Vit. D düzeyiyle anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması

|               |       | Anksiyete |       |                 |       |                    |
|---------------|-------|-----------|-------|-----------------|-------|--------------------|
|               |       | Normal    |       | Hafif-çok ileri |       | p                  |
|               |       | N         | %     | N               | %     |                    |
| Vit. D düzeyi | <10   | 9         | 39,13 | 14              | 60,87 | <sup>a</sup> 0,695 |
|               | 10-20 | 14        | 50,00 | 14              | 50,00 |                    |
|               | >20   | 9         | 50,00 | 9               | 50,00 |                    |

<sup>a</sup>Ki Kare Test

#### 4.15 Diyabet süresi ile anksiyete arasındaki ilişki

Çalışmada DM tanılı katılımcıların hastalık süresiyle anksiyete düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.15.** DM tanılı katılımcıların hastalık süresi ile anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması

|                 | Anksiyete        |                  |                    |
|-----------------|------------------|------------------|--------------------|
|                 | Normal           | Hafif-çok ileri  | P                  |
|                 | Medyan (Min-Mak) | Medyan (Min-Mak) |                    |
| DM süresi (yıl) | 3 (1-13)         | 6 (1-20)         | <sup>a</sup> 0,063 |

<sup>a</sup>Mann Whitney U Test \* $p < 0,01$

#### 4.16 Diyabet süresi ile D vitamini arasında korelasyon ilişkisi

DM tanılı hastaların hastalık süresi ile Vit. D düzeyi arasında korelasyon gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.16.** DM tanılı hastaların hastalık süresi ile Vit. D düzeyinin korelasyon analizi

|                |           |   | 25-OH Vit. D |
|----------------|-----------|---|--------------|
| Spearman's rho | DM süresi | r | -0,009       |
|                |           | p | 0,941        |
|                |           | N | 69           |

#### 4.17 Tüm katılımcıların D vitamini ile anksiyete düzeyleri arasındaki ilişki

Vit. D düzeyi 10'un altında olanlar 10-20 arasında ve 20 üzerinde olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla hafif-çok ileri anksiyete düzeyine sahipti.

**Tablo 4.17.** Katılımcıların Vit. D düzeyiyle anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması

|                     |       | Anksiyete |       |                 |       |                     |
|---------------------|-------|-----------|-------|-----------------|-------|---------------------|
|                     |       | Normal    |       | Hafif-çok ileri |       | p                   |
|                     |       | N         | %     | N               | %     |                     |
| 25-OH Vit. D düzeyi | <10   | 12        | 46,15 | 14              | 53,85 | <sup>a</sup> 0,034* |
|                     | 10-20 | 56        | 72,73 | 21              | 27,27 |                     |
|                     | >20   | 26        | 72,22 | 10              | 27,78 |                     |

<sup>a</sup>Ki Kare Test \* $p < 0,05$

#### 4.18 Tüm katılımcıların yaş ve glukoz değerleri ile vitamin D arasındaki ilişki

Katılımcılardan Vit. D düzeyi 10'un altında olanların yaşı 10-20 arasında olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Vit. D düzeyi 10'un altında olanların 10-20 arasında ve 20'den fazla olanlara göre glukoz seviyesi anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4.18.** Katılımcıların yaş ve glukoz değerleriyle Vit. D düzeylerinin karşılaştırılması

|        | 25-OH Vit. D     |                  |                  |                      |
|--------|------------------|------------------|------------------|----------------------|
|        | <10              | 10-20            | >20              | P                    |
|        | Medyan (Min-Mak) | Medyan (Min-Mak) | Medyan (Min-Mak) |                      |
| Yaş    | 53 (32-64)       | 47 (19-62)       | 51 (37-63)       | <sup>a</sup> 0,039*  |
| Glukoz | 151,5 (74-319)   | 94 (72-348)      | 103 (71-362)     | <sup>a</sup> 0,001** |

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

#### 4.19 Tüm katılımcıların HbA1c düzeyleri ile anksiyete sınıflaması arasındaki ilişki

Çalışmaya dahil edilenlerden anksiyete düzeyi normal olanların HbA1c düzeyi, hafif, orta, ileri ve çok ileri anksiyete düzeyine sahip olanlardan düşük olarak belirlendi. Hafif anksiyete düzeyine sahip olanların HbA1c düzeyi orta anksiyete düzeyi olanlardan daha düşüktü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.19.** Katılımcıların anksiyete sınıfı ile HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

|                  |                     | HbA1c            |                      |
|------------------|---------------------|------------------|----------------------|
|                  |                     | Medyan (Min-Mak) | p                    |
| Anksiyete düzeyi | Normal              | 5,7 (4,9-12,3)   | <sup>a</sup> <0,001* |
|                  | Hafif anksiyete     | 7,1 (4,8-11,5)   |                      |
|                  | Orta anksiyete      | 11,05 (6,6-12,4) |                      |
|                  | İleri anksiyete     | 10,05 (6,7-12,9) |                      |
|                  | Çok ileri anksiyete | 7,25 (6,9-13,5)  |                      |

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test \* $p<0,01$

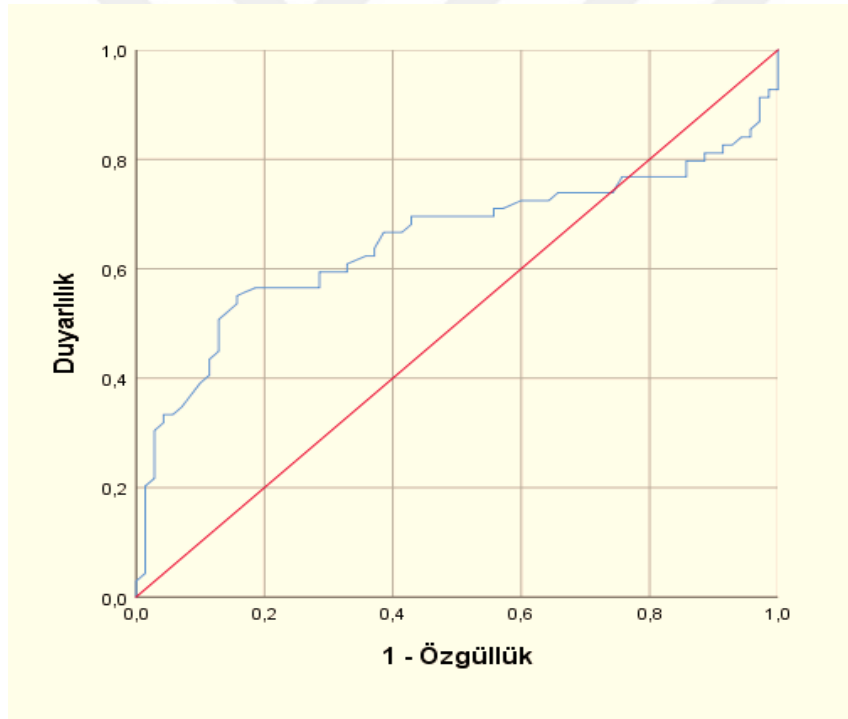
#### 4.20 Tüm katılımcıların anksiyete ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkisi

Katılımcıların anksiyete ve HbA1c düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta dereceli istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ( $p<0,001$ ,  $r=0,447$ ).

**Tablo 4.20.** Katılımcıların anksiyete ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

|                |                  |   | HbA1c   |
|----------------|------------------|---|---------|
| Spearman's rho | Anksiyete düzeyi | r | 0,447   |
|                |                  | p | <0,001* |
|                |                  | N | 139     |

#### 4.21 25-OH Vit. D değerlerinin DM pozitifliği ile ROC analizi



**Şekil 4-24.1.** 25-OH Vit. D değerlerinin T2DM pozitifliği ile ROC analizi

25-OH Vit. D değişkeni ile T2DM pozitifliğini öngören ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,650 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,002$ ).

En yüksek Youden indeksi değerine (0,394) karşılık gelen 13,85 25-OH Vit. D değeri kesme değeri olarak belirlenmiştir. DM pozitifliğini tahmin etmede 25-OH Vit. D 13,85 ng/ml ve altını kesme değeri olarak aldığımızda duyarlılık %55,1, özgüllük %84,3 olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 4.21.** 25-OH Vit. D değerlerinin T2DM pozitifliği ile ROC analizi

| Risk faktörü | AUC (%95 G. A.)     | p     | Kesme değeri | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) |
|--------------|---------------------|-------|--------------|----------------|--------------|
| 25-OH Vit. D | 0,650 (0,553-0,747) | 0,002 | 13,85        | 55,1           | 84,3         |

#### 4.22 Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısının yordanması amacı ile bazı değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Çalışmada bazı değişkenlerin DM tanısını yordamasına ilişkin değerlendirmeler yapıldı. Bu amaçla yaş, cinsiyet, kilo, ALT, Anksiyete, sT4, LYM, HGB, HDL, eGFR, glukoz ve Vit. D ile çok değişkenli lojistik regresyon analiz modeli kuruldu. Analiz sonuçlarına göre yaş (OR: 1,428; p=0,009), anksiyete düzeyi hafif-çok ileri (OR: 56,820; p=0,018) ve glukoz (OR: 1,216; p=0,004) DM açısından risk faktörü olduğu gözlemlendi. DM tanısına ait toplam varyansın %92,8'i bu model tarafından açıklanabilmektedir.

**Tablo 4.22.** Bazı değişkenlerin T2DM tanısını yordamasına ilişkin lojistik regresyon analizi

|                    |                             | B      | Std. Hata | p              | OR        | %95 Güven aralığı |               |
|--------------------|-----------------------------|--------|-----------|----------------|-----------|-------------------|---------------|
|                    |                             |        |           |                |           | Alt sınır         | Üst sınır     |
| Model <sup>a</sup> | Yaş                         | 0,356  | 0,136     | <b>0,009**</b> | 1,428     | 1,093             | 1,866         |
|                    | Cinsiyet (Erkek)            | -1,217 | 1,457     | 0,404          | 0,296     | 0,017             | 5,152         |
|                    | Kilo                        | 0,099  | 0,059     | 0,097          | 1,104     | 0,982             | 1,240         |
|                    | ALT                         | 0,104  | 0,074     | 0,161          | 1,110     | 0,959             | 1,283         |
|                    | Anksiyete (Hafif-çok ileri) | 4,040  | 1,707     | <b>0,018*</b>  | 56,820    | 2,004             | 1611,333      |
|                    | sT4                         | 9,335  | 5,135     | 0,069          | 11329,737 | 0,482             | 266122352,324 |
|                    | LYM                         | 0,141  | 0,802     | 0,860          | 1,152     | 0,239             | 5,543         |
|                    | HGB                         | -0,119 | 0,610     | 0,845          | 0,888     | 0,269             | 2,934         |
|                    | HDL                         | 0,014  | 0,061     | 0,823          | 1,014     | 0,899             | 1,143         |
|                    | eGFR                        | -0,012 | 0,034     | 0,715          | 0,988     | 0,924             | 1,056         |
|                    | Glukoz                      | 0,196  | 0,067     | <b>0,004**</b> | 1,216     | 1,066             | 1,387         |
|                    | 25-OH Vit. D                | -0,009 | 0,073     | 0,901          | 0,991     | 0,859             | 1,144         |

<sup>a</sup>R<sup>2</sup>=0,928 \*p<0,05 \*\*p<0,01

## 5. TARTIŞMA

Yorumlanması son derece basit bir parametre olan HbA1c'nin son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO), 2011 yılında yayınladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi şartı ile HbA1c'nin DM'de tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir. 2010 yılından itibaren Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın da içinde bulunduğu otörler HbA1c'nin Diabetes Mellitus tanısında bir tanı kriteri olarak kullanılmasını kabul etmiş olup tanı için HbA1c kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir (152). Diyabetik hastaların çoğunluğunu oluşturan yaşam beklenti süresi >15 yıl üzeri olan ve major komorbiditesi olmayan bireyler için HbA1c hedefi <%7 olarak önerilmektedir (153, 154). HbA1c değerlerinin %7'nin altında olması ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarda önemli oranda azalma sağlandığı saptanmıştır (155). Tek bir HbA1c ölçümü diyabet teşhisi ve prognozu için güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (156). HbA1c ölçümünden önceki üç aylık dönemdeki ortalama plazma glukoz düzeyini yansıtır. HbA1c'nin %50'si son bir ayda, %30'u ölçümünden önceki ikinci ayda ve geri kalan %20'si ölçümünden önceki üçüncü ayda oluşan glisemik değişiklikleri yansıtır. HbA1c'nin en büyük avantajı, yemeklerden sonra dalgalanan glukoz seviyelerinden ve tıbbi durumlardan kaynaklanan diğer kısa vadeli değişikliklerden daha az etkilenmesidir. Ancak yine de HbA1c sonuçlarını etkileyebilecek birkaç faktör vardır; hemoglobinopatiler, hemolitik anemi, eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran orak hücreli anemi, gebelik ve postpartum dönem, glukoz-6- fosfat dehidrogenaz eksikliği, hemodiyaliz, yakın zamanda kanama olması veya kan transfüzyonu yapılması ya da eritropoetin tedavisi, HIV tedavisi gibi durumlarda HbA1c ölçümleri yanıltıcı olabilir (157). Biz de çalışmamızda olası yanıltıcı HbA1c faktörleri açısından örneklem grubumuzu dikkatli bir biçimde sorguladık.

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar neticesinde diyabet hastalarının HbA1c değerlerinin regüle (< %7) seyretme oranı %32 ile %75 arasında seyretmektedir

(158, 159). Bizim çalışmamızda diyabet hastalarının %36,23'ünün HbA1c seviyelerinin regüle olduğu bulunmuştur. Literatürde mevcut çalışmalar arasındaki bu geniş dağılımın sebebi çalışmaların yapıldığı merkezlerin ve araştırmaya dahil edilen kişilerin HbA1c değerini etkileyen başka faktörlerin farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Diyabetik hastalarda yıllar içerisinde hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkma süreci hızlanmıştır (160). Özellikle makrovasküler komplikasyonlar içinde yer alan kardiyovasküler birtakım patolojilerin önlenmesi için gerekli tedavi yaklaşımlarının ikinci aşaması diyabet dışı kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörleri ile mücadele edilmesidir (161). Bu risk faktörlerinden biri de hiperlipidemidir. Diyabetli bireylerde dislipidemi tablosu endotel disfonksiyonu, tromboza eğilim, düz kas hücre proliferasyonu sürecini tetikleyerek ateroskleroza yol açıp mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon sürecine katkıda bulunmaktadır (160). ADA önerilerine göre diyabetik hastalarda hedeflenen lipid değerleri; LDL kolesterol için 100 mg/dl ve trigliserit için 150 mg/dl değerlerinin altında, HDL-K için 50 mg/dl üstünde olmalıdır (156). Yeni veya önceden teşhis edilmiş tip 2 diyabetli hastalarda, karşılık gelen kontrol deneklerininkilerle karşılaştırıldığında, toplam ve LDL kolesterol seviyeleri genellikle normaldir veya biraz yüksektir. Bununla birlikte, bu hastaların %54 ila 77 kadarında yüksek veya sınırda yüksek toplam kolesterol vardır ve hastaların yaklaşık %20'sinde hipertrigliseridemi veya düşük HDL kolesterol vardır (162). Haffner ve ark. San Antonio Kalp Çalışmasında 1734 kişiyi 7 yıl boyunca izlemişlerdir. Yakın geçmişte bu araştırmacılar, tip 2 diyabet gelişen 195 bireyin daha yüksek VKİ ve beraberinde bel/kalça oranı, daha yüksek kan basıncı düzeyleri, yükselmiş plazma trigliserid seviyeleri ve daha düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri olduğunu göstermişlerdir (163). Çalışmamıza bu veriler ışığında bakıldığında diyabet hastaları ile kontrol grubunda yer alan hastaların LDL ve trigliserit düzeylerinin benzer, HDL düzeylerinin kontrol grubunda hasta grubuna oranla anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasında LDL ve trigliserit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmayışının sebebi olarak ilgili parametrelere etki edebilecek diğer yaşamsal faktörlerin varlığı düşünülmüştür.

Periferik dokularda insülin yanıtının azalmasıyla başlayan ve beraberinde hipertansiyon, hiperlipidemi, ve obezitenin görüldüğü bulgular bütününe metabolik sendrom (MS) denmektedir (insülin direnci sendromu) (164). Tip 2 DM ile birlikte de seyredabilen MS'nin tanı kriterleri 2001'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) tarafından Adult Treatment Panel III (ATP III) ve daha sonra 2005'te Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından tanımlanmıştır (165). IDF, MS için tanı kriterlerinden bel çevresini esas kriter olarak kabul etmiş olup erkekler için >94 cm kadınlar için >80 cm değerlerini abdominal obezite açısından anlamlı risk olarak kabul edilmiştir (166). Hasselgren ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1876 T2DM tanılı birey ile non-diyabetik grup karşılaştırıldığında bel çevresi, kilo, kalça çevresi değerlerinin T2DM tanılı hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (167). Çalışmamızda hasta grubun kilo, bel çevresi ve kalça çevresi değerleri kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. T2DM'nin yarısından fazlasının obezite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (168).

Diyabetes Mellitus, birçok ruhsal, duygusal, sosyal, psikoseksüel sorun ve komplikasyonlara yol açabilen, kronik bir endokrin sistem hastalığıdır (15). Kan glisemi seviyesi direkt santral sinir sistemini ve ruhsal işlevleri etkileyebildiği gibi duygusal ve ruhsal durumdaki değişimler de kan glukoz düzeylerini etkilemektedir (16). Diyabet tanılı bireylerde depresyon ve anksiyete başta olmak üzere pek çok psikiyatrik bozukluğun diyabeti olmayan bireylere oranla daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (17).

Tüm müzmin hastalıklarda olduğu gibi sıklıkla görülen, tedavisi süreklilik gerektiren diyabete, hastanın uyumu son derece önemlidir. Bu uyuma hastalığa, tedaviye ve şahsa ait birçok faktör etki etmektedir. Ayrıca diyabete bağlı meydana gelen bir takım fizyopatolojik sürece bağlı bireyin hem ruhsal durumu hem de sosyal hayatı olumsuz etkilenmektedir. Keza cinsel hayatın olumsuz etkilenmesi, kan şekerinin hedeflenen düzeyde seyretmemesi, komplikasyonların hastalıkla birlikte tezahür etmesi, iş yaşamındaki stresin hastalığın yönetimini zorlaştırması gibi nedenlere bağlı olarak diyabet tanılı bireylerin anksiyete düzeyi artmaktadır (169). Grigsby ve ark. tarafından yapılan 18 çalışmanın verilerini içeren sistematik derleme çalışmasında toplamda var olan 2584 diyabet hastasının %14'ünde yaygın anksiyete bozukluğu, %40'ında ise anksiyete semptomları

olduğu saptanmıştır (101). Balhara ve ark. tarafından 77 T2DM hastasının oluşturduğu bir çalışmada mevcut hastaların %3,9'unda yaygın anksiyete bozukluğu %16,9'unda ise depresif bozukluk saptanmıştır (170). Yine Mersha ve ark. tarafından yapılan 2.128.029 katılımcıdan elde edilen 68 çalışmayı içeren bir metaanaliz çalışmasında diyabetik hastalarda anksiyete bozukluğu prevalansı %28 idi. Ancak alt grup analizi, kaygı değerlendirme ölçeklerinin türüne, çalışma yerine ve diyabet türüne göre anlamlı farklılıklar gösterdi. Anksiyete bozukluğu olan hastalarda diyabet prevalansı %12 idi. Anksiyete bozukluğu olan hastalarda diyabet riskinin %19 daha yüksek olduğu bulundu. Diyabetik hastaların anksiyete bozuklukları geliştirme riskinin %41 daha yüksek olduğu bulundu (171). Rajput ve ark.'nın Kuzey Hindistan'daki bir üçüncü basamak sağlık merkezinin endokrin ayakta tedavi bölümüne başvuran 410 T2DM'li hasta üzerinde Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği kullanılarak yaptıkları çalışmada mevcut T2DM'li hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre sırası ile önemli düzeyde depresyon (%26.3; %11.2), anksiyete (%27.6; %12.7) hem depresyon hem de anksiyete birlikteliği (%21.0; %7.3) deneyimlediği tespit edilmiştir (172). Türkiye'de 400 T2DM tanılı hasta ile Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği kullanılarak yapılan bir çalışmada hastaların %42.0'si HAM-D alt ölçeğinden eşik üstü değer, %21.8'i ise HAD-A alt ölçeğinden eşik üstü değer almıştır (173). Yine ülkemizde Sayın ve ark. tarafından T2DM tanılı 636 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %48,4'ünde anksiyete, %67,3'ünde ise depresyon riski gözlemlendi (174). Korkut ve ark. 178 T2DM hastası ile yaptığı çalışmada %38,2'in HAM A değerini, %78,1'nin ise HAM D değerini eşik değerin üstünde saptamıştır (175). Altunoğlu ve ark.nın çalışmasında diyabet hastalarında anksiyete oranı %75 olarak saptanmıştır. (176). Çalışmamızda diyabet hastalarının %23'ü normal, %16,5 hafif düzeyde anksiyete, %4,3 orta düzeyde anksiyete , %5,8'i ileri-çok ileri düzeyde anksiyete olarak saptanmıştır. Kategorize edilmeksizin eşik üstünde olan anksiyete düzeyi oranına bakıldığında %77 olarak saptanmıştır. Diyabet hastalarının anksiyete düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Araştırmamızın içerdiği bulgular literatür ile benzer şekilde diyabet hastalarının anksiyete düzeyinin daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmalar arasındaki oran değişiklikleri anksiyete düzeyini değerlendirmek adına farklı metot ve ölçeklerin kullanılmasına bağlı olabilir. Diyabetli bireyler arasında tanı konmamış eşlik eden

anksiyete ve depresyonun varlığı klinik sonuçlara olumsuz etkileri nedeniyle endişe kaynağıdır.

Araştırmalar, kaygı ve diyabet arasındaki ilişkiye ilişkin bazı hipotezler üretmiştir. Bu hipotezlerden biri Folkman ve ark.'nın oluşturduğu stres ve başa çıkma işlemsel modelinden (1984) türetilen, diyabet ve kaygı arasındaki ilişkiye ilişkin başka bir hipotez, diyabetin iki şekilde kaygıya yol açtığını ileri sürer. İlk olarak, bireylerin kendilerine diyabet teşhisi konduğunda anksiyete belirtileri yaşadıklarına dair güçlü kanıtlar vardır. Diyabet teşhisi, bireylerde hastalığın istenmeyen yaşam tarzı değişiklikleri gerektireceğini, sağlıkları üzerindeki kontrollerini kaybetmelerine ve diyabetik retinopati, nöropati, cinsel işlev bozuklukları ve makrovasküler komplikasyonlar gibi diyabetle ilişkili komplikasyonlara yol açacağını algıladıkları için kaygı uyandırabilir (177). Komplikasyonların hayat kalitesi üzerine olan olumsuz etkisi farklı nedenlere bağlı olabilir. Komplikasyonların gelişmesi ile birlikte hastaların kontrolleri, fiziksel kısıtlamaları daha da artmaktadır (178). Lustman ve ark. çalışmasında komplikasyon gelişmiş olan hastalarda psikiyatrik bozuklukların daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir (179). Günelay ve ark. tarafından 128 T2DM tanılı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada retinopati ve nöropati gelişmiş hastalarda mevcut komplikasyonların gelişmemiş olduğu gruba oranla anlamlı bir anksiyete farkı gözlemlenmemiştir. Ancak nefropatili bireylerin anksiyete riskinin anlamlı derecede arttığı sonucuna varılmıştır (180). Eren ve Erdi çalışmalarında, T2DM'ye bağlı gelişen komplikasyonu olan hastaların %10'unda yaygın anksiyete bozukluğu ve %10'nunda obsesif kompulsif bozukluk saptarken, komplikasyonu olmayanlarda bu oranları sırası ile %3.7 ve %1.9 olarak bulmuşlardır (181). Csenge ve ark.'na ait bir çalışmada 338 T2DM tanılı hasta üzerinde yapılan araştırmada diyabete bağlı gelişen komplikasyonları olanlarda anlamlı düzeyde olacak şekilde daha ciddi anksiyete semptomları ve daha yüksek düzeyde anksiyete skorları elde edilmiştir (182). Bizim çalışmamızda DM tanılı hastalardan retinopatisi olanların anksiyete düzeyi hafif-çok ileri olma sıklığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlenmiş olup nefropati ve nöropati komplikasyonları gelişmiş hastalarda böylesine bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bunun sebeplerinden bazıları; hastaların mevcut hastalıklarının seyri hakkında yeterli düzeyde farkındalıklarının olup olmaması,

mevcut komplikasyonların günlük aktiviteye olan etkilerin farklı şekilde tezahür etmesi ya da bu etkilere farklı şekilde yaklaşılması vs. gibi nedenlerin olabileceği düşünülmüştür. Dünya literatüründe de bu şekilde farklı sonuçlar mevcut olup ilgili farkların izahatine yönelik daha ayrıntılı çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Folkman ve ark.'nın stres ve başa çıkma işlemsel modelinden türetilen hipoteze göre diyabetin anksiyeteye yol açtığı düşünülen ikinci yol, diyabetin günlük yönetimin anksiyete deneyimine neden olabileceği esasına dayanmaktadır. Bu günlük yönetim; diyabet öz bakımı, diyet değişiklikleri, karmaşık ilaç rejimleri, egzersiz rutinleri, sigarayı bırakma ve kan şekeri izlemeyi içerebilir. Diğer bir hipotez ise, iki teşhis arasındaki fizyolojik ilişkiye odaklanır. Kronik klinik ve subklinik kaygı, hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin (HPA eksen) aktivasyonunu başlatarak T2DM'ye neden olabilir veya mevcut T2DM'yi şiddetlendirebilir; bu da glukagon, epinefrin (adrenalin), norepinefrin (noradrenalin), kortizol, büyüme hormonu gibi karşı düzenleyici hormonların salınımını tetikler. Özetle, çeşitli teoriler anksiyete ve diyabet arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışır; bazıları diyabet teşhisinin duygusal etkisinin günlük diyabet yönetiminin yüküyle birleştiğinde kaygıya yol açabileceğini öne sürerken, diğerleri kaygının fizyolojik mekanizmalar yoluyla T2DM'ye yol açtığını veya şiddetlendirdiğini öne sürüyor. İlişkinin yönü veya kaynağı ne olursa olsun bir koşul diğerinden ayrı olarak ele alınamayacağından ötürü otörler her iki koşulu aynı anda ele almanın önemini vurgulamaktadır. Dolayısı ile anksiyete, tipik olarak, kötü metabolik sonuçlarla, yetersiz glisemik kontrolle ve tip 2 diyabetliler arasında tıbbi komplikasyonların artması ile ilişkilendirilmektedir (177). Diyabet başlangıç yaşı daha küçük olanlarda mevcut riskin daha yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir (183).

Anksiyete glisemi regülasyonunu fizyolojik olarak değiştirebildiği gibi tedavi ve takip süreçlerini de değişik yollarla etkileyebilmektedir. Bahsi geçen fizyolojik etkilerin yanı sıra psikolojik, davranışsal ve çevresel bir takım faktörler de HbA1c'yi etkilemektedir. Farzı misal; yığılma nedeni ile insülin yapımı ve kan şekeri takibinden kaçınma, diyabetin komplikasyonlarına yakalanma endişesi nedeni ile kan glukoz düzeyini aşırı düşük düzeyde tutma ve buna bağlı hipoglisemik atak riski, glisemi takiplerinin gereğinden fazla kontrol etme gibi durumlar öz yönetimle ilgili etkileşimler arasında yer almaktadır (184). HbA1c

değerlerindeki azalma ve diyabet seyrindeki düzelme ile hastalığın oluşturduğu veya eşlik ettiği anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların daha az görülmesi beklenmelidir (185). Topsever ve ark, metabolik kontrolü iyi olan hastalarda, anksiyete puanının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (186). Buchberger ve ark.'na ait bir metaanaliz çalışmasında da kötü glisemi kontrol ile anksiyete semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki olduğu gösterilmiştir (187). Biter tarafından yapılan çalışmada diyabet grubunda kontrol grubuna göre depresyon ve anksiyete skorlarının anlamlı derecede yüksek olduğu ve HbA1c arasında orta kuvvette olumlu yönde anlamlı korrelasyon bulunmuştur (188). Çalışmamızda kan şekeri regüle seyreden T2DM'liler ile kan şekeri regüle seyretmeyen T2DM'liler arasında anksiyete düzeyi açısından anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Fakat, tüm katılımcılar düzeyinde durum değerlendirildiğinde katılımcıların anksiyete ve HbA1c düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta dereceli istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptandı. Çalışmaya dahil edilenlerden anksiyete düzeyi normal olanların HbA1c düzeyi, hafif, orta, ileri ve çok ileri anksiyete düzeyine sahip olanlardan düşük olarak belirlendi. Hafif anksiyete düzeyine sahip olanların HbA1c düzeyi orta anksiyete düzeyi olanlardan daha düşüktü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi. Hasta grubunda kaygı düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılığın olmamasının nedeni mevcut vaka sayısının azlığı yanısıra hastaların glisemi regülasyonları ile anksiyete düzeylerine etki edebilecek başka faktörlerin varlığından kaynaklanmış olabileceği şeklinde düşünüldü.

Literatürde uzun süreli T2DM'si olan hastalarda yüksek yaygın anksiyete bozukluğu riskinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Huang ve ark. konu ile ilgili bir çalışmalarında >9 yıl üzerinde seyreden DM'li hastaların yaygın anksiyete bozukluğunun anlamlı derecede arttığını göstermiştir ki bu durum da uzun süreli Diabetes Mellitus'un anksiyete bozukluğu riskini arttıran ve yine bahsi geçen hastalığın kötüleşen anksiyete semptomları ile ilişkili olduğunu bildiren raporlarla tutarlıdır (189). Bahar ve ark.'na ait bir çalışmada ise diyabet tanılı hastalarda süre ile alakalı anksiyete karşılaştırması açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (100). Bizim çalışmamızda da anksiyete düzeyi ile DM süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlılık olmayıp çalışmalardaki farklı sonuçların çalışma grubu sayısının değişikliğinden kaynaklanmış olabileceği şeklinde

düşünülmüştür. Özellikle glisemi kontrolünün kötü seyrettiği bireylerde kronik komplikasyonların kuvvetli ihtimal dahilinde ortaya çıkabileceği düşünüldüğünde anksiyete semptomlarının da buna paralel olarak zamanla tezahür etme olasılığı göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle diyabet süresi ile kaygı durumu arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı ve geniş ölçekli çalışmalar ile aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Diyabet hastalarında özellikle de çocuk ve adölesanlar ile yetişkinlerde insülin tedavi başlangıç sürecinde anksiyöz semptomların gelişebileceği unutulmamalıdır. Sonuçta insülin tedavisi iğne yolu ile bedene zerk edilen bir ilaçtır ve bu yöntemin bazı bireylerde korkuya ve endişeye yol açtığı bilinmektedir. Mollem ve ark.nın 240 DM tanılı birey üzerinde yaptığı bir araştırmada hastaların %8,6'sının kan glukoz ölçümünü yapmaktan, %2,6'sının kendi kendine insülin enjeksiyonu yapmaktan ve %2,6'sının da parmak delmekten korktuğunu belirttikleri bildirilmiştir (190). Collins ve ark. tarafından 1456 DM tanılı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada insülin kullanan hastalarda anksiyete/depresyon riskinin insülin kullanmayan hasta grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuşlardır (191). Yine Sayın ve ark. tarafından 636 T2DM tanılı birey üzerinde yapılan çalışmada insülin kullanan hastalarda anksiyete/depresyon riski insülin kullanmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuş olup bu riskin anksiyete için 1,6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (174). Bizim çalışmamızda ise insülin kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni hasta grubu içinde insülin kullanan birey sayısının azlığından kaynaklanmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

D vitamini endokrin sistemde kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizmasında önemli bir rol oynar. Ancak son yirmi yılda yapılan araştırmalar bahsi geçen rollerinin dışında hücre farklılaşmasının indüklenmesi, hücre büyümesinin inhibisyonu, immünomodülasyon ve diğer sistemlerin hormonal kontrolü sağlamak gibi çok çeşitli biyolojik etkilerinin olduğunu göstermiştir. D vitamininin kendisi, metabolik olarak aktif metabolit olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)(2)D] dönüştürülen bir prohormondur (192). Son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün

hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur (193). D vitamini diyabet için koruyucu bir bileşik olarak önerilmiştir. D vitaminini bağışıklık yanıtının düzenlenmesine bağlayan çeşitli mekanizmalar, otoimmün diyabetin patogeneğinde D vitamininin rolünü desteklemektedir. Yeterli D vitamini durumunun T1DM gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu öne süren epidemiyolojik kanıtlar ve gözlemsel çalışmalar, bu kavramı daha da desteklemektedir. Bununla birlikte, otoimmün diyabette D vitamini takviyesinin etkinliğini test etmek için hayal kırıklığı yaratan sonuçlarla birlikte, yalnızca birkaç ve çoğu yetersiz randomize klinik çalışma yapılmıştır. Benzer şekilde, D vitamini etkisini insülin sekresyonuna ve duyarlılığına bağlayan son kanıtlar, bu bileşiğin hem diyabet öncesi hem de aşıkâr T2DM glukoz homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği hipotezine yol açmıştır (194). Çalışmamızda ilgili hipotezi destekleyecek şekilde tüm katılımcıların Vitamin D düzeyi 10 ng/ml'nin altında olanların 10-20 ng/ml arasında ve 20 ng/ml'den fazla olanlara göre glukoz seviyesi anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi. Keza katılımcılardan HbA1c'si %7'nin altında olanların Vit. D düzeyi HbA1c'si %7-10 arasında olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

T2DM ve D vitamini ilişkisi, ilk kez Gedik ve Akalın tarafından 1986 yılında D vitamini eksikliği olan görece dört sağlıklı kişide, insülin salınımının bozulması ve 6 ay süre ile D vitamini verildikten sonra insülin salınımının normale döndüğünün belirlenmesi ile gündeme gelmiştir (195). D vitamini ile T2DM arasındaki fizyolojik ilişki detaylı bir şekilde incelenmiştir. Yetersizliği, glukagon salınımını değiştirmeden elektrik bağımlı seçici olmayan  $Ca^{2+}$  kanalları üzerinden hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunu artırarak insülin salınımını azaltmaktadır (196, 197). D vitamini reseptörleri; beta hücrelerinde ve periferde, insüline cevap veren iskelet kası ile yağ dokusu gibi hedef dokularda ve çeşitli hücrelerde bulunmaktadır (198). D vitamini, beta hücrelerinde bulunan reseptörleri uyatarak insülinin salınmasını ve pankreasta bulunan D vitamin bağımlı kalsiyum bağlayan proteinlerin aktifleşmesini sağlamaktadır (198, 199). Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, D vitamininin glukozu cevap olarak glukoz toleransının sürdürülmesi için gerekli olan normal insülin salınımından sorumlu olduğunu göstermiştir (198). D vitamini eksikliği olan tip 2 diyabetli hastalarda

bazı ateroskleroz belirteçlerinin yüksek olduğu ve karotis intima media kalınlığının arttığı saptanmıştır (200). Ayrıca, tip 2 diyabetli hastalarda ciddi D vitamini eksikliğinin konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (201). Forouhi ve ark.'nın 10 yıllık takipli prospektif bir çalışmasında, 25-OH vitamin D düzeyleriyle insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (202). Chiu ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre, D vitamini yetersizliğinin metabolik sendrom prevalansını arttırdığı; 25(OH)D3 düzeyi ile insülin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonunun negatif yönde ilişkili olduğu; D vitamini yetersizliğinin, T2DM ve metabolik sendromda görülen insülin direnci için bağımsız bir risk etmeni olduğu rapor edilmiştir (203). Timimi'nin yapmış olduğu kesitsel bir çalışmada, D vitamini yetersizliğinin, insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir. HbA1c düzeyinin de D vitamini düzeyiyle ilişkili olduğu ve HbA1c düzeyinin arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığı görülmüştür (204). Knekt ve arkadaşlarının yaptığı yuvalanmış bir vaka kontrol çalışmasında, 412 kişide T2DM gelişmiş; 25 nmol/L altındaki değerlerde, riskin erkeklerde arttığı; kadınlarda anlamlı bir değişikliğin olmadığı gözlenmiştir (205). On sekiz prospektif çalışmadan elde edilen on yedi makaleyi kapsayan bir meta analiz çalışmasına göre, D vitamini düzeyi ile T2DM riski negatif ilişkili bulunmuştur (206). Danimarka'da yapılan toplum tabanlı prospektif bir çalışmanın ve daha önce yayımlanmış tüm prospektif çalışmaların da incelendiği bir çalışmada, 810 kişide T2DM geliştiği; D vitamini yetersizliği olanlardaki T2DM riskinin, olmayanlardan 1.5 kat fazla olduğu belirtilmiştir (133). T1DM ve T2DM olgularında sık olarak düşük D vitamini düzeylerinin belirlendiği ve D vitamininin düşük düzeyleri ile diyabetin çeşitli mikro- ve makrovasküler komplikasyonları arasında birliktelik bulunabileceği, çok sayıda çalışmayla ortaya konmuş durumdadır (207-209). Öner ve ark.'na ait 320 diyabet tanılı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada HbA1c >%7 olan bireylerde HbA1c <%7 altında olan bireylere göre anlamlı düzeyde D vitamin düşüklüğü saptanmıştır (210). Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) gibi birçok kurum 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği 2022 kılavuzu önerileri doğrultusunda yapmış olduğumuz D vitamini düzey sınıflamasına göre çalışmamızda diyabet hastalarının %33,33'ünde D vitamini eksikliği, %40,58'inde D vitamini

yetmezliği, %26,09'unda D vitamini yeterli olarak saptanmıştır. D vitamini eksikliği sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır. Hasta grubunda regüle T2DM'liler regüle olmayanlar ile kıyaslandığında HbA1c düzeyleri ile 25-OH Vit. D düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedenleri arasında bireylerin biyolojik faktörleri, yaşam tarzı farklılığı, beslenme alışkanlığı değişiklikleri, mevsimsel değişkenlikler gibi bazı faktörler olabileceği öngörülmüş olup daha geniş kapsamlı araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yine T2DM süresi ile Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde çalışmamızda bahsi geçen değişkenler arasında korelasyon gözlenmedi. Bu hususta literatürde farklı çalışmalar mevcuttur. Alaidarous ve ark. tarafından 92 kişinin diyabet tanılı olduğu 117 kişilik bir çalışma grubu üzerinde yaptıkları araştırmada diyabet süresi arttıkça D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu yönünde anlamlı yönde bir ilişki saptamışlardır. Bununla birlikte, D vitamini düzeyi ile AKŞ düzeylerine dayalı glisemik kontrol arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (211). Buna karşılık, birkaç kesitsel çalışma, T2DM süresi ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (212, 213). Çalışmalar arasında gözlemlenen farklılıklar birkaç faktöre bağlı olabilir. Bunlar, çalışma popülasyonlarının doğasını (etnisite), yaşam tarzını, çalışma grubunun klinik özelliklerini, D vitamini reseptöründeki genetik varyasyonları ve PTH konsantrasyonunu içerir.

Vitamin D ile DM arasındaki ilişki dikkate alındığında çalışmamızda D vitamininin T2DM'yi öngörmede kullanmak amacı ile yapılan roc analizinde ilgili parametrenin cut-off değerini 13,85 ng/ml olarak bulduk. DM pozitifliğini tahmin etmede 25-OH Vit. D 13,85 ng/ml ve altını kesme değer olarak aldığımızda duyarlılık %55,1, özgüllük %84,3 olarak tespit edilmiştir. Literatürde bu hususta T2DM üzerine araştırma bulunamadı ancak GDM ve hiperglisemi üzerine yapılmış nadir sayılabilecek birkaç çalışma görüldü. El-Sagheer ve ark.'na ait bir çalışmada Gestasyonel DM tahmininde Vitamin D serum seviyesi için bir kesme noktası (ROC) eğrisi uygulanarak belirlenmiş olup bu değer duyarlılığı %97,5, özgüllüğü %90 (P=0,00) ile 22 ng/ml seviyesinde bulunmuştur (214). Yine bir başka çalışmada Shahriri ve ark. %63,6 duyarlılık, %62,3 özgüllük ile 14,7 ng/ml'lik serum 25(OH)D değerini üzerinde çalıştıkları popülasyonda

hiperglisemiye öngörmek için en uygun kesme noktası olarak tespit etmişlerdir ki bu sonuç bizim sonucumuza da oldukça benzerdir (215). D vitamini düzeyi; beta hücre fonksiyonuna, insülinin salınımına ve sistemik enfeksiyona etki edebilir. Pek çok çalışmalardaki veriler, D vitamininin T2DM'in önlenmesi ve tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir (216). Yapılan çalışmalar, 25(OH)D3'ün T2DM riskini azaltmasıyla ilgili olumlu kanıtlar sunmakla birlikte, konunun daha fazla araştırılması gerekmektedir (202).

D vitamini ile beyin gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen geçtiğimiz 25 yıl içinde çok mühim çalışmalar yapılmış ve hipotezler ortaya atılmıştır. Bunlar arasında; D vitamininin aktif formu olan 1, 25(OH)2D3'ün insan ve sıçan beyinde talamus, hipotalamus, hipokampus, bazal gangliyonlar, temporal-orbital ve singulat korteks, olfaktör sistem, serebellum bölgelerinde yaygın biçimde bulunması, santral sinir sistemindeki birçok mekanizmada nörosteroid olarak bazı nörotransmitterlerin sentezlenmesinde ve salınmasında etkili olması ve beyin oksidatif koruma sistemini desteklemesi sayılabilir (217). Ayrıca çalışmalarda; erişkinlerde ki D vitamini düşüklüğü, şizofreni, otizm, alzheimer, depresyon gibi birçok hastalıkla da ilişkilendirilmektedir (218-221). Ülkemizde Baş ve ark.'nın 224 kişi üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada D vitamini düşük kişilerde anksiyete skorunun anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur(222). Ancak Jaaskelainen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, daha yüksek 25(OH) D düzeylerinin, depresyon tanısı için azalmış bir olasılıkla ilişkili olduğunu, ancak anksiyete tanısı için olmadığını bulmuşlardır (223). Bizim araştırmamızda ise tüm katılımcılardan Vitamin D düzeyi 10 ng/ml'nin altında olanlar, 10-20 ng/ml arasında ve 20 ng/ml üzerinde olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla hafif-çok ileri anksiyete düzeyine sahipti. Ancak T2DM hasta grupları içinde Vitamin D ile anksiyete arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde T2DM'li bireylerde glisemi kontrolü iyi olan popülasyonla glisemi kontrolü kötü olan popülasyon arasında anksiyete ve D vitaminini ilişkisini inceleyen yayınlara rastlayamadık. Özellikle bahsi geçen DM tanılı bireylerde D vitamini düşüklüğü ile anksiyete ilişkisi açısından ayrıntılı değerlendirilme yapılması önerilmektedir.

Yaşlılıkta derinin D vitamini oluşturma kapasitesi azalması, hareket azalması ve / veya kapalı mekanlarda geçirilen sürenin uzaması, kronik böbrek yetersizliği ve diyaliz (böbrekte D vitamini üretimi yeterli olmadığından) gibi

kronik hadiselerin meydana gelmesi ile yaşlandıkça D vitamini düzeyi düşmektedir (224-226). Telo ve ark.nın 12.389 hasta üzerinde retrospektif yaptığı bir çalışmada D vitamini düzeylerinin yaş artışı ile anlamlı derecede düştüğü gözlemlenmiştir (227). Çalışmamızdaki tüm katılımcılardan Vit. D düzeyi 10 ng/ml'nin altında olanların yaşı, Vit. D düzeyi 10-20 ng/ml arasında olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı. İlerleyen yaş ile birlikte özellikle de kadın cinsiyeti açısından osteoporoz riski düşünüldüğünde tüm bireyler Vitamin D açısından mutlaka taranmalıdırlar.

Onat ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabet başlangıç yaşını  $52,8 \pm 11$  yıl olarak belirtmektedirler (228). Bizim çalışmamızda da hasta grubun yaş değeri kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. Bu durum T2DM tanısının genelde 40 yaşından sonra ortaya çıkması, yaşlanma ile sıklığının artması gibi etkenlerden kaynaklanmaktadır (229).

Çalışmamızda bazı değişkenlerin DM tanısını yordamasına ilişkin değerlendirmeler yapıldı. Bu amaçla çok değişkenli lojistik regresyon analiz modeli kuruldu. Analiz sonuçlarına göre çalışmamızda yaş, anksiyete düzeyinin eşik üstü olması ve glukoz parametrelerinin DM açısından risk faktörü olduğu gözlemlendi. Yaş değerinin bir birimlik artışına karşılık DM riskini 1,42 kat, anksiyete düzeyinin eşik üstü bir birimlik artışına karşılık DM riskini 56,8 kat, glukoz değerinin bir birimlik artışına karşılık ise DM riskini 1,21 kat arttırdığı tespit edilmiştir. DM tanısına ait toplam varyansın %92,8'i bu model tarafından açıklanabilmektedir. Kulak ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diyabet risk düzeyi ile yaş, kan şekeri düzeyi yüksekliği öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (230). Kutlu ve ark. da yaptığı çalışmada benzer sonuçlar görülmüştür (231). Dilek ve Selçuk tarafından yapılan bir çalışmada lojistik regresyon modeline göre glisemik kontrol durumu ile ilişkili etmenler irdelenmiş olup glisemik kontrol durumu 45–64 yaş grubuna göre 65 ve üzeri yaş grubunda 2,14 kat , ciddi depresyona göre depresyon saptanmayanlarda 1,67 kat (%95,00 GA:1,18-3,96) yüksek saptanmıştır (232). Sayın ve ark. 636 T2DM tanılı hasta üzerinde yaptıkları araştırmada 60 yaş altı hastalar referans alındığında, 60 yaş ve üstündeki hastaların depresyon açısından 2,13 kat daha riskli olduklarını bulmuşlardır. Ancak yaş ile anksiyete riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (174). Winter ve ark. 990 kişilik %13'nü T2DM'lilerin

oluşturduğu bir çalışmada risk etmenlerini belirlemek amaçlı yaptıkları çok değişkenli bir lojistik regresyon analizinde, yalnızca artan anksiyete belirtilerinin diyabeti 2,4 kat arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır (233). Chien ve Lien tarafından 766,427 kişi üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında anksiyetenin DM riskini 1,23 kat arttırdığı tespit edilmiştir (234). Mersha ve ark. tarafından 68 çalışma içerikli sistematik bir çalışma sonucunda anksiyetenin diyabet riskini 1,19 kat arttırdığı tespit edilmiştir (171). Bahsi geçen risk katsayıları arasındaki farklılığın sebebi kullanılan değişik analiz yöntemleri, bağımsız değişkenlerin nicelliği ve niteliği gibi birçok parametreye bağlı olabileceği şeklinde düşünülmüştür.

Hepatoseatoz sebepleri arasında obezite ve alkolden sonra Diyabetes Mellitus (DM), özellikle tip 2 DM üçüncü sırada yer almaktadır (235). Hepatosteatoz diyabetli hastalar arasında sık (% 50) olarak görülmektedir. DM, hepatosteatoz prevelansında 2,6 kat risk artışı ile ilişkilidir (236). Yağlı karaciğerde karaciğer enzimlerinden ALT'nin hafif yükselebileceği bir takım çalışmalarda gösterilmiş olup elde ettiğimiz veriler bu çalışmaları desteklemektedir (237, 238). Durmuş ve ark.'na ait bir çalışmada T2DM hasta grubunda anlamlı düzeyde ALT yüksekliği saptanmıştır (239). Araştırmamızda ele alınan T2DM tanılı hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek alanin aminotransferaz (ALT) değeri mevcut idi.

GU ve ark. Tarafından Çin'de 15.296 kişi üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada Tiroid hormonları ve T2DM arasındaki ilişki değerlendirmiştir. Bu çalışma, azalan FT3, FT3/FT4 oranları ve artan FT4 düzeylerinin, hem erkeklerde hem de kadınlarda daha yüksek T2DM prevalansı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, daha yüksek T2DM prevalansının FT3 ile negatif bir korelasyona ve FT4 ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu göstermektedir (240). Çalışmamızda hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde serbest T4'ün yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişkiyi açıklayacak mekanizma bilinmemekle birlikte bu konuda dünyada yapılmış çok az sayıda çalışma olup daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda kontrol grubunda erkeklerin oranı hasta grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Araştırmada dışlama kriterlerinin titizliğine azami şekilde riayet edilmiş olup araştırmayı en

ufak olumsuz etkileyebilecek faktörlere sahip olabileceği düşünülen sağlıklı bireyler araştırmaya dahil edilmemiştir. Özellikle komorbiditesi olmadığını söyleyen erkek hastaların anamnez sorgulamasında gastrointestinal yakınmaların olduğunun öğrenilmesi bile olası psikosomatik bozukluk şüphesi nedeni ile çalışmanın güvenilirliği açısından dahil edilmemesi için bir gerekçe olarak görülmüştür.

Anksiyete açısından cinsiyetler arası yapılan değerlendirmelerde kadınların sürekli olarak daha yüksek anksiyete bozukluğu prevalansına sahip olduğu bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu konuda 20.013 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada herhangi bir anksiyete bozukluğunun yaşam boyu ve 12 aylık erkek:kadın yaygınlık oranları sırasıyla 1:1.7 ve 1:1.79 olarak bulunmuştur. Kadınların, anksiyete bozuklukları açısından yaşam boyu dah yüksek teşhis oranlarına sahip olduğu görülmüştür (241). Literatürde DM ve Vitamin D eksikliği için tanımlanmış risk faktörleri arasında herhangi bir cinsiyet faktörü ön plana çıkarılmamış olup (DM risk faktörleri içinde spesifik bazı durumlar ; GDM ve polikistik over sendromu durumları hariç) çalışmamızda ilk başta vurguladığımız erkek dağılımı arasındaki farklılığın çalışmamızı olumsuz etkilemeyeceği öngörülmüştür.

Bilindiği üzere sağlıklı bireylerde hemoglobin değerleri erkek cinsiyetinde kadın cinsiyetine göre daha yüksek değerlerde seyretmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek HGB değerlerinin tespit edilmesinin sebebi kontrol grubunda erkeklerin oranının hasta grubundakinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olmasına bağlanmıştır.

Kumar ve ark.'na ait bir çalışmada (70 T1P2DM, 70 Nondiyabetik) T2DM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede lenfosit yüksekliği saptanmıştır (242). Çalışmamızda hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde lenfosit yüksekliği tespit edildi. Ancak Kumar ve ark.'nın bahsi geçen çalışmalarında bizimkinden farklı olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek lökositosis saptanmış olup bizim araştırmamızda böylesine bir fark görülmemiştir. T2DM'li hastalardaki lenfositosisin mekanizması bilinmemekle birlikte literatürde çok az çalışma olması nedeni ile daha ayrıntılı incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Hiperglisemi, birbirleri ile ilişkili birçok biyokimyasal değişiklikleri başlatarak böbrek hemodinamiğinde ve glomerül permeabilitesinde değişikliklere, matriks proteinlerinin ve hyaluronanın artışına yol açmaktadır. Diyabete özgü olarak kabul edilebilen değişiklikler böbrek hasarının başlaması ile rezidüel nefronlarda meydana gelen ve TGF-beta gibi lokal sitokinlerin aracılık ettiği glomerüler skleroz ile birlikte bir dizi non spesifik değişimlerle sürmekte ve bu süreci olumsuz yönde etkilemektedir (243). Kontrol grubundaki bireylerin hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek glomerüler filtrasyon (GFR) değerlere sahip oldukları saptanmıştır. Mevcut bulgular değerlendirildiğinde GFR değerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmasının sebebi diyabete bağlı gelişen nefropatiye bağlanabilir. Araştırmamıza bulunan hasta grubunda diyabete eşlik eden herhangi bir hastalığı olanlar bulunmamakla birlikte mevcut GFR düşüklüğünü direkt olarak diyabetik nefropati bağlamak için elde edilen veriler yeterli olmayıp ileri tetkikler de yapılması önerilir. Ancak yine de elde ettiğimiz bu bulgu diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar açısından uyarıcı olacaktır.

Her çalışmanın olduğu gibi, araştırmamızın da çeşitli sınırlamaları mevcuttur. Çalışmamıza ait sınırlamaların bilinmesi, çalışma bulgularımızın doğru şekilde yorumlanabilmesi açısından önem taşımaktadır. Birincisi, çalışmamız retrospektif yaklaşımla vaka-kontrol araştırma yöntemi şeklinde yapılmış bir çalışmadır. İyi bilinmektedir ki retrospektif çalışmaların sonuçları prospektif, randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarının güvenilirliği kadar yüksek bir güvenilirliğe sahip değildir. İkincisi, çalışmamızın nispeten küçük bir kohortta gerçekleştirilmesidir (Kontrol ve DM gruplarının her birinde sırası ile 70'er ve 69'ar olmak üzere toplam 139 olgu). Üçüncüsü, çok merkezli veya çok uluslu bir çalışma olmayıp sadece tek merkezden yürütülmüş olmasıdır. Dördüncüsü olgu sayılarının sınırlı oluşu, normal dağılım özelliği göstermesi gereken bazı değişkenlerin (kontrol grubundaki erkeklerin sayısının hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşük oluşu) normal dağılıma uymamasıdır. Çalışmamıza ait vurgulanması gereken son sınırlama ise, çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan, D vitamini içeriğine ait bir diyet öyküsü ile bilinçli bir biçimde güneşlenme alışkanlığının olup olmadığı yönünde herhangi bir sorgulamanın yapılmamış olmasıdır. Araştırmamızın planlamasının prospektif bir izlem

alışması olmayışı, bunun yerine kesitsel bir tasarıma sahip oluşu ve literatürde yer alan birçok benzer çalışmada da D vitamini içerikli diyet öyküsü ile güneşe maruziyet durumunun sorgulamasının olmaması, bahsettiğimiz bu sınırlamaya kısmi bir açıklama getirebilir.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- ✓ Çalışmamızda vaka grubu özellikle herhangi bir ek hastalığı olmayan T2DM tanılı hastalardan seçilmiş olup elde edilen veriler ile literatür bulguları birlikte değerlendirildiğinde diyabetli hastaları bütüncül olarak ele alma, hastalığın metabolik kontrolünün yanı sıra risk grubu olarak kabul edilebilecek hastalara psikosoyal ve gerektiğinde psikiyatrik destek sağlanması hususunda destek olma gerekliliği kaçınılmazdır.
- ✓ Çalışmamızda DM tanısını yordamasına ilişkin lojistik regresyon analizi sonuçlarında yaş,anksiyete ve glukoz parametrelerinin DM açısından risk faktörü olduğu tespit edilmiş olup özellikle anksiyete düzeyinin bu ilişkide çok kuvvetli olduğunun belirlenmesi, anksiyete tanılı yahut anksiyeteye yatkın bireylerin diyabet taraması açısından sorgulanması gerekliliğini kaçınılmaz kılmaktadır.
- ✓ Diyabet hastalarının ciddi bir bölümünün HbA1c düzeylerinin regüle olmadığı görülmekle birlikte bu nedenle hastaların takiplerinin daha sıkı yapılması gerektiği görülmektedir. Bu takiplerin sadece farmako-tedavi odaklı değil psikososyal yaklaşımların da çok değerli olacağı unutulmamalıdır.
- ✓ Hem DM tanılı bireylerin özelinde yapılan birçok araştırma incelendiğinde hem de toplum sağlığı açısından yapılan çalışmalar neticesinde elde edilen önemli veriler ışığında kişilerin başvuruları sırasında Vitamin D açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle Vitamin D düzeyinin diyabetik bireylerde glisemik kontrolle bağlantılı olabileceğini düşündüren verilerle çalışmamıza ait bulgular birlikte değerlendirildiğinde; glisemik kontrol ile D vitamini arasındaki ilişkiyi net olarak belirlemek için, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- ✓ Diyabet ve dislipidimi ilişkisi ve uzun vadede oluşabilecek komplikasyonlar dikkate alındığında hastaların kılavuzlarda belirtilen lipid hedef değerler açısından takibi önemlidir. Hastaya bu takibin sadece ilaç ile kalınmaması gerekliliği, aynı zamanda yaşam tarzı değişikliği ve diyet gibi konuların da çok kıymetli olduğu mutlaka anlatılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Cho NH, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;138:271-81.
2. Organization WH. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. . Geneva: Switzerland. 2009.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):4-14.
4. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;94(3):311-21.
5. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;128:40-50.
6. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):137-49.
7. Blas E, Kurup AS. *Equity, social determinants and public health programmes: World Health Organization*; 2010.
8. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10027):1513-30.
9. Ohkuma T, Peters SA, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia*. 2018;61:2140-54.
10. Yates T, Khunti K. The diabetes mellitus tsunami: worse than the 'Spanish flu' pandemic? *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(7):377-8.
11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
12. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2016;28(5):245-56.
13. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of diagnosed diabetes in adults by diabetes type—United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(12):359.
14. Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care*. 2012;35(Supplement\_1):S11-S63.
15. Özdemir İ, Hocaoglu Ç, Koçak M, Ersöz HÖ. Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Yaşam Kalitesi ve Ruhsal Belirtiler. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*. 2011;24(2).

16. Güçlü YA, Yıldız ED, Ünsal F, Öngel K. Diyabetli hastalarda uygulanan hızlı depresif belirti envanteri öz bildirim formu ve beck depresyon ölçeklerinin değerlendirilmesi. 2013;23(3):113-9.
17. KÜÇÜK L. Diyabetin Ruhsal Boyutu. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31(ek sayı):52-6.
18. Demirci H. Tip 2 diyabetes mellitus nedeni ile takip edilen hastalarda depresyon riski ve depresyona etki eden faktörler= Depression risk and the factors affecting the patients who have been followed up for type 2 diabetes mellitus. 2013.
19. Koehler PJ, Van de Wiel T. Aretaeus on migraine and headache. Journal of the History of the Neurosciences. 2001;10(3):253-61.
20. Thorsell E. Concerning the treatment of diabetes before insulin. Swedish American Genealogist. 2016;36(3):7.
21. Masharani U, German MS. 17. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. 2011.
22. Barry J. Goldstein DMWe. Type 2 diabetes; principles and practice Taylor & Francis Inc. Bosa Roca, United States. 2007.
23. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes care. 1998;21(9):1414-31.
24. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. Jama. 2014;311(17):1778-86.
25. Organization WH. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals: World Health Organization; 2016.
26. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28:169-80.
27. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kıyıcı S, et al. Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Obesity Study). Obesity Facts. 2019;12(2):167-78.
28. Oğuz A, Telci Çaklılı Ö, Tümerdem Çalık B, Investigators P. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(7):613-23.
29. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
30. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. Clinical Diabetes. 2022;40(1):10-38.
31. Mayfield JA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. American family physician. 1998;58(6):1355.
32. Organization WH. Classification of diabetes mellitus. 2019.
33. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2021;45(Supplement\_1):S17-S38.
34. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2016;1(3):226-37.
35. Care D. Care in diabetes—2022. Diabetes Care. 2022;45:S17.

36. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 2008;29(3):292-302.
37. American Diabetes A. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
38. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;48(5):643.
39. Association AD. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S73-S85.
40. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *The Lancet*. 2011;378(9786):182-97.
41. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world- wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*. 2006;23(5):469-80.
42. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;53(suppl\_3):S16-S21.
43. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? *Diabetes care*. 2009;32(10):1789-95.
44. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1720-5.
45. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). Diyabet ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022.
46. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2009;85(5):513-9.
47. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.
48. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-57.
49. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New england journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.
50. White Jr JR. A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*. 2014;27(2):82.
51. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2018;9(2):449-92.
52. Çubuk G, İnce S. Oral antidiyabetik ilaçlar. 2015.
53. Ünal D. Tip 2 diyabetes mellituslu ve prediyabetli hastalarda osteoporoz ve ilişkili faktörler. 2020.

54. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *New England Journal of Medicine*. 1977;296(24):1365-71.
55. Brufau G, Bahr MJ, Staels B, Claudel T, Ockenga J, Böker KH, et al. Plasma bile acids are not associated with energy metabolism in humans. *Nutrition & metabolism*. 2010;7:1-5.
56. Brufau G, Stellaard F, Prado K, Bloks VW, Jonkers E, Boverhof R, et al. Improved glycemic control with colessevelam treatment in patients with type 2 diabetes is not directly associated with changes in bile acid metabolism. *Hepatology*. 2010;52(4):1455-64.
57. ÜNAL ADÜHÜ. Glukoz Metabolizmasında Yeni Oyuncu: Safra Asitleri. 2011.
58. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. *BioMed research international*. 2017;2017.
59. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018. 2016.
60. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*. 2013;93(1):137-88.
61. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
62. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124-31.
63. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1335-43.
64. Dhataria KK, Vellanki P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Current Diabetes Reports*. 2017;17(5).
65. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises. *Medical Clinics of North America*. 2017;101(3):587-606.
66. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes care*. 2015;38(9):1687-93.
67. Baş VN, Uytun S, Torun YA. Diabetic euglycemic ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus during Ramadan fasting. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(3-4):333-5.
68. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case–control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008;34(3):324-30.
69. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF international, the Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the pediatric Endocrine Society, and the T1D exchange. *Diabetes care*. 2017;40(12):1622-30.
70. Kavaklı B, Sargin M, Gümüş M. DİABETES MELLİTUS'UN AKUT METABOLİK KOMPLİKASYONLARI-III: LAKTİK ASİDOZ. 1998.
71. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes care*. 1999;22(6):925-7.

72. Lalau J-D, Race J-M. Lactic acidosis in metformin-treated patients: prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug safety*. 1999;20:377-84.
73. Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure. *Postgraduate medical journal*. 2004;80(942):239-40.
74. Sibel İ. Diyabetik retinopati ve nitrik oksit. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015;16(1):57-66.
75. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes care*. 2005;28(2):260-5.
76. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):1-13.
77. Gedebjerg A, Almdal TP, Berencsi K, Rungby J, Nielsen JS, Witte DR, et al. Prevalence of micro-and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: a cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018;32(1):34-40.
78. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European journal of preventive cardiology*. 2019;26(2\_suppl):25-32.
79. Group\* AliDNT. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(5):370-9.
80. Tekeşin A, Doğan B, Yağız O, Polat H. Tip 2 diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalık ile hba1c seviyeleri arasındaki korelasyon. *Istanbul Medical Journal*. 2014;15(1).
81. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*. 2014;37(1):9-16.
82. Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;76(3):S3-S12.
83. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. *The Honolulu Heart Program. Stroke*. 1994;25(5):951-7.
84. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *The Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
85. Committee ADAPP, Committee: ADAPP. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement\_1):S144-S74.
86. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, Neil HAW. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes care*. 2003;26(4):1052-7.
87. Das-Munshi J, Stewart R, Ismail K, Bebbington PE, Jenkins R, Prince MJ. Diabetes, common mental disorders, and disability: findings from the UK National Psychiatric Morbidity Survey. *Psychosomatic medicine*. 2007;69(6):543-50.
88. Centorrino F, Mark TL, Talamo A, Oh K, Chang J. Health and economic burden of metabolic comorbidity among individuals with bipolar disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(6):595-600.

89. Li C, Ford ES, Zhao G, Balluz LS, Berry JT, Mokdad AH. Undertreatment of mental health problems in adults with diagnosed diabetes and serious psychological distress: the behavioral risk factor surveillance system, 2007. *Diabetes care*. 2010;33(5):1061-4.
90. Kafes AY. Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları Üzerine Bir Bakış. *Humanistic Perspective*. 2021.
91. Barlow DH. Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic: Guilford press; 2004.
92. Kehoe WA. Generalized anxiety disorder. *Neurologic/Psychiatric Care*. 2017;2:7-27.
93. Flett GL, Endler NS, Tassone C, Hewitt PL. Perfectionism and components of state and trait anxiety. *Current psychology*. 1994;13:326-50.
94. Huppert JD. Anxiety disorders and depression comorbidity. 2008.
95. Garrett C, Doherty A. Diabetes and mental health. *Clinical Medicine*. 2014;14(6):669-72.
96. Pearce MJ, Pereira K, Davis E. The psychological impact of diabetes: a practical guide for the nurse practitioner. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2013;25(11):578-83.
97. Kavak F, Aktürk Ü. Diyabet hastalarında hastalık algısının anksiyete ve depresyon belirtileri üzerine etkisi. 2019.
98. Geffken GR, Ward HE, Staab JP, Carmichael SL, Evans DL. Psychiatric morbidity in endocrine disorders. *Psychiatric Clinics of North America*. 1998;21(2):473-89.
99. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, De Groot M, McGill JB, Clouse RE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2002;32(3):235-47.
100. Bahar A, Sertbaş G, Sönmez A. Diyabetes mellituslu hastaların depresyon ve anksiyete düzeylerinin belirlenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2006;7(1):18-26.
101. Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53(6):1053-60.
102. Huang C-J, Chiu H-C, Lee M-H, Wang S-Y. Prevalence and incidence of anxiety disorders in diabetic patients: a national population-based cohort study. *General hospital psychiatry*. 2011;33(1):8-15.
103. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *Journal of psychosomatic research*. 2007;62(1):31-8.
104. Goldberg RW, Kreyenbuhl JA, Medoff DR, Dickerson FB, Wohlheiter K, Fang LJ, et al. Quality of Diabetes Care Among Adults With Serious Mental Illness. *Psychiatric Services*. 2007;58(4):536-43.
105. Nelson LA, Graham MR, Lindsey CC, Rasu RS. Medication adherence and glycemic control in patients with psychotic disorders in The Veterans Affairs healthcare system. *Pharmacy Practice (Internet)*. 2011;9(2).
106. Sarıçam H. The psychometric properties of Turkish version of Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21) in health control and clinical samples. 2018.
107. Ebrinç S. Psikiyatrik derecelendirme ölçekleri ve klinik çalışmalarda kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2000;10(2):109-16.
108. Akkuş Çutuk Z. DEPRESYON, ANKSİYETE VE STRES ÖLÇEĞİ (DASS-42) LİSE FORMU: TÜRKÇE GEÇERLİK VE GÜVENİRLİĞİ. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*. 2018.

109. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour research and therapy*. 1995;33(3):335-43.
110. Hatun Ş, Bereket A, Çalkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46(3):224-41.
111. Hossein-nezhad A, Holick MF, editors. *Vitamin D for health: a global perspective*. Mayo clinic proceedings; 2013: Elsevier.
112. Ergenc Z, Ergenc H, Yıldırım İ, Öztürk A, Usanmaz M, Karacaer C, et al. Relationship between vitamin D levels and hematological parameters: Vitamin D levels and hematological parameters. *Medical Science and Discovery*. 2023;10(1):1-7.
113. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84(10):2194-207.
114. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*. 2018;32(5):669-84.
115. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2012;15(6):567-79.
116. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):255-60.
117. Holick M. Medical progress: vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
118. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of internal medicine*. 2008;168(15):1629-37.
119. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PloS one*. 2013;8(3):e58725.
120. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):76-89.
121. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1678S-88S.
122. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(2):234-40.
123. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European journal of endocrinology*. 2019;180(4):P23-P54.
124. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
125. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
126. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):26-32.

127. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan G-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis international*. 2010;21(7):1151-4.
128. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):147-52.
129. Lai JK, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Public Health*. 2010;10:331.
130. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist H, Blohme G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 2006;49:2847-52.
131. Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2005;37(11):680-3.
132. Dong J-Y, Zhang W, Chen JJ, Zhang Z-L, Han S-F, Qin L-Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013;5(9):3551-62.
133. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clinical chemistry*. 2013;59(2):381-91.
134. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*. 2013;36(5):1422-8.
135. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2005;29(1):21-30.
136. Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood- brain barrier. *Journal of neurochemistry*. 1985;44(4):1138-41.
137. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport*. 1996;7(13):2171-5.
138. Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D3 deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Developmental brain research*. 2004;153(1):61-8.
139. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Molecular Brain Research*. 1996;36(1):193-6.
140. Moore M, Piazza A, McCartney Y, Lynch M. Evidence that vitamin D3 reverses age-related inflammatory changes in the rat hippocampus. Portland Press Ltd.; 2005.
141. Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA, et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1, 25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes & nutrition*. 2018;13(1):1-11.
142. Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs*. 2019;33(7):619-37.

143. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinics*. 2009;32(3):549-75.
144. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2009;2(2):63-7.
145. Santos P, Herrmann AP, Elisabetsky E, Piatto A. Anxiolytic properties of compounds that counteract oxidative stress, neuroinflammation, and glutamatergic dysfunction: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2018;41:168-78.
146. Han B, Zhu F-X, Yu H-F, Liu S, Zhou J-L. Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis. *Scientific reports*. 2018;8(1):5956.
147. Huang JY, Arnold D, Qiu C-f, Miller RS, Williams MA, Enquobahrie DA. Association of serum vitamin D with symptoms of depression and anxiety in early pregnancy. *Journal of women's health*. 2014;23(7):588-95.
148. Tartagni M, Cicinelli MV, Tartagni MV, Alrasheed H, Matteo M, Baldini D, et al. Vitamin D supplementation for premenstrual syndrome-related mood disorders in adolescents with severe hypovitaminosis D. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2016;29(4):357-61.
149. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *PAIN®*. 2014;155(2):261-8.
150. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Osteoporoz Ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tani Ve Tedavi Kılavuzu 2022.
151. Association AD. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl\_1):s94-s8.
152. Cs L, Tc A. HbA1c in the diagnosis and management of diabetes mellitus: an update. *Diabetes Updates*. 2020;6(1).
153. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S163-s82.
154. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S66-s76.
155. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*. 2009;32(Supplement\_1):S3-S5.
156. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S11-61.
157. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
158. Günay O. Kayseri İl Merkezinde Bir Sağlık Ocağına Başvuran Diyabetik Hastalarda Metabolik Kontrol Durumu ve Eşlik Eden Faktörler. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi*. 2010;32(2).
159. Kumsar AK, YILMAZ FT, Gündoğdu S. Tip 2 diyabetli bireylerde algılanan semptom düzeyi ile HbA1c ilişkisi. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44:61-8.
160. Keskin Ö, BALCI B. Diabetes mellitus ve kardiovasküler komplikasyonlar. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 2011(2):81-5.
161. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S4-10.
162. Laakso M. Lipids in type 2 diabetes. *Semin Vasc Med*. 2002;2(1):59-66.

163. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000;101(9):975-80.
164. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.
165. Oktay M, Oktay G, Ertekin Y, Sönmez C, Sönmez F. Yeni Tespit Tip 2 Diyabetik hastalarda Metabolik Sendrom sıklığı ve bileşenlerinin değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*. 2012;12(4):174-7.
166. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
167. Hasselgren A, Karmacharya BM, Stensdotter A-K. Relevance of anthropometric measurements as predictors of prevalent diabetes type 2: a cross-sectional study on a Norwegian population. *BMJ Open*. 2021;11(8):e046162.
168. Özdoğan E, Özdoğan O, Altunoglu EG, Köksal AR. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin HbA1c ve Obezite ile İlişkisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni*. 2015;49(4):248.
169. KAYMAZ TT, Akdemir N. Diyabetli bireylerde hastalığa psikososyal uyum. *Journal of Psychiatric Nursing*. 2016;7(2):61-7.
170. Balhara YP, Sagar R. Correlates of anxiety and depression among patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl 1):S50-4.
171. Mersha AG, Tollosa DN, Bagade T, Eftekhari P. A bidirectional relationship between diabetes mellitus and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. 2022;110991.
172. Rajput R, Gehlawat P, Gehlan D, Gupta R, Rajput M. Prevalence and predictors of depression and anxiety in patients of diabetes mellitus in a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(6):746-51.
173. Sönmez B, Kasım İ. Diabetes mellitus' lu hastaların anksiyete, depresyon durumları ve yaşam kalitesi düzeyleri. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2013;17(3):119-24.
174. Sayın S, Sayın S, Bursalı B, Bilen İpek H. Tip 2 diyabet hastalarında anksiyete ve depresyon riski ve ilişkili faktörler. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44:1-.
175. Korkut Y, Kayabaşı A, Onbaşı K. Comparison of anxiety and depression levels of type 2 diabetes patients by treatment type. *TURKISH JOURNAL OF FAMILY PRACTICE*. 24(2):58-67.
176. Altunoğlu EG, Sarı Z, Erdenen F, Müderrisoğlu C, Ülgen E, Sarı M. Tip 2 Diabetes Mellitus' lu Hastalarda Diyabet Süresi ve HbA1c Düzeyleri ile Depresyon, Anksiyete ve Yeti Yitimi Arasındaki İlişki. 2012.
177. Bickett A, Tapp H. Anxiety and diabetes: Innovative approaches to management in primary care. *Experimental Biology and Medicine*. 2016;241(15):1724-31.
178. Eren İ, Erdi Ö, Çivi İ. Tip II diabetes mellitus hastalarında yaşam kalitesi ve komplikasyonların yaşam kalitesine etkisi. *Klinik Psikiyatri*. 2004;7(1):85-94.
179. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Cryer PE. Psychiatric illness in diabetes mellitus: relationship to symptoms and glucose control. *The Journal of nervous and mental disease*. 1986;174(12):736-42.
180. Günelay S. Relationship between treatment modalities, glycemic control, and diabetes complications with risk of depression and anxiety in type 2 diabetes mellitus patients. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Journal of Medicine*. 2016;2(1):16-9.

181. Eren İ, Erdi Ö. Tip II diayebetes mellitusda komplikasyonların psikiyatrik komorbiditeye etkisi. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*. 2004;12(3):209-16.
182. Hargittay C, Vörös K, Eöry A, Márkus B, Szabó G, Rihmer Z, et al. A cukorbetegség szövődményeinek összefüggése a depressziós és szorongásos tünetekkel. *Orvosi Hetilap*. 2023;164(3):79-87.
183. Abaci A, Bober E, Buyukgebiz A. Long term monitoring of type 1 diabetes mellitus/Tip 1 diyabetin uzun donem izlemi. *The Journal of Current Pediatrics*. 2008:111-9.
184. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Erratum. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39: 2126–2140. *Diabetes Care*. 2017;40(2):287.
185. Bajaj S, Agarwal SK, Varma A, Singh VK. Association of depression and its relation with complications in newly diagnosed type 2 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(5):759.
186. Topsever P, Salman S, Aydin N, Sengul AM, Aran SN, Sipahioğlu F, et al. Patient education: a crucial factor in well-being of type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2000(50):217-8.
187. Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, Lux B, Mattivi JT, Siafarikas A. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;70:70-84.
188. Biter E. Tip 2 diabettes mellituslu hastalarda mizaç ve karakter profili, klinik özellikler ve yaşam kalitesi. 2009.
189. Huang C-J, Hsieh H-M, Tu H-P, Jiang H-J, Wang P-W, Lin C-H. Generalized anxiety disorder in type 2 diabetes mellitus: prevalence and clinical characteristics. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020;42(6):621-9.
190. Mollem ED, Snoek FJ, Heine RJ. Assessment of perceived barriers in self-care of insulin-requiring diabetic patients. *Patient Educ Couns*. 1996;29(3):277-81.
191. Collins M, Corcoran P, Perry I. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabetic medicine*. 2009;26(2):153-61.
192. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-28.
193. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20(2):71-4.
194. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161-76.
195. Gedik O, Akahn S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia*. 1986;29:142-5.
196. Palomer X, González- Clemente J, Blanco- Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10(3):185-97.
197. Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, Guduru RC, Huynh LM, John JS, et al. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):81-4.
198. Stivelman E, Retnakaran R. Role of vitamin D in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reviews*. 2012;8(1):42-7.
199. George P, Pearson E, Witham M. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta- analysis. *Diabetic medicine*. 2012;29(8):e142-e50.

200. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2006;29(3):722-4.
201. Joergensen C, Gall M-A, Schmedes A, Tarnow L, Parving H-H, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(10):2238-43.
202. Forouhi NG, Luan Ja, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 2008;57(10):2619-25.
203. Chiu KC, Chuang L-M, Yoon C. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Medical Genetics*. 2001;2:1-8.
204. Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25 (OH) D in diabetes mellitus type 2: relation to glycaemic control. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(12):2686.
205. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2008:666-71.
206. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013;72(1):89-97.
207. Mathieu C, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2005;16(6):261-6.
208. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017;173:280-5.
209. Griz LHM, Bandeira F, Gabbay MAL, Dib SA, Carvalho EFd. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58:1-8.
210. Öner Ö, Binicier ÖB, Yaşar HY, Akar H. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda vitamin D düzeyi ve glisemik kontrol arasındaki ilişki. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*. 2016;2(2):69-75.
211. Alaidarous TA, Alkahtani NM, Aljuraiban GS, Abulmeaty MMA. Impact of the Glycemic Control and Duration of Type 2 Diabetes on Vitamin D Level and Cardiovascular Disease Risk. *J Diabetes Res*. 2020;2020:8431976.
212. Ahmadiéh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis d in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013.
213. Sadiya A, Ahmed SM, Skaria S, Abusnana S. Vitamin D status and its relationship with metabolic markers in persons with obesity and type 2 diabetes in the UAE: a cross-sectional study. *Journal of diabetes research*. 2014;2014.
214. El-Sagheer GM, Kasem A, Shawky IM, Abdel-Fadeel A. Vitamin D Deficiency and Gestational Diabetes Mellitus in Egyptian Women. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2016;06(02):109-19.
215. Alaei-Shahmiri F, Khamseh ME, Manhoei K, Yadegari H, Kazemi H, Meshkini M. The optimal vitamin D cut-off value associated with hyperglycemia in an Iranian population. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(1):5-12.
216. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1247-57.

217. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2010;101(2):142-9.
218. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Medical hypotheses*. 2008;70(4):750-9.
219. Gürbüz M, Yüksel N. D Vitamini ve Şizofreni. *Turkish Journal of Osteoporosis/Türk Osteoporoz Dergisi*. 2013;19(1).
220. Ersoy N, Ersoy G. Vitamin D deficiency and Depression: What Can We Do? *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2017;4(3):1-14.
221. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(5):508-12.
222. BAŞ FY, Gürdal O, Çankaya BA, Türkyön F, Karaosman HY. D Vitamin Düzeyi İle Ruhsal Belirtiler İlişkisinin SCL-90 Belirti Tarama Listesi Analizi İle Değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;10(1):40-3.
223. Jääskeläinen T, Knekt P, Suvisaari J, Männistö S, Partonen T, Sääksjärvi K, et al. Higher serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are related to a reduced risk of depression. *British Journal of Nutrition*. 2015;113(9):1418-26.
224. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *The Journal of clinical investigation*. 1985;76(4):1536-8.
225. Faghih S, Abdolazadeh M, Mohammadi M, Hasanzadeh J. Prevalence of vitamin d deficiency and its related factors among university students in shiraz, iran. *International journal of preventive medicine*. 2014;5(6):796.
226. Caravaca-Fontán F, Gonzales-Candia B, Luna E, Caravaca F. Relative importance of the determinants of serum levels of 25-hydroxy vitamin D in patients with chronic kidney disease. *Nefrología (English Edition)*. 2016;36(5):510-6.
227. Telo S, Kaman D, Akgöl G. Elazığ ilinde D vitamini düzeylerinin yaş, cinsiyet ve mevsimlere göre değişimi. *Fırat Med J*. 2017;22(1):29-33.
228. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.
229. Federation ID, Atlas I. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 6th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2013.
230. Kulak E, Berber B, Temel H, Kutluay SN, Yıldırım M, Dedeoğlu FN, et al. Aile hekimliğine başvuran bireylerde tip 2 diyabet risk düzeyinin belirlenmesi. *Türk Aile Hek Derg*. 2019;23(1):20-30.
231. Kutlu R, Sayın S, Koçak A. Tanı Almamış Tip 2 Diyabet İçin Bir Tarama Metodu Olarak Fin Diyabet Risk Anketi (FINDRISK) Uygulanabilir mi? 2016.
232. Dilek A, SELÇUK KT. Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrol durumu ve etkileyen etmenler: Depresyonun rolü. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016;5(3):70-9.
233. De Winter C, Hermans H, Evenhuis H, Ehteld M. Associations of symptoms of anxiety and depression with diabetes and cardiovascular risk factors in older people with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2015;59(2):176-85.
234. Chien IC, Lin CH. Increased risk of diabetes in patients with anxiety disorders: A population-based study. *J Psychosom Res*. 2016;86:47-52.

235. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, et al. Non- alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004;19(8):854-8.
236. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10.
237. Gökalp D, Kılınç İ, Akın D. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Hepatosteatoz Görülme Sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*. 2007;34(3):199-202.
238. Saadeh S, Younossi ZM. The spectrum of nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to nonalcoholic steatohepatitis. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2000;67(2):96-7, 101.
239. Durmuş E, Aypak C, Görpelioglu S. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kronik İnflamasyon Belirteci Olarak Lökosit Sayımı. *Ankara Med J*. 2018;1(4):253-9.
240. Gu Y, Li H, Bao X, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. The Relationship Between Thyroid Function and the Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in Euthyroid Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;102(2):434-42.
241. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res*. 2011;45(8):1027-35.
242. S HK, S. V S, K P. Haematological profile of diabetes and non-diabetes patients in rural tertiary centre. *International Journal of Advances in Medicine*. 2017;4(5):1271.
243. Sarnak MJ. American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension*. 2003;42:1050-65.

## 8. EKLER

### 8.1 Etik Kurul İzni

Şekil 8.1 Etik kurul izni

 **BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI**  
**BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL**

Sayı : 127 08.04.2022

Konu: Kararlar

|                                                |                                                      |                                                                                                              |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ<br>(APPLICATION INFORMATION) | ARAŞTIRMANIN ADI<br>(TITLE OF THE PROJECT)           | Tip 2 Diyabet Hastalarında Anksiyete Profili, Anksiyetenin Diyabet Regülasyonu ve D Vitamini İle İlişkisi.   |
|                                                | ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI<br>(TITLE OF THE PROJECT) | Anxiety Profile in Type 2 Diabetes Patients, Relationship of Anxiety with Diabetes Regulation and Vitamin D. |
|                                                | SORUMLU ARAŞTIRMACI<br>(PRINCIPAL INVESTIGATOR)      | Dr.Öğr.Üyesi Müjgan GÜRLER                                                                                   |
|                                                | DİĞER ARAŞTIRMACILAR<br>(OTHER INVESTIGATORS)        | Arş.Gör.Dr.Eray ERGE                                                                                         |
|                                                | ARAŞTIRMA MERKEZİ<br>(RESEARCH CENTER)               | Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.                            |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| KARAR<br>(DECISION) | Karar no (Decision No): 2022/78                                                                                                                                                                                                                                                              | Tarih (Date) 22.03.2022 |
|                     | Dr.Öğr.Üyesi Müjgan GÜRLER'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. |                         |

## 8.2 Klinik Veriler Formu

Şekil 8.2 Klinik veri formu

| LABORATUVAR DEĞERLERİ |                     |                     |                          |
|-----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| Glukoz:               | HbA1c:              | Trombosit:          | Eritrosit:               |
| Hemoglobin:           | Hematokrit:         | Lökosit:            | Nötrofil:                |
| Lenfosit:             | Monosit:            | Eozinofil:          | Basofil:                 |
| Üre:                  | Kreatinin:          | GFR:                | RDW:                     |
| MPV:                  | PDW:                | Albümin:            | AST:                     |
| ALT:                  | 25-OH D:            | Ürik asit:          | LDL:                     |
| HDL-K:                | Trigliserid:        | Total kolesterol:   | TSH:                     |
| sT4:                  | spot idrar protein: | spot idrar kreatin: | Spot idrar mikroalbumin: |
| Nefropati: Var/Yok    | Retinopati: Var/Yok | Nöropati: Var/Yok   |                          |

Kilo:

Boy:

Bel çevresi:

Kalça çevresi:

### 8.3 Sosyodemografik Veri Formu

Şekil 8.3 Sosyodemografik veri formu

| Demografik Bilgi Formu                                                  |                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DEMOGRAFİK BİLGİLER</b>                                              |                                                                                                                                                                                        |
| Yaş                                                                     | :                                                                                                                                                                                      |
| Cinsiyet                                                                | : <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek                                                                                                                        |
| Eğitim durumu:                                                          | <input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Üniversite<br><input type="checkbox"/> Yüksek lisans/Doktora |
| Çalışıyor musunuz?                                                      | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır                                                                                                                           |
| Meslek:                                                                 |                                                                                                                                                                                        |
| Gelir Düzeyi:                                                           | <input type="checkbox"/> Düşük <input type="checkbox"/> Orta <input type="checkbox"/> Yüksek                                                                                           |
| Medeni durum:                                                           | <input type="checkbox"/> Evli <input type="checkbox"/> Bekar <input type="checkbox"/> Boşanmış <input type="checkbox"/> Dul                                                            |
| Çocuğunuz var mı?                                                       | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır                                                                                                                           |
| Evet ise kaç tane?                                                      |                                                                                                                                                                                        |
| Çocuklarınız dışında evde bakmakla yükümlü olduğunuz başka biri var mı? |                                                                                                                                                                                        |
| <b>İLETİŞİM BİLGİLERİ</b>                                               |                                                                                                                                                                                        |
| Adres                                                                   | :                                                                                                                                                                                      |
| Telefon                                                                 | :                                                                                                                                                                                      |
| e-mail adresi                                                           | :                                                                                                                                                                                      |
| <b>GENEL BİLGİLER</b>                                                   |                                                                                                                                                                                        |
| Herhangi kronik bir rahatsızlığınız var mı?                             | <input type="checkbox"/> Evet (Belirtiniz:.....)<br><input type="checkbox"/> Hayır                                                                                                     |
| Herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz?                                   | <input type="checkbox"/> Evet (Belirtiniz:.....)<br><input type="checkbox"/> Hayır                                                                                                     |
| Herhangi bir psikolojik rahatsızlığınız var mı?                         | <input type="checkbox"/> Evet (Belirtiniz: .....)<br><input type="checkbox"/> Hayır                                                                                                    |

## 8.4 Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği-21

Şekil 8.4 DASÖ-21 Anketi

### Depresyon-Anksiyete-Stres Ölçeği

| NO   | SON 1 HAFTADAKİ DURUMUNUZ                                                                                                                  | Hiçbir zaman | Bazen ve arasıra | Oldukça sık | Her zaman |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|-------------|-----------|
| 1 S  | Gevşeyip rahatlamakta zorluk çektim.                                                                                                       | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 2 A  | Ağzımda kuruluk olduğunu fark ettim.                                                                                                       | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 3 D  | Hiç olumlu duygu yaşamadığımı fark ettim.                                                                                                  | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 4 A  | Soluk almada zorluk çektim (örneğin fiziksel egzersiz yapmadığım halde aşırı hızlı nefes alma, nefessiz kalma gibi).                       | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 5 D  | Bir iş yapmak için gerekli olan ilk adımı atmada zorlandım.                                                                                | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 6 S  | Olaylara aşırı tepki vermeye meyilliyim.                                                                                                   | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 7 A  | Vücudumda (örneğin ellerimde) titremeler oldu.                                                                                             | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 8 S  | Sinirsel enerjimi çok fazla kullandığımı hissettim.                                                                                        | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 9 A  | Panikleyip kendimi aptal durumuna düşüreceğim durumlar nedeniyle endişelendim.                                                             | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 10 D | Hiçbir beklentimin olmadığı hissine kapıldım                                                                                               | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 11 S | Kışkırtılmakta olduğumu hissettim                                                                                                          | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 12 S | Kendimi gevşetip salıvermek zor geldi                                                                                                      | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 13 D | Kendimi perişan ve hüzünlü hissettim                                                                                                       | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 14 S | Beni yaptığım işten alıkoyan şeylere dayanamıyordum                                                                                        | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 15 A | Panik haline yakın olduğumu hissettim                                                                                                      | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 16 D | Hiçbir şey bende heyecan uyandırmıyordu                                                                                                    | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 17 D | Birey olarak değersiz olduğumu hissettim                                                                                                   | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 18 S | Alınan olduğumu hissettim                                                                                                                  | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 19 A | Fizik egzersiz söz konusu olmadığı halde kalbimin hareketlerini hissettim (kalp atışlarımın hızlandığını veya düzensizleştiğini hissettim) | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 20 A | Geçerli bir neden olmadığı halde korktuğumu hissettim                                                                                      | 0            | 1                | 2           | 3         |
| 21 D | Hayatın anlamsız olduğu hissine kapıldım                                                                                                   | 0            | 1                | 2           | 3         |

Şekil 8.5 DASÖ-21 Puantaj tablosu

|                    |                    |                |
|--------------------|--------------------|----------------|
| D= DEPRESYON PUANI | A= ANKSİYETE PUANI | S= STRES PUANI |
|                    |                    |                |

### PUANTAJ TABLOSU

|           | Depresyon | Anksiyete | Stres |
|-----------|-----------|-----------|-------|
| NORMAL    | 0-4       | 0-3       | 0-7   |
| HAFİF     | 5-6       | 4-5       | 8-9   |
| ORTA      | 7-10      | 6-7       | 10-12 |
| İLERİ     | 11-13     | 8-9       | 13-16 |
| ÇOK İLERİ | 14+       | 10+       | 17+   |