



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR MERKEZDE İZLENEN
DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN
METABOLİK PARAMETRELERİNİN VE DİYABETİK
KOMPLİKASYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. PELİN KÖPRÜCÜ ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR MERKEZDE İZLENEN
DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN
METABOLİK PARAMETRELERİNİN VE DİYABETİK
KOMPLİKASYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. PELİN KÖPRÜCÜ ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ZAFER PEKKOLAY

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY ,Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER,Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Uzm. Dr. Dilek GENEŞ, Uzm. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Mehmet TURGUT, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Sevgi BAĞCIER, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Dr. Oğur KARHAN, Uzm. Dr. Senar EBİNÇ , Uzm. Dr. Erkan BİLEN, Uzm. Dr. Hüsna SARAÇOĞLU, Uzm. Dr. Serdar İLERİ, Uzm. Dr. Eren EYNEL, Uzm. Dr. Ramazan YOLAÇAN, Uzm. Dr. Ali ÜZEL, Uzm. Dr. İdris ORUÇ, Uzm. Dr. Şengül BARAN YERLİKAYA, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ’e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocalarım Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY ve Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU ‘ya ayrıyeten teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman yanımda olan sevgisini ve desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Rober ARSLAN, yetişmemde büyük emekleri olan annem, babam ve sevgili kardeşim Emre KÖPRÜCÜ’ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

DR. PELİN KÖPRÜCÜ ARSLAN

DİYARBAKIR/2022

ÖZET

Amaç: Diyabetes mellitus tüm dünyada prevalansı hızla artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada diyabetes mellitus tanısıyla takip edilen hastalarda metabolik parametrelerin durumu ve diyabete eşlik eden komplikasyon oranları incelenecektir.

Metod: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 1 Temmuz 2021 ile 30 Eylül 2021 arasında başvuran diyabetes mellitus tanısı olan 350 hasta prospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastalar cinsiyet, yaş, diyabet süresi, diyabet tipi, HbA1c düzeyi, lipit paneli ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 350 (Erkek/Kadın:161/189) hasta dahil edildi. Hastaların %54'ü kadındı. Ortalama yaş: 50,1±15,7 (min-max:18-91) yıl olarak saptandı. Hastaların (Tip 1 DM/Tip 2 DM:272/78) %77,7'si Tip 2 DM idi. Ortalama HbA1c %10,9±3(min-max:%6,1-18,3); ortalama diyabet süresi 10,1±7,7(min-max:1-35) yıl; Tip 1 diyabet tanılı hastaların ortalama HbA1c si %11,3±3,2(min-max:6,6-18,3); tip 2 diyabetli hastaların ortalama HbA1c'si %10,8±2,9(min-max:6,1-17,8) olarak saptandı. Hastaların %10,6'sında HbA1c düzeyi %7'nin altında; %89,4'ünde ise HbA1c düzeyi %7 ve üzerinde olduğu saptandı. Çalışmamızda ortalama LDL düzeyi 113,8±42,4mg/dl(min-max:41-260), ortalama HDL düzeyi 43,7±12,9 mg/dl(min-max:10-94), ortalama trigliserit düzeyi 170,8±95,8 mg/dl (min-max:32-680) olarak saptandı. Çalışmamızda LDL düzeyi hedef aralıkta (<100 mg/dl) olan hasta düzeyi %41,4 olarak bulundu. Çalışmamızda tüm popülasyonda %43,7 oranında nefropati saptandı. Diyabet tiplerine göre orana baktığımız zaman ise Tip 1 diyabet tanılı hastalarda %47,4 oranında; Tip 2 diyabet tanılı hastalarda ise %42,6 oranında nefropati tespit edildi. Çalışmamızdaki tüm vakaların %42,6'sında eşlik eden hipertansiyon tanısı olduğu saptandı. Tip 1 diyabet hastalarında %20,5 Tip 2 diyabet hastalarında ise %48,8 oranında eşlik eden hipertansiyon tanısı gözlemlendi. Tüm popülasyonda %52,6 oranında retinopati saptandı. Tip 1 diyabet hastalarında %33,3; Tip 2 diyabet hastalarında %58 oranında retinopati gözlemlendi. Çalışmamızda

tüm popölasyonda vakaların yalnızca %5,1'inde metabolik kontrol (HbA1c+LDL+HDL) sağlandığı saptandı. Yapmış olduğumuz çalışmada Tip 1 diyabet hastaların %8,9 unda glisemik hedefe, %6,4 ünde ise metabolik hedefe ulaşıldı. Tip 2 diyabet hastalarında ise %11 glisemik hedefe ve %4,7 metabolik hedefe ulaşıldığı saptandı.

Sonuç: Diyabetik hastalarda metabolik kontrol hedeflerine ulaşamayan hasta oranı halen çok yüksektir. Hastaların yaklaşık yarısında kronik komplikasyon mevcuttur. Metabolik hedeflere ulaşmak ve komplikasyonları azaltmak için yeni stratejilere ihtiyaç vardır.



Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, metabolik kontrol, komplikasyon

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE METABOLIC PARAMETERS AND DIABETIC COMPLICATIONS OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS FOLLOWED IN A THIRD STAGE CENTER

Aim: Diabetes mellitus is a serious public health problem with an increasing prevalence all over the world. In this study, the status of metabolic parameters and complication rates accompanying diabetes will be examined in patients followed up with the diagnosis of diabetes mellitus.

Method: 350 patients diagnosed with diabetes mellitus, who applied to Dicle University Faculty of Medicine Endocrinology and Metabolism Diseases outpatient clinic between 1 July 2021 and 30 September 2021, were prospectively analyzed. The patients included in the study were investigated in terms of gender, age, duration of diabetes, diabetes type, HbA1c level, lipid panel and microvascular complication.

Results: A total of 350 (Male/Female:161/189) patients were included in the study. 54% of the patients were women. The mean age was 50.1 ± 15.7 (min-max:18-91) years. 77.7% of the patients (Type 1 DM/Type 2 DM:272/78) had Type 2 DM. In our study, the mean HbA1c of the patients was 10.9 ± 3 (min-max:6,1-18,3); the mean duration of diabetes was 10.1 ± 7.7 (min-max:1-35) years; the mean HbA1c of the patients with type 1 diabetes was 11.3 ± 3.2 (min-max:6,6-18,3); the mean HbA1c of the patients with type 2 diabetes was 10.8 ± 2.9 (min-max:6,1-17,8) . In 10.6% of the patients, the HbA1c level was below 7%; HbA1c levels were found to be 7% and above in 89.4% of them. In the study, the mean LDL level was 113.8 ± 42.4 mg/dl (min-max:41-260), the mean HDL level was 43.7 ± 12.9 mg/dl (min-max:10-94), and the mean triglyceride level was 170.8 ± 95.8 mg/dl (min-max:32-680). Furthermore, the LDL level within the target range (< 100 mg/dl) was for the 41.4% of the patients. In our study, nephropathy was detected at a rate of 43.7% in the whole population. When we look at the rate according to diabetes types, nephropathy was detected at the rate of 47.4% in patients with Type 1 diabetes and

42.6% in patients with Type 2 diabetes. Concomitant hypertension was found in 42.6% of all cases in our study. Concomitant hypertension was diagnosed in 20.5% of patients with type 1 diabetes and 48.8% of patients with type 2 diabetes. Retinopathy was detected in 52.6% of the entire population. Retinopathy was observed in 33.3% of patients with type 1 diabetes and 58% of patients with type 2 diabetes. Metabolic control (HbA1c+LDL+HDL) was detected in 5,1 % of the entire population. In our study, 8.9% of Type 1 diabetes patients achieved the glycemic target and 6.4% reached the metabolic target. 11% of Type 2 diabetes patients achieved the glycemic target and 4,7% reached the metabolic target.

Conclusion: The rate of patients who cannot reach metabolic control targets in diabetic patients is still very high. About half of the patients have chronic complications. New strategies are needed to achieve metabolic goals and reduce complications.

Keywords: Diabetes mellitus, Metabolic Control, Complications

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Tanım	3
1.2. Patogenez	3
1.2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi	3
1.2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Patogenezi	3
1.3. Sınıflandırma	4
1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	4
1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	5
1.4. Klinik Özellikler	5
1.5. Tanı	6
1.6. Komplikasyonlar.....	8
1.6.1. Akut Komplikasyonlar	8
1.6.2. Kronik Komplikasyonlar	12

1.7.	Diyabetik Ayak Sorunları.....	16
1.8.	Glisemik Hedefler	18
1.9.	Tedavi.....	19
1.9.1.	Oral Antidiyabetikler.....	19
1.9.2.	İnsülin	24
3.	MATERYAL VE METOT	26
4.	BULGULAR	28
5.	TARTIŞMA	45
6.	KAYNAKLAR.....	52
	ÖZGEÇMİŞ	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-İ : Anjiyotensini Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

AGI : A-Glukozidaz İnhibitörleri

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

ALT:Alanin Aminotransferaz

AntiGAD : Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları

APG : Açlık Plazma Glukozu

ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokeri

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bİİ : Bifazik İnsan İnsülinleri

CETP : Cholesterol Ester Transfer Protein

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diyabetes Mellitus

DPP-4i : Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

ESRD : Son Dönem Böbrek Yetmezliği Evresi

GDM : Gestasyonel DM

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HDL : High Density Lipoproteins

HbA1C : Hemoglobin A1c

HHD : Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

HT : Hipertansiyon

IA2Ab : Anti-Tirozin Fosfataz Ve Anti-Fogrin Antikorları

IAA : İnsülin Otoantikörleri
ICA : Adacık Sitoplazmik Antikoru
İAKO : İdrar Albumin/Kreatinin Oranı
İPKO : İdrar Protein/Kreatinin Oranı
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KVH : Kardiyovasküler Hastalık
LDL : Low Density Lipoproteins
NGT : Normal Glukoz Toleransı
NPH : Orta Etkili Nötral Protamin Hagedorn
OAD : Oral Antidiyabetik
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH : Periferik Arter Hastalığı
PKC:Protein Kinaz C
PURE : The Prospective Urban Rural Epidemiology
SGLT-2 : Sodyum Glukoz Kotransporter 2
SU : Sülfonilüreler
SVH : Serebrovasküler Hastalık
SVO : Serebrovasküler Olay
SYA : Serbet Yağ Asitleri
T1DM : Tip 1 DM
T2DM : Tip 2 DM
TG:Trigliserit
TKŞ : Tokluk Kan Şekeri
TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
TZD : Tiazolidindionlar

UCP2 : Uncoupling Protein 2

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi



TABLÖLAR

Tablo 1. Amerikan Diyabet Derneği diyabet tanısı kriterleri.....	6
Tablo.2 Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları	9
Tablo.3 Hipoglisemi İçin Risk Faktörleri	11
Tablo.4 Oftalmolojik muayene programı.....	16
Tablo.5 Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması	16
Tablo.6 Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması.....	17
Tablo.7 Glisemik Kontrol Hedefleri	19
Tablo.8 İnsülin Salgılatıcı İlaçlar	20
Tablo.9 İnsülin Salgılatıcı İlaçların Yan Etkileri.....	21
Tablo 10. GLP-1A Grubu İlaçların Yan Etkileri.....	23
Tablo 11. DPP-4 inhibitörlerinin yan etkileri.....	23
Tablo 12.SGLT-2 İnhibitörleri Yan Etkileri	24
Tablo 13.İnsülin Tedavi Komplikasyonları	25
Tablo 14.Hastaların cinsiyet dağılımı	28
Tablo 15.Hastaların diyabet tipine göre cinsiyet dağılımı	28
Tablo 16.Hastaların yaşa göre kategorik dağılımı.....	29
Tablo 17.Hastaların diyabet tipine göre dağılımı	29
Tablo 18.Hastaların diyabet süresine göre kategorik dağılımı.....	29
Tablo 19.Hastaların HbA1c seviyelerine göre kategorik dağılımı	30
Tablo 20.Hastaların diyabet tiplerine göre HbA1c ortalamaları	30
Tablo 21.Hastaların retinopati evrelerine göre dağılımı	31
Tablo 22.Hastaların proteinüri miktarına göre dağılımı	31
Tablo 23.Hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı	32
Tablo 24.Diyabet tipine göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı	34
Tablo 25.Diyabet tipine göre retinopati dağılımı	35
Tablo 26.Diyabet tipine göre nefropati dağılımı	35
Tablo 27.Diyabet tipine göre glisemik kontrolde olan hasta dağılımı.....	36
Tablo 28.Diyabet tipine göre üçlü metabolik hedefte olan hasta dağılımı	36
Tablo 29.Cinsiyete göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı	37

Tablo 30.Cinsiyete göre lipit profilinin dağılımı.....	38
Tablo 31.Tip 1 diyabetli hastaların glisemik kontrole göre klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması	40
Tablo 32.Tip 2 diyabetli hastaların glisemik kontrole göre klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 33.Tip 1 diyabetli hastaların üçlü metabolik kontrole göre klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 34.Tip 2 diyabetli hastaların üçlü metabolik kontrole göre klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	44

ŞEKİLLER

Şekil 1. Glisemik kontrole göre ilaç kullanım oranlarının dağılımı.....	39
---	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, glisemik kontrolün sağlanmasının dışında birçok faktöre bağlı gelişen mortalite ve morbidite oranını azaltmaya yönelik yöntemler ile devamlı bakım gerekliliği olan kronik bir hastalıktır. Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Diyabet yönetimi akut komplikasyonların önüne geçmek ve ileriki dönemde oluşabilecek komplikasyon oranını azaltmak için ciddi öneme sahiptir.

İyi glisemik kontrol tüm diyabet hastalarında mikrovasküler ve makrovasküler oluşabilecek tüm komplikasyonların önüne geçmek için gereklidir. Bununla birlikte glisemik kontrol diyabet hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmada tek başına yetersizdir. Metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörlerinin optimizasyonu diyabet hastalarında tedavi sonuçlarını iyileştirmek için gereklidir. Metabolik parametrelerle yapılan çalışmalarda glisemik kontrolün yanısıra üçlü metabolik hedefin ($HbA1c < 7\%$, Kan basıncı $< 135/85$ mmHg, LDL < 100 mg/dl) sağlandığı diyabet hastalarında daha uzun yaşam beklentisi olduğu ortaya konulmuştur(1).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ;mikrovasküler komplikasyonları ise nefropati, retinopati ve nöropati olarak bilinmektedir(2).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık diyabette morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Tip 2 diyabetle bir arada bulunan hipertansiyon ,dislipidemi gibi durumlar kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olup diyabetin kendisi bunlardan bağımsız olarak başlıca risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalıkların önüne geçilmesi ve kontrol altına alınması için tüm şeker hastalarında risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, ailede erken koroner hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı ve mikroalbuminüri varlığı) sistematik olarak en az yılda bir kez değerlendirilmelidir(3).

Diyabet hastalarının %20-40'ında görülen diyabetik nefropati Tip 1 diyabette 5 yıllık diyabet süresinden sonra gelişir, Tip 2 diyabette tanı anında mevcut olabilir.

Diyabetik böbrek hastalığı böbrek hastalığının diğer birincil nedenlerinin belirti ve semptomlarının yokluğunda albüminüri ve/veya azalmış eGFR varlığına dayalı olarak yapılan klinik bir tanıdır. Diyabet hastalarında proteinüri böbrek hasarının ilk kanıtı olarak kabul edilir(4).

Son dönem böbrek hastalığının büyük kısmını diyabetik nefropatili hastaların oluşturması sebebiyle tedavisi ve alınacak önlemler büyük öneme sahiptir. Diyabet süresi,retinopati,nöropati,hipertansiyon,>45 yaş,hiperlipidemi,sigara kullanımı ve zayıf glisemik kontrol diyabetik nefropati için önemli risk faktörlerindendir(5).

Diyabetik retinopati, diyabet hastalarına özgün bir vasküler komplikasyon olup görülme oranı hem hastalığın bulunma zamanı hem de hastaların şeker değerleri ile yakından ilişkilidir.Dünya Sağlık Örgütü'ne(WHO) göre diyabet hastalarının %2si hastalığının başlangıcından itibaren 15 yıl içinde kör olabilirken,yaklaşık %10u ise ciddi görme problemi yaşamaktadır.Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde yeni körlük vakalarının en sık nedenidir. Retinopati oranını hastalık süresine ek olarak kötü glisemik kontrol,kötü lipid profili,kan basıncı yüksekliği ve böbrek tutulumu gibi sebepler de arttırır(6).

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 1 Temmuz 2021 ile 30 Eylül 2021 arasında başvuran diyabetes mellitus tanılı hastaların metabolik parametrelerini ve diyabetik komplikasyonlarını saptamak amacıyla yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

1.1. Tanım

Diabetes mellitus ,yüksek şeker değerleriyle karakterize karbonhidrat metabolizmasındaki sıkıntıları yansıtan glisemik kontrolün sağlanmasının dışında birçok faktöre bağlı gelişen mortalite ve morbidite oranını azaltmaya yönelik yöntemler ile devamlı bakım gerekliliği olan kronik bir hastalıktır.İnsülin etkisine değişen derecelerde periferik direnç ile birlikte, insülin salgılanmasında kısmi veya mutlak bir bozulma ile ilişkilidir(7).

1.2. Patogenez

1.2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabetes mellitus, hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda göreceli bozulma ile karakterizedir. Obezite ile sıklığı artan bir hastalıktır (8).

Tip 2 diyabetin patogenezini anlamak, çeşitli faktörler nedeniyle karmaşıktır.Hastalar muhtemelen, hiçbiri klinik ortamda ölçülmeyen ve her ikisi de tip 2 diyabete katkıda bulunan farklı seviyelerde insülin direnci ve kusurlu insülin salınımı kombinasyonu ile başvururlar(9)

İnsülin direncinin sebebi ağırlıklı olarak fazla yemek tüketimi, hareketsiz yaşam tarzı ve bunlara bağlı olarak gelişen obezite olduğu düşünülmektedir.

Hipergliseminin kendisi pankreas beta hücre yapısını bozabilir ve insüline karşı olan direnci şiddetlendirebilir, bu durum da işlerin daha da kötüleşmesine sebep olan kendini tekrarlayan bir döngüye yol açar (10).

1.2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 1 diyabetes mellitus, Langerhans adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır. Bu olay genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörlerin de tetiklemesiyle zaman içerisinde gelişir . Bu sebeple, tip 1 diyabet için genetik markerler doğumla birlikte ortaya çıkar , bağışıklık belirteçleri otoimmün hadiselerin başlangıcından sonra ortaya çıkabilir ve metabolik belirteçler ise belirli seviyede pankreas hücre hasarı sonrası saptanabilir (11).

Çoklu gen polimorfizmlerinin tip 1A diyabet riskini etkilediği rapor edilmiştir(12).

Pankreatik beta hücreleri içinde otoimmün adacık hasarının başlamasında veya ilerlemesinde önemli rol oynayabilecek birkaç otoantijen tanımlanmıştır. Fare modeli üzerinde yapılan çalışmalar, proinsülinin ve insülinin otoantikorlar için muhtemel birincil hedef olduğunu göstermektedir(13). İnsülin dışında hücre içerisinde bulunan glutamik asit dekarboksilaz, insülinoma ilişkili antijenler 2(alpha ve beta), ZnT8(çinko taşıyıcı) gibi antijenlere karşı otoantikor geliştiği bildirilmiştir. Bu otoantikorlar genetik olarak yatkın kişilerde CD4 T lenfositler tarafından tanınır ve ardından otoimmün hücre yıkım süreci başlatılmış olur (14).

1.3. Sınıflandırma

1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

İnsülin bağımlı diyabet olarak bilinen tüm diyabetlilerin yaklaşık %5-10'unu oluşturan Tip 1 diyabet, pankreas β hücrelerinin otoimmünite temelli harabiyetinden kaynaklanır. Pankreas hücre yıkımı göstergeleri arasında adacık hücresi otoantikorları, insüline karşı otoantikorlar, GAD (GAD65) otoantikorları ve tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 β otoantikorları yer alır(15).

Bir kısım hasta hastalığın başlangıç bulgusu olarak ketoasidoz ile karşımıza çıkabilir. Diğer hastalarda enfeksiyon veya serebrovasküler olaylar ,alkol , pankreatit , miyokard infarktüsü , travma, yanık gibi bir stres faktörü varlığında şiddetli hiperglisemiye ve/veya ketoasidoza yol açabilen orta seviyede açlık hiperglisemisi durumu mevcuttur(15).

Hastalığın son aşamasında, düşük veya saptanamayan plazma C-peptid seviyeleri ile kendini gösterdiği gibi, çok az insülin salgısı vardır veya hiç yoktur(15)

Pankreas β -hücrelerinin otoimmün harabiyeti, birçok genetik faktöre bağlıdır ve de henüz tam olarak aydınlatılamamış çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar ayrıca, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, miyastenia gravis, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmünite ile ilişkili olan hastalıklara da yatkındır(15).

1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, yetişkinlerde açık ara en yaygın diyabet türüdür .Hiperglisemi ve değişken derecelerde insülin eksikliği ve direnci ile karakterizedir. Artan obezite dereceleri ile prevalansı belirgin şekilde artan yaygın bir hastalıktır(16).

Erişkin yaşta görülen diyabet olarak adlandırılan diyabetlilerin yaklaşık %90-95'ini kapsayan bu diyabet formu, insülin duyarsızlığı olan ve genellikle akrabası diyabet olan kişileri içerir. Bu diyabet formuna sahip hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi bir dereceye kadar insülin direncine neden olur (15).

Bu tip diyabette ketoasidoz nadiren kendiliğinden ortaya çıkar; görüldüğünde genellikle enfeksiyon gibi başka bir hastalığın stresıyla birlikte ortaya çıkar. Hiperglisemi yavaş seyir gösterdiğinden ve başlangıç dönemlerinde hastalık semptomları aşikar olmadığı için çoğunlukla gözardı edildiğinden dolayı hastalara geç tanı konulur.Bu dönemde hastalar diyabetin tüm komplikasyonları için risk altındadır (15)

1.4. Klinik Özellikler

Yetişkinlerde görülen en sık diyabet formudur. (> %90) Tip 2 diyabetli hastaların çoğu başvuru anında asemptomatiktir ve rutin laboratuvar değerlendirmesinde hiperglisemi tespit edilerek daha fazla test yapılmasını gerektirir. Tarama yoluyla diyabetin daha erken teşhis edilmesine yönelik çabalara paralel olarak semptomatik diyabet sıklığı azalmaktadır(17).

Hipergliseminin poliüri, polidipsi, noktüri, görmede bulanıklaşma ve kilo kaybı gibi olağan belirtileri genellikle sadece geriye dönük olarak bir kan şekeri değerinin yükseldiği gösterildikten sonra not edilir. Poliüri, serum glukoz konsantrasyonu, idrarla glukoz atılımında artışa yol açan, glukoz geri emilimi için renal eşiği aşarak, 180 mg/dL'nin (10 mmol/L) önemli ölçüde üzerine çıktığında oluşur. Glikozüri ozmotik diürece (yani poliüri) ve hipovolemiye neden olur ve bu da polidipsiye yol açabilir (17).

Nadiren tip 2 diyabetli yetişkinler, belirgin hiperglisemi, şiddetli dehidratasyon ile karakterize, ancak ketoasidoz olmaksızın hiperozmolar hiperglisemik bir durumla ortaya çıkabilir. Tip 2 diyabetin ortaya çıkan semptomu olan diyabetik ketoasidoz (DKA) da yetişkinlerde nadirdir, ancak belirli koşullar altında (genellikle şiddetli enfeksiyon veya diğer akut hastalıklar) ortaya çıkabilir(17)

Tip 1 diyabet, yetişkinlerde diyabetin çok az bir kısmını oluşturur(%5-10). DKA, yeni teşhis edilen tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık yüzde 25'inde ilk başvuru sebebi olarak ortaya çıkabilir. Çocuk ve erişkin Tip 1 diyabet hastaları mukayese edildiğinde çocuklarda insülin salgılanmasının daha hızlı bozulduğu gözlenmiştir.

1.5. Tanı

Açlık plazma glukozu (AKG), 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaiki saatlik plazma glukozu veya glikolize hemoglobin (A1C) tanı testi için kullanılabilir. OGTT, diyabet tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Aşağıdaki tanımlar Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) yönergeleriyle uyumludur(18).

Tablo 1. Amerikan Diyabet Derneği diyabet tanısı kriterleri

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HBA1C**	≥%6.5	-	-	-	%5.7-6.4

Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Semptomatik hiperglisemi — Bir hasta poliüri, polidipsi, susuzluk, kilo kaybı görmede bulanıklaşma gibi olağan hiperglisemi bulguları ile başvurduğunda ve tesadüfi bakılan kan şekeri değeri 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olduğunda diyabetes mellitus tanısı kolaylıkla konur. Tip 1 diyabetli hastaların çoğu semptomatiktir ve plazma glukoz konsantrasyonları ≥ 200 mg/dL'nin oldukça üzerindedir. Tip 2 diyabetli bazı hastalarda semptomatik hiperglisemi ve ≥ 200 mg/dL kan şekeri de mevcuttur.

Asemptomatik hiperglisemi - Asemptomatik bir bireyde (genellikle tip 2 diyabet) diyabet tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi biri ile konulabilir.

- Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dL
- 75 g OGTT sırasında ≥ 200 mg/dL olan iki saatlik plazma glukoz değeri
- HbA1c değeri $\geq 6,5$

Semptomatik hipergliseminin yokluğunda, diyabet teşhisi, sonraki gün tekrar ölçüm yapılarak aynı testi tekrarlayarak teyit edilmelidir(19).

Tanıyı, özellikle tanının plazma glukoz ölçümlerine dayandırıldığı durumlarda, sonraki bir günde ölçüm tekrarı ile doğrulamanın önemi, Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Anketi tarafından gösterilmektedir(20).

Bir hastayı diyabet açısından değerlendirmek için hangi testin kullanılacağına ilişkin karar, testin kullanılabilirliği ve uygulanabilirliği dikkate alınarak sağlık uzmanı tarafından verilmelidir. Risk altındaki birçok hastanın, giderek yaygınlaşan bu hastalık veya sıklıkla eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri için hala yeterli test ve danışmanlık almadığını gösteren cesaret kırıcı kanıtlar vardır(15).

1.6. Komplikasyonlar

Diyabetes mellitustaki hipergliseminin kronik komplikasyonları ne şekilde oluşturabileceğine dair üç farklı hipotez ortaya atılmıştır. Hipotezlerden biri yükselen hücre içi glukoz seviyesinin hücresel proteinleri enzimatik olmayan glikozilasyon yoluyla ileri glikozilasyon son ürünlerine (AGE) dönüştürmesidir. Oluşan bu yapıların proteinlere çapraz bağlanarak ateroskleroza hızlandırdığı, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunduğu, NO sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve ekstrasellüler matriks bileşimi ve yapısını değiştirdiği gösterilmiştir.

İkinci hipotez, hiperglisemi sonucu glukozun artmış sorbitol yolu aracılığıyla olan metabolizmasına dayalı olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Glukoz yükseldiği zaman, glukozun bir bölümü aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Yüksek sorbitol konsantrasyonları ise hücresel fizyolojiyi farklı yönlerde etkileyip hücresel disfonksiyona yol açabildiği gösterilmiştir.

Üçüncü hipotez de, hipergliseminin protein kinaz C (PKC)'nin bazı izoformlarının aktivasyonuna yol açan diaçilgliserol oluşumunu arttırdığı ileri sürülmüştür. PKC ise diyabetik komplikasyonlara yol açan çeşitli hücresel olayları tetiklemektedir(21).

1.6.1. Akut Komplikasyonlar

*Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik dehidratasyon sendromu insülin azlığı ve şiddetli hiperglisemi neticesinde oluşmakla birlikte patogeneze ve tedavi açısından birbirleriyle benzerlik göstermektedir. Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik dehidratasyonda asıl mekanizma insülin eksikliğidir. Hiperglisemik dehidratasyon sendromunda dehidratasyon daha belirgindir. DKA'da mutlak insülin azlığı sebebiyle lipolizin önüne geçilemez ve bunun sonucunda ketonemi ve ketonüri meydana gelir. HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu meydana gelmez(22).

Diyabetik ketoasidoza sebep olabilen kolaylaştırıcı etkenler :İnfeksiyonlar ,yeni tanı tip 1 diyabet (%20-25 vakada) ,insülin tedavisindeki uyumsuzluklar,diyet uyumsuzluğu ,serebrovasküler olaylar ,alkol , pankreatit , miyokard infarktüsü , travma, yanık ,karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler gibi) ,hipertiroidi, feokromositoma, akromegali gibi endokrinolojik sorunlar(18).

Tablo.2 Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları

Semptomlar	Fizik Muayene Bulguları
Halsizlik	Taşikardi
İştahsızlık, bulantı, kusma	Müköz membranların kuruluğu
Ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri	Sıcak ve kuru cilt
Karın ağrısı, kramplar	Dehidratasyon, hipotansiyon
Nefes darlığı	Takipne, Kussmaul solunumu
Kilo kaybı	Batında hassasiyet
	Ağızda keton kokusu
	Letarji, zihinsel küntleşme, koma

Hücre dışı glikoz konsantrasyonu esas olarak iki hormon tarafından düzenlenir: insülin ve glukagon.Yemekten sonra serum glikoz değerleri arttıkça, glikoz pankreas beta hücrelerine girerek insülin salınımına yol açan birçok olayı tetikler.

İnsülin, hem glikojenoliz hem de glukoneogenezi baskılayarak iskelet kası ve yağ dokusunun glikoz alımını artırır ve normoglisemiyi sağlar. Glukagon salgılanmasının insülin kaynaklı inhibisyonu, hepatik glukoz üretimindeki düşüşe katkıda bulunur; bu etkiye, pankreas alfa hücrelerinde glukagon salgılanmasının ve glukagon geninin doğrudan inhibisyonu aracılık eder(23).

Kontrolsüz diyabetli hastalarda diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durumun (HHD) gelişiminden büyük ölçüde iki hormonal anormallik sorumludur(19).

- İnsülin eksikliği ve/veya direnci.

- İnsülinin normal baskılayıcı etkisinin ortadan kaldırılmasından kaynaklanabilecek glukagon fazlalığı.

İnsülin eksikliği HHD ile karşılaştırıldığında DKA'da daha şiddetlidir. Lipoliz ve ketogenezin baskılanması insüline glukoneogenezin inhibisyonundan daha duyarlı olduğundan, kalıntı insülin sekresyonu ve HHD'deki sistemik aktivitesi ketoasidoz gelişimini en aza indirmek için yeterlidir, ancak hiperglisemiye kontrol etmek için yeterli değildir(24).

Glukagon seviyelerindeki ve aktivitedeki artış da HHD'de daha azdır ve insülin/glukagon oranında daha küçük bir düşüşe neden olur, bu da ketogenez için daha az uyarı oluşturur(25).

Diyabetik ketoasidoz (DKA), tipik olarak tip 1 diyabet ile bağlantılıdır. Tip 2 diyabette ise ciddi enfeksiyon, travma ve diğer stres faktörlerinin olduğu durumlarda meydana gelebilir. DKA genç (<65 yaş) hastalarda daha sık görülürken, hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) en sık 65 yaşından büyük kişilerde gelişir(24).

Hiper glisemik durum nedeniyle hastaneye yatış oranı DKA oranından daha düşüktür ve tüm birincil diyabetik başvuruların yüzde 1'inden daha azını oluşturur(24).

HHD'li hastalarda ölüm oranı yüzde 10 ila 20 arasındadır ve bu DKA'dakinden yaklaşık 10 kat daha yüksektir(25).

Hiperglisemik krizin prognozu, ileri yaşlarda ve koma ve hipotansiyon varlığında önemli ölçüde daha kötüdür(26).

***Hipoglisemi**

Hipoglisemi, yoğun tedavi ile glikolize hemoglobin (A1C) seviyeleri azaldıkça şiddetli hipoglisemi riskinin arttığı tip 1 diyabetli hastaların glisemik yönetiminde sınırlayıcı faktördür. Daha seyrek olarak, hipoglisemi, genellikle sülfonilüre, meglitinid veya insülin ile tedavi edilenlerde olmak üzere tip 2 diyabetli hastaları da etkiler(27).

Hipoglisemi, nörojenik (otonom) ve nöroglikopenik semptomlara neden olur. Yaşlılarda ve diyabet süresi fazla olan hastalarda, hipogliseminin nöroglikopenik semptomları daha sık ortaya çıkabilir(28).

Nörojenik semptomlar arasında titreme, çarpıntı ve anksiyete (katekolamin aracılı, adrenerjik) ve terleme, açlık ve parestezi (asetilkolin aracılı, kolinerjik) bulunur(28).

Nöroglikopenik bulgular arasında baş dönmesi, halsizlik, uyuşukluk, deliryum, konfüzyon ve daha düşük plazma glukoz değerlerinde nöbet ve koma yer alır. Derin, uzun süreli hipoglisemi, gözlemlenmeyen diyabetli hastada beyin ölümüne neden olabilse de, atakların büyük çoğunluğu glikoz seviyesi yükseldikten sonra tersine döner. Nadir ölümcül atakların genellikle ventriküler aritmi sonucu olduğu düşünülmektedir (28).

Tablo.3 Hipoglisemi İçin Risk Faktörleri

Hipoglisemi İçin Risk Faktörleri
Hipoglisemi ile ilişkili otonomik yanıtsızlık
Daha uzun diyabet süresi
Yaşlılık
İnsülin/ İnsülin salgılatıcı ilaç kullanmak
Atlanan öğünler ve öğünlerin düşük karbonhidrat içeriği
Alkol alımı
Egzersiz yapmak

*Laktik asidoz

Laktik asidoz, kandaki laktat değerinin ve anyon gapın arttığı bir olaydır. Dokulara olan oksijen dağılımının yeterli olmaması sonucu oluşan ciddi bir metabolik asidoz şeklidir(18).

Kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde $0.5 - 1$ mmol/l'dir. Laktat >2 mmol/l ise hiperlaktatemi kabul edilir), $pH < 7.30$ bulunur .Doku hipoksisini artıran durumlar,ciddi karaciğer yetersizliği ve renal fonksiyonların azaldığı durumlar laktik asidoz riskini arttırmaktadır.Bazı ilaçların yan etkisi olarak da laktik asidoz karşımıza çıkmaktadır.Bunlardan en önemlisi metformin , Tip 2 diyabet hastalarında ilk aşamada sık kullanılan bir ajandır. Metforminin en ciddi ve korkulan yan etkisi laktik asidozdur. Metforminin laktik asit seviyesini arttırma durumu tam olarak aydınlatılamamıştır fakat pirüvat dehidrojenaz aktivitesini ve tüketilen ajanların mitokondrial girişini azaltarak anaerobik aktiviteyi arttırdığı düşünülmektedir. (18).

1.6.2.Kronik Komplikasyonlar

Makrovasküler Hastalık

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) hem mortalite hem de morbidite oranını ciddi oranda arttırmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında , özellikle koroner arter hastalığı (KAH) ihtimali non-diyabetiklere göre çok daha fazladır.Diyabetli hastaların %65-70'i makrovasküler komplikasyonlar sebebiyle kaybedilmektedir.Diyabetik hastalarda ateroskleroz daha genç yaşlarda ortaya çıkar, çok segment tutulumlu ve daha yaygın olarak görülür.Diyabetik hastalarda makrovasküler hastalıklar miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, akut koroner sendrom (AKS), stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktır (ASKVH). Ateroskleroz bu hasta grubunda ciddi sıkıntılara yol açmaktadır (18).

Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalık, tip 1 veya 2 diyabetli kişilerde önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Ancak diyabetli tüm hastalarda kardiyak olaylar açısından benzer yüksek risk yoktur. Asemptomatik hastaların üçte birinden fazlasında koroner ateroskleroz kanıtı yoktur ve yıllık kardiyak olay oranı çok düşüktür. Subklinik koroner ateroskleroza ve/veya sessiz miyokard enfarktüsü olan önemli obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastaların erken teşhisi, gelecekteki yıkıcı kardiyovasküler olayları önlemeye yardımcı olmak için terapötik karar vermeye rehberlik edebilir(29).

Hastalarda aşağıdaki durumlardan birkaçı birliktelik gösterebilir:

- Klasik anginal semptomlar (göğüs, sol kol, omuz ve çenede ağrı ve huzursuzluk, nefes darlığı, soğuk terleme)
- Miyokard infarktüsü: Diyabetlilerde 'sessiz' Mİ daha sık görülür.
- Dislipidemi: Diyabet primer KVH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.
- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Diyabetli hastalar diyabetli olmayanlara göre daha yüksek KVH riskine sahipken, kılavuzlar tarafından onaylanmış koruyucu önlemlere (örn., statinler) bağlılık nedeniyle mutlak risk azalmıştır(30).

Mortalitedeki artışa ek olarak, diyabetik hastaların ayrıca enfarktüs sonrası anjina ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere MI ile ilişkili bir komplikasyon yaşama olasılığı daha yüksektir. Muhtemel katkıda bulunan faktörler, diyabetik hastaların daha çok damar hastalığına ve daha az koroner kollateral damara sahip olma olasılığının daha yüksek olmasıdır(31).

Diyabetli hastalarda koroner kalp hastalığı (KKH) riski, bu risk faktörlerinin yoğunluğuna göre büyük ölçüde değişmektedir. Kanıtlar hipertansiyon, yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), sigara, metabolik sendrom, hiperglisemi ve mikroalbuminüri için en güçlüsüdür(32).

***Periferik Arter Hastalığı**

Periferik arter hastalığı, aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen klinik durumdur. Diyabet tanılı hastalarda makrovasküler komplikasyon olarak görülen periferik arter hastalığı riski nondiyabetiklere göre çok daha fazladır. Alt ekstremité arter tutulumu diyabetli hastalarda sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Semptomlar progresif daralmaya bağlı intermitan klaudikasyo, istirahat durumunda ağrı, ülserasyon ve gangren görülmesidir(18).

DM, periferik arter hastalığı(PAH) için güçlü bir risk faktörüdür ve artan riskin büyüklüğüne katkıda bulunmada yalnızca sigara içiminden sonra ikinci sıradadır(33).

Klodikasyon, istirahat ağrısı, ülserasyon ve kangreni içeren alt ekstremitte aterosklerotik vasküler hastalığının (yani periferik arter hastalığı [PAD]) klinik belirtileri ağırlıklı olarak progresif lümen daralmasına (stenoz/oklüzyon) bağlıdır, ancak tromboz veya embolizm kararsız aterosklerotik plak veya materyal de oluşabilir. DM'li PAH hastalarında ayak ülseri ve alt ekstremitte amputasyon oranları diyabeti olmayanlara göre daha yüksektir(34).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), normal ayak bileği-kol indeksi (ABI) olan 50 yaşından büyük DM hastalarında ve risk faktörleri olan 50 yaşından küçük hastalarda 5 yılda bir PAH taraması yapılmasını önermektedir(35).

ABI, PAH teşhisine izin veren basit ve invaziv olmayan bir yöntemdir. PAH'ı (ayak parmağı-kol indeksi gibi) değerlendirmek için başka yöntemler mevcut olsa da, bir tansiyon aleti ve vasküler Doppler kullanılarak hesaplanan ABI yöntemi birinci basamak bakımında yaygın olarak mevcuttur(36).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

***Retinopati**

Diyabetik retinopati, dünya çapında görme kaybının en büyük nedenlerinden biridir ve 25 ile 74 yaş arasındaki hastalarda görme bozukluğunun başlıca nedenidir(37).

Diyabetik retinopatiden görme kaybı, hastalığın ilerlemesinden kaynaklanır ve makula ödeme (retina kalınlaşması ve makulayı içeren ödem), yeni damarlardan kanama gelişimine, retina dekolmanına veya neovasküler glokoma sekonder olabilir(38).

Diyabetik retinopati gelişen hastaların büyük çoğunluğunun çok geç aşamalara kadar hiçbir semptomu yoktur. Progresyon hızlı olabileceğinden ve tedavi hem semptomların düzelmesi hem de hastalığın ilerleme hızının azaltılması için faydalı olabileceğinden, diyabetli hastaların retina hastalığı gelişimi açısından düzenli olarak taraması önemlidir(34)

Tip 2 diyabetli hastalarda, diyabet tanısı konduktan kısa bir süre sonra bir göz doktoru veya optometrist tarafından ilk kapsamlı muayene yapılması, tip 1 diyabetli

hastalarda ise tanı konulduktan sonraki beş yıl içinde bir göz doktoru veya optometrist tarafından ilk kapsamlı muayene önerilir(39).

Tip 2 diyabet tipik olarak sinsi başlangıçlı bir hastalıktır ve bazı hastalarda hiperglisemi tanısı sırasında zaten retinopati vardır. Buna karşılık, tip 1 diyabetli hastaların diyabetin başlangıcından beş yıldan daha erken spesifik oftalmolojik tedavi gerektiren retinopati geliştirmeleri olağandışıdır(39).

Diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesi için birincil risk faktörleri şunlardır:(40)

- Diyabet süresi
- Glisemik kontrol seviyesi

Ek risk faktörleri şunlardır:(41)

- Hipertansiyon
- Diyabete bağlı nefropati ve nöropati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonların varlığı
- Dislipidemi
- Geçici olarak risk ve ilerlemeyi artıran gebelik

Bu risk faktörleri, özellikle hastalık süresi ve glisemik kontrol düzeyi, popülasyonlarda retinopatinin gelişimini ve şiddetini güçlü bir şekilde tahmin etse de ve bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması retinopatinin önlenmesi için önemli olsa da, belirli bir bireyde retinopatinin gelişimini veya ilerleme hızını tahmin etmek zordur. Örnek olarak, daha düşük HBA1C düzeyleri retinopati gelişimi ve ilerlemesi riskinin azalmasıyla ilişkili olsa da, iyi glisemik kontrol retinopatinin gelişmeyeceğini garanti etmez. Düzenli tarama önemli olmaya devam eder, ancak tarama sıklığı glisemi seviyelerine göre ayarlanabilir(42).

Tablo.4 Oftalmolojik muayene programı

Hasta grubu	Önerilen ilk muayene	Minimum rutin takip
Tip 1 diyabet	Diyabet tanısı konduktan sonraki 5 yıl içinde hasta 10 yaş ve üstüdür.	Yıllık, retinopati varsa* Retinopati kanıtı yoksa her 2 yılda bir
Tip 2 diyabet	Diyabet tanısı zamanında.	Yıllık, retinopati varsa* Retinopati kanıtı yoksa her 2 yılda bir

* Anormal bulgular daha sık takip gerektirir.

Tablo.5 Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması

Hafif NPDR	Mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
Orta NPDR	
Şiddetli NPDR	
PDR	Patolojik preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.

NPDR: nonproliferatif diyabetik retinopati; PDR: proliferatif diyabetik retinopati

1.7. Diyabetik Ayak Sorunları

Ayak sorunları diabetes mellituslu hastalarda önemli bir morbidite nedenidir. Tip 1 veya 2 diyabetli hastalarda yaşam boyu ayak ülseri riski yüzde 34 kadar yüksek olabilir(43).

Deri hasarına neden olan küçük bir travma potansiyel olarak önlenabilir bir başlangıç kabul edilebilir. Birçoğu erken teşhis ve tedavi ile önlenabilir olan ayak amputasyonları, diyabetik ayak ülserlerinin yüzde 20'sine varan oranlarda gerekli olabilir(44). Bu gözlemler, diyabetli hastalarda ayak ülseri riski taşıyanları belirlemek için ayakların sık sık değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Alt ekstremitelerin nöropatik ve vasküler tutulumu için sistematik tarama muayeneleri ve ayakların dikkatli muayenesi, ayak problemlerinden kaynaklanan morbiditeyi önemli ölçüde azaltabilir(45).

Diyabetik ayak için en önemli risk faktörleri şunlardır:(43)

- Önceki ayak ülseri
- Nöropati (koruyucu duyu kaybı)
- Ayak deformitesi
- Damar hastalığı

Diyabetik ayak oluşumunda distal simetrik polinöropati (duysal, motor ve otonom nöropati) ve periferik arter hastalığı ana etken olarak yer alır(22).

Tablo.6 Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması

Diyabetik Ayak Ülserinde Wagner Sınıflaması	
Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Abse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk veya ayağın bütününün gangreni

İlk müdahale:

Diyabetik ayak ile karşılaşıldığında yaranın iyice temizlenmesi, nekrotize olmuş yaranın veya gangrenli bölgenin debridmanın yapılması gerekmektedir(18).

Yaradan alınan derin doku örneği kültüre gönderilmelidir. Yüzeyel alınan örnekler kolonizasyon sebebiyle tercih edilmemektedir. Yüzeysel yaralarda, kültür materyali küretaj veya biyopsi ile alınmalıdır(18).

Labaratuar tetkik olarak: (18)

-Hemogram,biyokimya ve inflamasyonun temel belirteçleri olan sedimentasyon ve crp mutlaka istenmelidir.

-Tüm ülserli hastalarda ülserli ayağa yönelik mutlaka 2 yönlü direkt grafi çekilmelidir.

-Abse ve osteomyeliti değerlendirmek için diyabetik ayağa yönelik bazen mr ihtiyacı olabilir.

-Diyabetik ayak hastalarındaen sık görülen patojenler Gram pozitif koklar (özellikle Staphylococcus aureus), b-hemolitik streptokoklar (özellikle grup B) ve Koagülaz negatif stafilokoklardır.

-Anaeroblar daha az görülmekle birlikte gangren oluşmuş kötü kokulu yaralarda diğer patojenlere eşlik edebileceği unutulmamalıdır .

1.8. Glisemik Hedefler

Geniş çapta kabul gören diyabetik hastalar için hedef değerler tabloda verilmekle birlikte her hasta için hedef değer bireyselleştirilmelidir(18).

Tablo.7 Glisemik Kontrol Hedefleri

	Hedef	Gebelikte
HbA1c	$\leq 7\%$	%6-6.5
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl
1.st PPG	-	<140 mg/dl (tercihen <120 mg/dl)
2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

(APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz)

1.9. Tedavi

1.9.1. Oral Antidiyabetikler

Ülkemizde kullanılan insülin harici antidiyabetik ilaçlar: biguanidler, alfa glukozidaz inhibitörleri, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), insülinmimetikler (inkretin-bazlı ilaçlar), tiazolidindionlar ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler)'dir(18).

*Biguanidler:

Metformin ve fenformin bu grupta yer alan başlıca ilaçlardır. Artan laktik asidoz riski sebebiyle fenformin uzun bir süredir kullanılmamaktadır(18). Yaşam tarzı müdahaleleri ve metformin, neredeyse tüm kılavuzlarda önerilen ilk tedaviyi oluşturur(46).

Metforminin temel avantajları mortalitenin azalması, hipoglisemi riskinin olmaması, kilo kaybını desteklemesi ve lipid konsantrasyonları üzerinde faydalı etkileridir. Metformin özellikle obez, insüline dirençli hastalar için uygundur(47).

Metformin, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi 1'in geçici inhibisyonu yoluyla lipid ve kolesterol biyosentezi üzerine de baskılayıcı etkisi vardır(18).

Metformin kullanımında kontrendike durumlar: Glomerüler filtrasyon hızı <30ml/dk olması, belirgin hipoksik komorbiditeler, şiddetli karaciğer hastalığı ve metabolik asidoz riskini artıran durumlardır. Metformin, çoğunlukla tedavinin başlangıcında olmak üzere sıklıkla gastrointestinal yan etkilere sahiptir. Bu nedenle metformin, başlangıçta düşük dozda (günde iki kez 500 mg) başlanmalıdır(48).

***İnsülin Salgılatıcı İlaçlar (Sülfanilüre ve Glinid grubu):**

Sülfonilüreler ve meglitinidler, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını doğrudan uyarır ve böylece kan şekeri konsantrasyonlarını düşürür. İnsülin sekresyonunu uyararak çalışmaları için sadece beta hücre fonksiyonu olan hastalarda faydalıdır. Olumsuz etkiler kilo alımı ve hipoglisemi içerebilir (49).

Sülfonilüre reseptörü, pankreas beta hücrelerindeki adenosin trifosfata (ATP) duyarlı potasyum kanalının (K-ATP kanalı) bir bileşenidir(50).

K-ATP kanalı, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını düzenler. Sülfonilüre bağlanması bu kanalların inhibisyonuna yol açar, bu da hücrenin dinlenme potansiyelini değiştirerek kalsiyum akışına ve insülin sekresyonunun uyarılmasına yol açar(46).

Net etki, beta hücrelerinin hem glikoz hem de glikoz olmayan sekretagolara (amino asitler gibi) karşı artan tepkisidir ve bu, tüm kan glikoz konsantrasyonlarında daha fazla insülinin salınmasına neden olur. Sülfonilürelerin ayrıca pankreas dışı etkileri olabilir, bunlardan biri dokuların insüline duyarlılığını artırmaktır, ancak bu etkilerin klinik önemi minimaldir(46).

Tablo.8 İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Sülfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar)		Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)
Glipizid	Glimepirid	Repaglinid
Gliklazid		Nateglinid
Glibenklamid		

Tablo.9 İnsülin Salgılatıcı İlaçların Yan Etkileri

İnsülin Salgılatıcı İlaçların Yan Etkileri
Hipoglisemi
Kilo artışı
Alerji
Deri döküntüleri
Alkol flushing
Hepatotoksisite
Hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi)

***Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar:**

Bu grup ajanlar (pioglitazon,rosiglitazon), insülin fonksiyonunu arttırıp dokulardaki glukoz çıkışını artırır,karaciğerdeki glikoz oluşumunu ise düşürürler. Bu etkilerini, hücrese düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-g (peroxisome proliferator-activated receptor-g)’yı aktifleştirerek meydana getirirler. Bu gruptan, ülkemizde sadece pioglitazon yer almaktadır. Hipoglisemi riskinin olmaması,HDL değerini yükseltmesi ve trigliserid değerlerini azaltması gibi pozitif etkileri yer alır(18).

Tiazolidindionlar kilo alımı ile ilişkili görülmüştür .Kilo alımı hem rosiglitazon hem de pioglitazon tedavileri ile ilişkilendirilmiştir.Aynı zamanda tiazolidindion kullanımının artan periferik ödem insidansı ile ilişkisi ortaya koyulmuştur (51).

Kalp yetmezliği, tiazolidindion tedavisinin en önemli kontrendikasyonudur. Birçok meta-analiz ve veri tabanı analizi yayınlanmış ve hem pioglitazon hem de rosiglitazonun diyabet hastalarında kalp yetmezliği insidansını artırdığı sonucuna varmıştır.Bir diğer önemli yan etki ileri yaş erkek ve postmenopozal kadınlarda kırık riskinde artışa ve kemik kitlesinde azalmaya sebep olmaktadır (52).

*** Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar:**

Alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz,miglitol), intestinal a-glukozidazı inhibe ederek karbonhidratların yıkılımını azaltır ve karbonhidratların sindirimini yavaşlatır,emilimini geciktirir. Bu grup ajanlar tokluk kan şekerini düşürmesi, hipoglisemi oluşma ihtimalinin düşük olması , kilo aldırmmaması ve sadece intestinal etki göstermesi gibi avantajlar içermektedir.Alfa glukozidaz ajanlarından, ülkemizde sadece akarboz bulunmaktadır. Akarboz'un kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir(18).

Alfa glukozidaz grubu ilaçların yan etkileri ise:şişkinlik ,hazımsızlık ,diyare, karaciğer enzimlerinde reversible artış ve nadiren demir eksikliği anemisidir.

***Glukagon Benzeri Peptid-1(GLP-1) Reseptör Agonistleri:**

Bu grup ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktifleştirerek pankreas b-hücrelerinin glukozu daha hassas olmasını sağlar, aynı zamanda a-hücrelerinden glukagon salınımını azaltır, mide boşalmasını yavaşlatarak doyumluk hissinin artmasının sağlarlar .Hipoglisemi gelişme ihtimali azdır.Sistolik kan basıncını azaltması ve kilo kaybı oluşturması sebebiyle subkutan uygulanmalarına rağmen tercih edilmektedirler (18).

Eksenatid öğün öncesi sabah ve akşam kullanılırlar. Günde bir kez (liraglutid) veya haftada bir kez kullanılan ajanlar (eksenatid XR, dulaglutid, semaglutid) etki gösterme açısından daha iyidirler ve enjeksiyon uygulaması öğünden bağımsızdır (53).

Özellikle fazla kilolu hastalarda ilk basamak tedaviden sonra kullanılabilirler . GLP-1 agonistleri ile kanıtlanmış aterosklerotik KKH olan ya da yüksek riskli (Yaş ≥ 55 , $>50\%$ koroner, karotis veya alt ekstremitte arter stenozu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği veya kronik böbrek yetersizliği olan) hastalarda güzel sonuçlar elde edilmiş olup ,bu özellikteki hastalarda daha sık tercih edilebilirler (49).

Tablo 10. GLP-1A Grubu İlaçların Yan Etkileri

GLP-1A Grubu İlaçların Yan Etkileri
Bulantı, kusma (genellikle zamanla hafifler)
Diyare
Daha az sıklıkta; konstipasyon, karın ağrısı
Kalp hızında minimal artış
Pankreatit, pankreas malignitesi ve safra taşı oluşumu

***Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri:**

DPP-4 yemek sonrası artış gösteren GLP-1 ve GIP in yıkımını sağlayarak etki gösterir. DPP-4 inhibitörleri ise GLP-1 ve GIP in yıkımını azaltarak serumdaki GLP-1 ve GIP in seviyelerini arttırır, insülin salınımını glikoz seviyesiyle ilişkili olarak artırır, alımıyla birlikte öğün sonrası şeker seviyesini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon salınımını azaltır. DPP4 inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral şekilde kullanılırlar.Genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez)alınırlar; kan şekerini düşürmemesi ve kilo aldurmamaları avantaj sağlayan iki özelliğidir(18).

Tablo 11. DPP-4 inhibitörlerinin yan etkileri

DPP-4 inhibitörlerinin yan etkileri
Üst solunum yolu infeksiyonu benzeri yakınmalar, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı
Eklem ağrıları
Baş ağrısı
Saksagliptin ile kalp yetersizliği nedeni hastaneye yatış riskinde artış
Nadiren pankreatit, Şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi

***Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İnhibitörleri):**

SGLT2-inhibitörleri böbrek proksimal tübüllerde yer alan SGLT2 reseptörlerini inhibe ederek böbrekten glukoz Emilimini azaltır ve idrar yolu ile glukoz itrahını artırır. İnsülin denüzerinden etki göstermezler . Başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı sağlaması, hipoglisemi ihtimalinin düşük olması ve tansiyonu , ürik asit seviyesinin ve böbrek albümin atılımını azaltmasıdır .Diğer antidiyabetiklerden daha pahalıdır. Bu grup ajanlardan canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozinin A1C'yi azaltma fonksiyonları hemen hemen aynıdır. SGLT2-İ'nin kanıtlanmış aterosklerotik KVVH olan ya da yüksek riskli (Yaş ≥ 55 olan, $>50\%$ koroner, karotis veya alt ekstremitte arter stenozu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği veya kr böbrek yetersizliği olan) hastalarda iyi sonuçlar elde edilmiş olup bu özellikteki hastalarda kullanımı artmıştır(18).

Tablo 12.SGLT-2 İnhibitörleri Yan Etkileri

SGLT-2 İnhibitörleri Yan Etkileri
Poliüri
Sıvı kaybı
Hipotansiyon
Öglisemik ketoasidoz
Baş dönmesi
Genitoüriner infeksiyonlar

1.9.2. İnsülin

İnsülin tedavisi; insülin açığını gidermek veya var olan az seviyedeki yetersiz insülinin seviyesini arttırmak için kullanılır. İnsülin replasmanı; tip 1 diyabetlilerde veya insülin rezervi azalmış tip 2 diyabet hastalarda kullanılır.Fizyolojik insülin salınımına benzetmek amacıyla çoğunlukla bazal ve bolus tarzında kullanılır. Tip 1 diyabette insülin yerine koyma tedavisi olarak kullanılırken , tip 2 diyabette sıkıntılı insülin sekresyonu düzeltmek ve glukoz-lipotoksisiteyi ortadan kaldırmak amacıyla kullanılır(18).

İnsülinler göstermiş oldukları etkilere göre kısa/hızlı/çok hızlı etkili, orta etkili ve uzun/çok uzun etkili olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenirler. Kısa/hızlı/çok hızlı etkili insülinle prandiyal, orta/uzun/çok uzun etkili insülinle ise bazal insülin gereksinimi karşılanmaya sağlanır(18).

-Hızlı etkili:Lispro ,Glulisin, aspart, Çok hızlı etkili aspart, Regüler inhaler insülin

-Kısa etkili:Regüler U100

-Orta etkili:Regüler U500, NPH

-Uzun etkili:Glargin U100, Detemir ,Glarjin U300, Degludec

-Karışım: NPH/Reg, NPA/Asp ,NPL/Lis, NPA/As ,Deg/As

Tablo 13.İnsülin Tedavi Komplikasyonları

İnsülin Tedavi Komplikasyonları
Hipoglisemi
Kilo artışı
Masif hepatomegali
Ödem
İmmunojenisite
Lipohipertrofi-atrofi
Kanama, sızma ve ağrı

3. MATERYAL VE METOT

3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Çalışma popülasyonu:

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 1 Temmuz – 30 Eylül 2021 aralığında başvuran Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalar dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- En az 1 yıl süre ile polikliniğimizde takip edilmiş olmak
- >18 yaşında olmak
- Metabolik parametreleri bakılan
- Komplikasyon taraması yapılmış olmak

Hariç tutma kriterleri:

- <18 yaş hastalar
- Gebeler
- Kanser hastaları
- Başka merkezde takipli hastalar
- Psikiyatri hastaları
- Renal replasman tedavisi alanlar
- Karaciğer yetmezliği olanlar
- Psikiyatrik hastalar

Verilerin toplanması:

1 Temmuz 2021 ile 30 Eylül 2021 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran hastalardan ayda 100-150 hasta rastgele seçildi.

Bakılan parametreler:

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine ‘Tip 1 Diyabetes Mellitus’ veya ‘Tip 2 Diyabetes Mellitus’ tanı kodu ile kaydedilen, HbA1c ölçümü yapılan hastaların elektronik dosyalarından, yaş, cinsiyet, diyabet tipi, diyabet süresi, açlık kan şekeri, HbA1c düzeyi, c-peptid düzeyi, lipid profili (trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, non-HDL), kreatinin değeri, ALT değeri, spot idrar protein /kreatinin oranı, kullandığı antidiyabetik ilaçlar, mikrovasküler komplikasyon (nefropati ve retinopati değerlendirildi) ve komorbiditesi (hipertansiyon varlığı) incelenerek kaydedildi.

Analiz yapılırken bazı kavramlar şu şekilde tanımlandı:

1. Dislipidemi: TG >150 ve/veya LDL-C $\geq$ 100 ve/veya düşük HDL-C (erkek <40, kadın <50 mg/dL) olarak tanımlandı.
2. Hedef HbA1c < %7 olarak tanımlandı.
3. Retinopati yapılan göz dibi muayenesinin normal olmaması olarak tanımlandı.
4. Nefropati hastalarda albüminüri ve/veya kreatinin artışı olarak tanımlandı.
5. Metabolik kontrol : HbA1C < %7 , LDL < 100 mg/dL ve hedef HDL değeri (erkekler için >40 mg/dL, kadınlar için >50 mg/dL) olarak tanımlandı.
6. Glisemik kontrol: HbA1c < %7 olarak tanımlandı.

3.2. İstatiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min - max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik veriler Ki-kare ve sürekli veriler ise normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi.

P < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 1 Temmuz – 30 Eylül 2021 aralığında başvuran Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus tanılı 350 hasta dahil edildi. Çalışmaya toplam 350 hasta dahil edildi. Erkek/Kadın: 161/189; Hastaların %54'ü kadındı.

Tablo 14.Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Yüzde
Erkek	161	%46
Kadın	189	%54
Toplam	350	%100

Tablo 15.Hastaların diyabet tipine göre cinsiyet dağılımı

Diyabet Tipi				
Cinsiyet		Tip 1	Tip 2	Toplam
	Erkek	42	119	161
	Kadın	36	153	189
	Toplam	78	272	350

18 ile 91 yaş aralığında değişen hastalarda ortalama yaş 50,1 ve standart sapma 15,7 olarak hesaplandı.310 (%88,6) hasta 65 yaşın altında idi.

Tablo 16.Hastaların yaşa göre kategorik dağılımı

Yaş	Hasta sayısı	Yüzde
<65	310	%88,6
>65	40	%11,4
Toplam	350	%100

Hastaların 78'i Tip 1 (%22,3; ortalama yaş:32±12,8 yıl) ve 272'si Tip 2 (%77,7;ortama yaş:55,2±12,3 yıl)diyabet hastasıydı.

Tablo 17.Hastaların diyabet tipine göre dağılımı

Diyabet tipi	Hasta sayısı	Yüzde
Tip 1 Dm	78	%22,3
Tip 2 Dm	272	%77,7
Toplam	350	%100

Çalışmaya dahil edilen 1 ile 35 yıl arasında dağılım gösteren diyabet süresine sahip hastaların ortalama diyabet süresi 10,1±7,7 ,ortanca değer ise 10 yıl olarak tespit edildi.

Tablo 18.Hastaların diyabet süresine göre kategorik dağılımı

Dm süresi	Hasta sayısı	Yüzde
<5	119	%34
5-10	84	%24
>10	147	%42
Toplam	350	%100

Çalışmamıza dahil edilen hastaların HbA1c yüzdesi 6,1-18,3 arasında olup ortalama HbA1c değeri: 10,9±3 ortanca değer:10,8 olarak bulundu.

Tablo 19.Hastaların HbA1c seviyelerine göre kategorik dağılımı

HbA1c seviyesi	Hasta sayısı	Yüzde
≤7	37	%10,6
7-10	112	%32
≥10	201	%57,4
Toplam	350	%100

Tip 1 diyabet tanılı hastaların ortalama HbA1c si 11,3 tip 2 diyabetli hastaların ortalama HbA1c si 10,8 olarak görüldü.HbA1c için hedef değer <%7 olarak değerlendirilmiş olup çalışmamızdaki 37(%10,6) hastada hedef HbA1C değeri yani glisemik kontrol görüldü.

Tablo 20.Hastaların diyabet tiplerine göre HbA1c ortalamaları

Diyabet tipi	HbA1c ortalama	Standart sapma	Min-max değeri
Tip 1 Dm	11,3	3,2	6,6-18,3
Tip 2 Dm	10,8	2,9	6,1-17,8

LDL değeri 21 ile 260 aralığında seyreden hastaların LDL ortalaması 113,8±42,4 ortanca değeri ise 110 olarak bulundu.Trigliserit değerleri 32 ile 680 aralığında seyreden hastaların ortalama trigliserit değeri:170,8±95,8 ortanca değeri:145,5 olarak tespit edildi. HDL değeri 10 ile 94 arasında seyreden hastaların ortalama HDL değeri:43,7±12,9 ,ortanca değeri:43 olarak bulundu.

LDL için <100 mg/dl, trigliserit için <150 mg/dl ,HDL için ise kadınlarda >50 mg/dl erkeklerde >40 mg/dl hedef değer olarak değerlendirildi.Çalışmamızda LDL değeri hedefte olan 145(%41,4) , trigliserid değeri hedefte olan 192(%54,9) ve HDL

değeri hedefte olan 156(%44,6) kişi tespit edildi.Bu hedef değerlerden biri veya daha fazlasını sağlamayan hastalar dislipidemik hasta olarak nitelendirildi.Tüm popülasyonda 308(%88) hastada dislipidemi gözlemlendi , 42(%12) hastada ise 3 lipit parametresinde birden hedef değere ulaşıldı.

Tüm hastaların 149(%42,6) unda eş zamanlı hipertansiyon tespit edildi.184 (%52,6) hastada yapılmış olan göz dibi muayenesinde retinopati tespit edildi.Hastaların 184(%52,6) ünde proteinüri miktarı 300 mg üstünde saptandı.

Tablo 21.Hastaların retinopati evrelerine göre dağılımı

Retinopati evreleri	Hasta sayısı	Yüzde
Normal	166	%47,4
Hafif NPDR	24	%6,9
Orta NPDR	87	%24,9
Şiddetli NPDR	66	%18,9
PDR	7	%2
Toplam	350	%100

Tablo 22.Hastaların proteinüri miktarına göre dağılımı

Proteinüri miktarı(mg)	Hasta sayısı	Yüzde
30-300(mikroalbüminüri)	196	%56
300-3000	126	%36
>3000	28	%8
Toplam	350	%100

Tablo 23.Hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Tüm popülasyon (n:350)
Cinsiyet(kadın)(%)	189(%54)
Yaş(yıl)	50,1±15,7
DM süresi (yıl)	10,1±7,7
HT, n (%)	149(%42,6)
HbA1c (%)	10,9±3
LDL(mg/dL)	113,8±42,4
LDL hedef , n(%)	145(%41,4)
TG(mg/dL)	170,8±95,8
TG hedef , n(%)	192(%54,9)
HDL(mg/dL)	43,7±12,9
HDL hedef , n(%)	156(%44,6)
Retinopati, n (%)	184(%52,6)
Proteinüri, n (%)	153(%43,7)
Kreatinin (mg/dL)	1±1,3
Üçlü Lipid kontrol(TG,LDL,HDL)	42(%12)
Glisemik kontrol(HbA1c<7)	37(%10,6)
Üçlü Metabolik kontrol (HbA1c+LDL+HDL)	18(%5,1)
Cpeptid(ng/mL)	2,1±2,2
AKŞ(mg/dL)	214,7±84,6
ALT(U/L)	22±15,2
Statin tedavisi,n(%)	66(%18,9)

Yapmış olduğumuz çalışmada Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalar çeşitli parametreler açısından karşılaştırıldı. Tip 1 diyabetli hastalar daha genç gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0,001$).

Tip 1 diyabetli hastaların tip 2 diyabetli hastalara göre HbA1c seviyeleri ortalama olarak daha yüksek gözlemlendi.(Tip 1 Dm ortalama HbA1c:11,3 $\pm$ 3,2 ,ortanca değer 10,8 ,min:6,6 max:18,3 iken; Tip 2 Dm ortalama HbA1c:10,8 $\pm$ 2,9 , ortanca değer:10,7 , min:6,1 max:17,8) fakat istatistiksel olarak fark anlamlı görülmedi($p:0,248$).

Tip 2 diyabetli hastalarda daha yüksek hipertansiyon prevalansı(%48,8 e karşı %20,5)ve daha yüksek dislipidemi prevalansı(%90,9 a karşı%78,3) görüldü. Tip 2 diyabetli hastalaradaki yüksek hipertansiyon prevalansı($p<0,001$) ve yüksek dislipidemi prevalansı($p:0,003$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu .

Tip 2 diyabetli hastalarda daha yüksek trigliserit ortalaması($p:0,01$) ve daha düşük HDL ortalaması($p:0,02$) anlamlı bulundu. Çalışmamızda Tip 2 diyabetli hastalarda ortalama LDL daha yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p:0,410$) .

Tip 2 diyabet hastalarında daha yüksek statin kullanım oranı($p:0,001$) ,daha yüksek cpeptid ortalaması($p:<0,001$) ve daha düşük açlık kan şekeri ortalaması($p:0,01$)gözlemlendi.

Hem LDL hem HDL hem de trigliserit değeri istenen aralıkta olan üçlü lipit profili hedefte hastalar incelendiğinde toplam 42(%12) hastanın lipit profili hedef aralıkta iken 308(%88) hasta hedefte gözlenmedi. Tip 1 dm tanılı 78 hastanın 17(%21,7) si lipit profili hedefte iken 61 (%78,3) i hedefte gözlenmedi.Tip 2 dm tanılı 272 hastanın ise 25 i(%9,1) hedef lipit profilinde gözlenirken 247 (%90,9)hasta hedef dışı gözlemlendi.Diyabet tipi ve hedef lipit profili arasındaki ilişki yapılan testlerde anlamlı görüldü.($p:0,003$)Tip 1 dm tanılı hastalarda 3 lü lipit profili hedefte hasta yüzdesi daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Tablo 24.Diyabet tipine göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Tip 1 DM (n:78,%22,3)	Tip 2 DM (n:272,%77,7)	P değeri
Cinsiyet(kadın)(%)	36(%46,1)	153(%56,2)	0,115
Yaş(yıl)	32±12,8	55,2±12,3	<0,001*
DM süresi (yıl)	9,2±8,2	10,3±7,6	0,191
HT, n (%)	16(%20,5)	133(%48,8)	<0,001*
HbA1c (%)	11,3±3,2	10,8±2,9	0,248
LDL(mg/dL)	109,7±35,6	115±44,1	0,410
TG(mg/dL)	137,2±86,7	180,4±96,3	<0,001*
HDL(mg/dL)	47,5±14,3	42,6±12,2	0,01*
Retinopati, n (%)	26(%33,3)	158(%58)	<0,001*
Proteinüri, n (%)	37(%47,4)	116(%42,6)	0,452
Kreatinin (mg/dL)	1±1,2	0.9±1,3	0,369
Üçlü Lipid kontrol (TG,LDL,HDL)	17(%21,7)	25(%9,1)	0,003*
Glisemik kontrol(HbA1c<7)	7(%8,9)	30(%11)	0,603
Metabolik kontrol (HbA1c+LDL+HDL)	5(%6,4)	13(%4,7)	0,565
Cpeptid(ng/mL)	0.3±0,5	2,6±2,2	<0,001*
AKŞ(mg/dL)	234±82,5	209±84,5	0,01*
ALT(U/L)	21,3±13,8	22,3±15,5	0,471
Statin tedavisi,n(%)	5(%6,4)	61(%22,4)	0,001*

Mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati Tip 2 diyabet tanılı hastalarda daha yüksek oranda bulundu ve bu fark anlamlı kabul edildi.($p<0,001$)Tip 2 diyabet hastaların 158 inde (%58) retinopati saptanırken ,114 ünda (%42) retinopati saptanmadı.Tip 1 Diyabet hastaların 26 sında(%33,3) retinopati saptanırken ,52 sinde (%66,7) retinopati saptanmadı.

Tablo 25.Diyabet tipine göre retinopati dağılımı

Retinopati				
Diyabet Tipi		Yok	Var	Toplam
	Tip 1 Dm	52	26	78
	Tip 2 Dm	114	158	272
	Toplam	166	184	350

Mikrovasküler komplikasyonlardan nefropati oranlarına bakıldığında Tip 1 ve Tip 2 diyabet tanılı hastalarda benzer oranlar görüldü ve çalışmamızda değerler arasındaki fark anlamlı bulunmadı.($p:0,452$)

Tablo 26.Diyabet tipine göre nefropati dağılımı

Nefropati				
Diyabet Tipi		Yok	Var	Toplam
	Tip 1 Dm	41	37	78
	Tip 2 Dm	156	116	272
	Toplam	197	153	350

Bakılan diğer parametreler olan: cinsiyet , diyabet süresi ,kreatinin ve alt değerlerinde diyabet tipleri arasında fark saptanmadı(Tablo 24)

Çalışmamızda glisemik hedef HbA1c<%7 olarak kabul edildi.Tip 1 diyabet hastalarında HbA1c hedefine ulaşma oranı daha düşük(%8,9 a karşı %11) olmasına rağmen bu fark anlamlı kabul edilmedi(p:0,603).

Tablo 27.Diyabet tipine göre glisemik kontrolde olan hasta dağılımı

Glisemik kontrol(HbA1C<%7)				
Diyabet Tipi		Yok	Var	Toplam
	Tip 1 Dm	71	7	78
	Tip 2 Dm	242	30	272
	Toplam	313	37	350

Çalışmamızda 3 lü metabolik hedef yani HbA1C<%7 , LDL<100mg/dL, hedef HDL değeri (erkek>40mg/dL, kadın>50 mg/dL)ni karşılayan hastalar incelendi.TEMD study çalışmasında kullanılan 3lü metabolik hedef parametreleri olan LDL,HbA1c ve hedefte kan basıncı çalışmamızdaki katılımcıların evde kan basıncı ölçümü düzenli ve sağlıklı yapılamadığından çalışmamızda hedefte kan basıncı yerine HDL değeri hedefte olan hastalar dahil edilip incelendi. Çalışmamızdaki 350 hasta içinde üçlü metabolik hedefi sağlayan hasta sayısı 18(%5,1) olarak görüldü. Tip 1 dm tanılı 78 hastanın 5 (%6,4) i üçlü metabolik hedefteyken ,Tip 2 dm tanılı 272 hastanın 13(%4,7) ü üçlü metabolik hedefte gözlemlendi.Benzer üçlü metabolik hedef değerleri gözlenen Tip 1 ve Tip 2 dm tanılı hastalarda bu fark anlamlı kabul edilmedi(p:0,565).

Tablo 28.Diyabet tipine göre üçlü metabolik hedefte olan hasta dağılımı

Üçlü Metabolik Hedef (HbA1C+LDL+HDL)				
Diyabet Tipi		Hedef Dışı	Hedefte	Toplam
	Tip 1 Dm	73	5	78
	Tip 2 Dm	259	13	272
	Toplam	332	18	350

Tablo 29.Cinsiyete göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet		P değeri
	Erkek n:161,%46	Kadın n:189,%54	
Yaş(yıl)	48,5±15,7	51,4±15,6	0,101
<65 yıl, n(%)	147(%91,3)	163(%86,2)	0,138
≥65 yıl, n(%)	14(%8,7)	26(%13,8)	
DM süresi (yıl)	9,4±8,2	10,6±7,3	0,04*
<5 yıl, n(%)	69(%42,8)	50(%26,4)	0,04*
5-10 yıl, n(%)	29(%18)	55(%29,1)	
>10 yıl, n(%)	63(%39,2)	84(%44,5)	
AKŞ (mg/dL)	218±91,8	211±78	0,802
HbA1c (%)	11±3,1	10,8±2,9	0,660
<%7, n(%)	23(%14,2)	15(%7,9)	0.102
≥%7, n(%)	138(%85,8)	174(%92,1)	
Kreatinin (mg/dL)	1±1	0,9±1,6	<0,001*
Trigliserid (mg/dL)	152,3±74,5	186,5±108,5	0,008*
HDL (mg/dL)	41,4±12,4	45,7±12,9	0,001*
LDL (mg/dL)	105,9±34,8	120,6±47	0,005*
HT,n(%)	53(%32,9)	96(%50,7)	0,001*
Cpeptid(ng/mL)	2±2,2	2,2±2,2	0,591
Proteinüri,n(%)	66(%40,9)	87(%46)	0,344
Retinopati,n(%)	77(%47,8)	107(56,6)	0,101
Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.			
Kısaltmalar: DM: Diabetes Mellitus, AKŞ: Açlık Kan şekeri			

Parametreler cinsiyete göre incelenip kadın erkek arasında anlamlı fark olup olmadığına bakıldı.

Kadın diyabet hastalarında hastalık süresi 10 yıl üzeri olanların oranı erkek diyabet hastalarına kıyasla yüksek ($p=0,04$) saptandı. Kadınlarda erkeklere kıyasla ortalama kreatinin düzeyi ($p<0,001$) düşük saptandı.

Ortalama trigliserid düzeyi ($p:0,008$), ortalama HDL düzeyi ($p:0,001$), ortalama LDL düzeyi ($p:0,005$) kadın diyabet hastalarda yüksek saptandı.

Kadınlarda erkeklere kıyasla glisemik kontrolü olan hastaların oranı anlamlı farklılık göstermedi($p=0,102$).Kadın ve erkek hastalarda mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olanların oranı farklılık göstermedi .($p>0,05$)

Kadınlarda erkeklere kıyasla LDL,HDL ve trigliserit hedefte olan hasta oranları anlamlı olarak düşük bulundu.(Tablo 30)

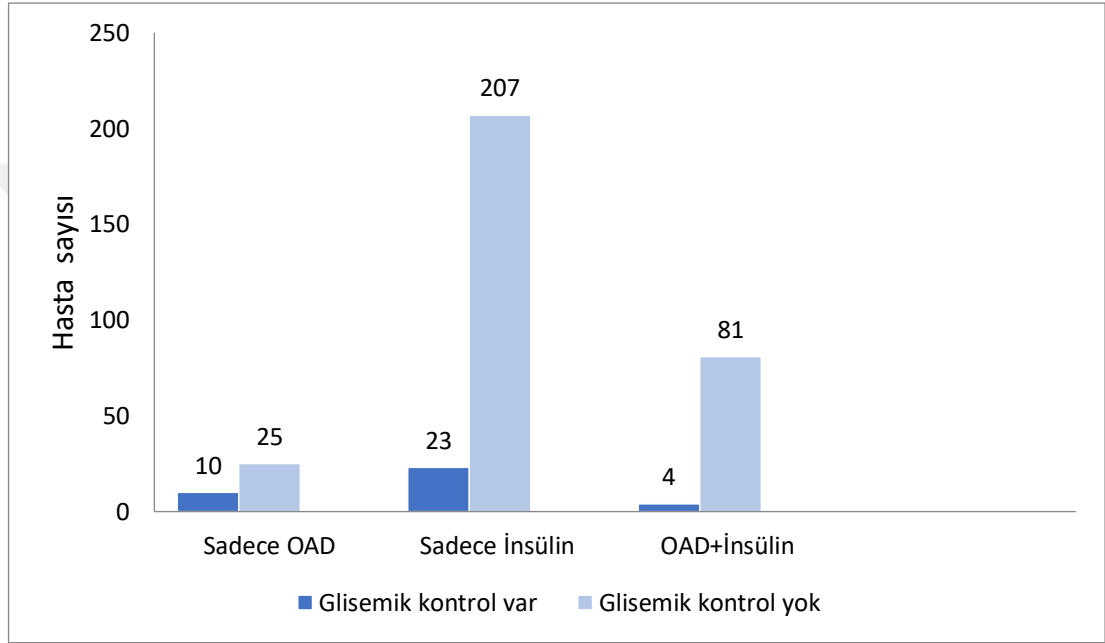
Tablo 30.Cinsiyete göre lipit profilinin dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet		P değeri
	Kadın (n:189)	Erkek (n:161)	
LDL hedef(<100)	68(%35,9)	77(%47,8)	0,02*
TG hedef(<150)	90(%47,6)	102(%63,3)	0,003*
HDL hedef (Kadın>50,Erkek>40)	71(%44)	85(%52,7)	0,004*

Tip 1 ve Tip 2 diyabet tanılı tüm popülasyon HbA1c<7 hedef değerine göre incelendiği zaman hedef HbA1c aralığında olan hastaların açlık kan şekeri ortalaması($149,5\pm55,3$; $p:<0,001$),yaş ortalaması($45,4\pm16,7$; $0,04$),diyabet süresi ortalaması ($4,6\pm5,1$; $p:<0,001$),proteinüri oranı (%21,6 ; $p:0,005$),hipertansiyon oranı(%16,2 ; $p:0,001$),retinopati oranı(18,9 ; $p<0,001$) anlamlı olarak daha düşük gözlemlendi.

Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde hedef HbA1c aralığında olan hastaların LDL hedef değerinde olan hasta oranı(%64,8 ;p:0,002),HDL hedef değerinde olan hasta oranı(%67,5),üçlü metabolik hedefte olan hasta oranı (%48,6 ;p:<0.001) ve statin kullanan hasta oranı (%32,4 ;p:0,02) daha yüksek gözlendi.

Yapmış olduğumuz çalışmada hedef HbA1c değerine sahip hastalar ve olmayanlar arasında cinsiyet ,trigliserit ,cpeptid ve kreatin değerleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.(hepsi için p>0,005)



Şekil 1. Glisemik kontrole göre ilaç kullanım oranlarının dağılımı

Glisemik kontrolü olan hastalarda olmayanlara kıyasla sadece insülin kullananların oranı (%62,1 karşı %66,1; p:0,001) ve OAD+insülin kullananların oranı (%10,9 karşı %20,6; p:0,001) düşük saptandı, sadece OAD kullananların oranı (%27 karşı 7,9; P:0,001) yüksek saptandı(Şekil 1).

Tablo 31.Tip 1 diyabetli hastaların glisemik kontrole göre klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Glisemik Kontrol(HbA1c<7)		P değeri
	Var(n:7,%8,9)	Yok(n:71,%91,1)	
Cinsiyet(kadın)(%)	3(%42,8)	33(%46,4)	0,854
Yaş(yıl)	30,8±11,5	32,1±13	0,986
DM süresi (yıl)	4,8±4,8	9,7±8,4	0,176
HT, n (%)	0	16(%22,5)	0,159
HbA1c (%)	6,8±0,1	11,8±3	<0,001*
LDL(mg/dL)	89,4±36,1	111,7±35,2	0,08
TG(mg/dL)	80,2±35,6	142±88,4	0,01*
HDL(mg/dL)	58,1±11,6	46,4±14,2	0,02*
Retinopati, n (%)	1(%14,2)	25(%35,2)	0,262
Proteinüri, n (%)	3(%42,8)	34(%47,8)	0,799
Kreatinin (mg/dL)	0,7±0,4	1,1±1,3	0,610
Üçlü Lipid kontrol (TG,LDL,HDL)	5(%71,4)	12(%16,9)	0,001*
Dislipidemi,n(%)	2(%28,6)	59(%83,1)	0,001*
Metabolik kontrol (HbA1c+LDL+HDL)	5(%71,4)	0	<0,001*
Cpeptid(ng/mL)	0,5±0,8	0,3±0,5	0,492
AKŞ(mg/dL)	160,7±45,7	241,7±81,9	0,007*
ALT (U/L)	28,1±10,7	20,6±13,9	0,03*
Statin tedavisi,n(%)	1(%14,2)	4(%5,6)	0,373

Glisemik hedeflere ($HbA1c < 7\%$) ulaşan Tip 1 diyabet tanılı hastalar incelendiğinde hedefte olmayan Tip 1 diyabet hastalarına göre cinsiyet, yaş ortalaması , diyabet süresi, hipertansiyon oranı , LDL ortalaması, retinopati oranı , proteinürisi olan hasta oranı , kreatinin ortalaması, c peptid ortalaması ve statin tedavisi alan hasta sayısı arasında yapılan testte anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 31).

Tip 1 diyabetli glisemik hedefe ulaşan hastaların ulaşamayan hastalara göre trigliserit ortalaması daha düşük ($p: 0,01$), HDL ortalaması ise daha yüksek ($p: 0,02$), ve üçlü metabolik kontrol oranları ($HbA1c + LDL + HDL$) daha yüksek ($p < 0,001$) gözlemlendi (Tablo 31).

Glisemik hedeflere ($HbA1c < 7\%$) ulaşan Tip 2 diyabet tanılı hastalar incelendiğinde glisemik hedefte olmayan Tip 2 diyabet hastalarına göre daha düşük yaş ortalaması ($p: 0,01$), daha düşük diyabet süresi ($p: < 0,001$) , daha düşük hipertansiyon prevalansı ($0,001$), daha düşük dislipidemi prevalansı ($p: < 0,001$) , daha düşük retinopati prevalansı ($< 0,001$), daha düşük proteinüri prevalansı ($0,002$), daha yüksek statin tedavisi prevalansı ($0,04$) ve daha yüksek üçlü metabolik kontrol oranları ($HbA1c + LDL + HDL$) ($p < 0,001$) tespit edildi (Tablo 31).

Glisemik hedefte olan Tip 2 diyabet hastaları ile olmayanlar arasında bakılan trigliserit, LDL, HDL, kreatinin, c peptid ve ALT değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (hepsi için $p > 0,05$) (Tablo 32).

Metabolik hedefte olan ($HbA1c$, HDL, LDL istenen aralıkta) Tip 1 diyabet tanılı hastalar hedefte olmayan Tip 1 diyabet hastalarına göre diyabet süresi daha kısa , açlık kan şekeri ortalaması daha düşük, dislipidemi prevalansı daha düşük , LDL ortalamaları daha düşük, trigliserit ortalamaları daha düşük , HDL ortalamaları ise daha yüksek gözlemlendi (hepsi için $p < 0,05$) (Tablo 33).

Metabolik hedefte olan ($HbA1c$, HDL, LDL istenen aralıkta) Tip 2 diyabet tanılı hastalar hedefte olmayan Tip 2 diyabet hastalarına göre kadın sayısı daha az, yaş ortalaması daha düşük, diyabet süresi daha kısa , hipertansiyon oranı daha az , retinopati oranı daha az, proteinüri oranı daha az , dislipidemi prevalansı daha düşük, statin tedavisi alan hasta oranı daha yüksek , trigliserit ortalamaları daha düşük , HDL ortalamaları ise daha yüksek gözlemlendi (hepsi için $p < 0,05$) (Tablo 34).

Tablo 32.Tip 2 diyabetli hastaların glisemik kontrole göre klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Glisemik Kontrol(HbA1c<7)		P değeri
	Var(n:30,%11)	Yok(n:242,%89)	
Cinsiyet(kadın)(%)	12(%40)	141(%58,2)	0,05*
Yaş(yıl)	48,8±16	56±11,5	0,01*
DM süresi (yıl)	4,6±5,2	11±7,6	<0,001*
HT, n (%)	6(%20)	127(%52,4)	0,001*
HbA1c (%)	6,6±0,2	11,3±2,7	<0,001*
LDL(mg/dL)	108,2±39,6	115,9±44,7	0,367
TG(mg/dL)	171,4±101,1	181,5±95,8	0,416
HDL(mg/dL)	47,1±15	42,1±11,8	0,06
Retinopati, n (%)	6(%20)	152(%62,8)	<0,001*
Proteinüri, n (%)	5(%16,6)	111(%45,8)	0,002*
Kreatinin (mg/dL)	0,8±0,4	0,9±1,4	0,641
Üçlü Lipid kontrol (TG,LDL,HDL)	13(%43,3)	12(%4,9)	<0,001*
Dislipidemi,n(%)	17(%56,7)	230(%95,1)	<0,001*
Metabolik kontrol (HbA1c+LDL+HDL)	13(%43,3)	0	<0,001*
Cpeptid(ng/mL)	3,4±3,5	2,5±2	0,115
AKŞ(mg/dL)	146,9±57,7	216,7±84,2	0,01*
ALT (U/L)	26,7±18,1	21,7±15,2	0,07
Statin tedavisi,n(%)	11(%36,6)	50(%20,6)	0,04*

Tablo 33.Tip 1 diyabetli hastaların üçlü metabolik kontrole göre klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Metabolik Kontrol (HbA1C<7+LDL<100+ERKEK HDL>40 ,KADIN HDL>50)		P değeri
	Var(n:5,%6,4)	Yok(n:73,%93,6)	
Cinsiyet(kadın)(%)	2(%40)	34(%46,5)	0,775
Yaş(yıl)	28,6±11,5	32,2±12,9	0,574
DM süresi (yıl)	2,2±1,7	9,7±8,3	0,05*
HT, n (%)	0	16(%21,9)	0,240
HbA1c (%)	6,8±0,1	11,6±3	<0,001*
LDL(mg/dL)	79,4±24,7	111,8±35,4	0,04*
TG(mg/dL)	74,6±30,1	141,5±87,8	0,02*
HDL(mg/dL)	60,8±6	46,6±14,3	0,01*
Retinopati, n (%)	0	26(35,6)	0,102
Proteinüri, n (%)	1(%20)	36(%49,3)	0,204
Kreatinin (mg/dL)	0,6±0,1	1,1±1,3	0,233
Üçlü Lipid kontrol (TG,LDL,HDL)	5(%100)	12(%16,4)	<0,001*
Glisemik kontrol(HbA1c<7)	5(%100)	2(%2,7)	<0,001*
Cpeptid(ng/mL)	0,7±1	0,3±0,5	0,166
AKŞ(mg/dL)	156±26,3	239,82,3	0,009*
ALT (U/L)	32,6±9,1	20,5±13,7	0,01*
Statin tedavisi,n(%)	0	5(%6,8)	0,545

Tablo 34.Tip 2 diyabetli hastaların üçlü metabolik kontrole göre klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Metabolik Kontrol (HbA1C<7+LDL<100+ERKEK HDL>40 ,KADIN HDL>50)		P değeri
	Var(n:13,%4,7)	Yok(n:259,%95,3)	
Cinsiyet(kadın)(%)	3(%23)	150(57,9)	0,01*
Yaş(yıl)	40,8±13,5	56±11,8	<0,001*
DM süresi (yıl)	1,5±0,8	10,7±7,5	<0,001*
HT, n (%)	1(%7,6)	132(%50,9)	0,02*
HbA1c (%)	6,7±0,2	11±2,8	<0,001*
LDL(mg/dL)	98,5±15,9	115,8±44,9	0,124
TG(mg/dL)	109±34,4	184±97	0,002*
HDL(mg/dL)	56,6±10	41,9±11,9	<0,001*
Retinopati, n (%)	0	158(%61)	<0,001*
Proteinüri, n (%)	1(%7,6)	115(%44,4)	0,009*
Kreatinin (mg/dL)	0,6±0,2	0,9±1,4	0,227
Üçlü Lipid kontrol (TG,LDL,HDL)	13(%100)	12(%4,6)	<0,001*
Glisemik kontrol(HbA1c<7)	13(%100)	17(%6,5)	<0,001*
Cpeptid(ng/mL)	2,3±1,1	2,7±2,2	0,908
AKŞ(mg/dL)	172,8±73,5	210,8±84,7	0,06
ALT (U/L)	24,3±15,3	22,2±15,6	0,293
Statin tedavisi,n(%)	7(%53,8)	54(%20,8)	0,005*

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 1 Temmuz – 30 Eylül 2021 aralığında başvuran Tip 1 ve Tip 2 diyabet tanılı hastaların metabolik parametrelerini ,diyabetik komplikasyonlarını, aldıkları tedavi rejimlerini ve kan şekeri regülasyon düzeylerini araştırarak bunların klinik önemini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızda diyabetik hastalarımızın glisemik parametrelerinin kötü durumda olduğunu saptadık. Bu durumu çalışmamızı yapmış olduğumuz dönemin Covid-19 pandemi sürecine denk gelmesi, polikliniğe başvuran kötü glisemik kontrol sebebiyle sonrasında servis yatışı alıp takip edilen zor hastaları da kapsamı ve çalışmamızda diyabet süresi fazla olan hastaların çoğunlukta olması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. SARS-CoV-2'nin pankreas adacık hücreleri ve diyabet seyri üzerindeki olası etki mekanizması henüz net kanıtlanmış olmamakla birlikte SARS-CoV-2 virüsüne yakalanan hastalarda kan şekeri regülasyonun güçleştiği yapılan birçok çalışmada gözlenmiştir.Bunun dışında pandemi döneminin uzaması nedeniyle psikolojik stresin artması, egzersizin kısıtlanması, diyetle uymakta zorluklar nedeniyle hastaların kan şekeri regülasyonu olumsuz şekilde etkilenmiştir. Bu dönemde hastaların aile hekimlerine ve hastanelere başvurmaktan çekinmesi ve kontrollerine gitmemeleri de hastalığın seyrini olumsuz etkilemiştir.

Günümüzde diyabet, obezitenin ve metabolik sendromun hızlı bir artış göstermesiyle birlikte artan sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde yaşam tarzında meydana gelen değişimler sonucunda özellikle Tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Dünyada birçok ülkede yapılan farklı çalışmalar daha önceki çalışmalar ile kıyaslandığında diyabet sıklığının bundan önceki çalışmalara göre katbekat arttığı görülmüştür. Shaw ve ark.'nın 91 ülkeden 133 çalışmayı dahil ederek yapmış oldukları bir meta analizde 2011 den 2030 a kadar olan sürede diyabet sıklığının gelişmekte olan ülkelerde

%57,2, gelişmiş ülkelerde ise %25,4 oranında yükselişe geçeceği öngörülmektedir(54).

Son yıllarda yapılmış Türkiye’de diyabet prevalansını yansıtan en kapsamlı çalışmalardan bir tanesi 1997 – 1998 yıllarında yapılmış ”Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması” (TURDEP – I) dir. Çalışmanın sonucuna göre diyabet sıklığı %7,2 oranında tespit edilmiştir (55) . 2010 yılında aynı çalışma yine bir önceki çalışmayı yapan kişiler tarafından TURDEP – II çalışması ismiyle tekrar yapılmıştır.TURDEP– II ve TURDEP – I çalışmaları karşılaştırıldığında ise diyabet sıklığının %90 oranında bir yükseliş göstererek %13,7 seviyelerine geldiği gözlenmiştir (56).

Tüm dünya ve Türkiye verilerine bakıldığı zaman diyabet prevalansının ciddi artış gösterdiği ve hızlı yükselen bu hastalık sıklığının sonucu olarak hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyon oranlarında önemli bir artış olduğu görülmüştür.

Yapılan International Diabetes Management Parctise Study (IDMPS) çalışmasının sonuçları incelendiğinde Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda %41,5 oranında hastalık ilişkili geç komplikasyon gözlemlenmiştir. Diyabete bağlı geç komplikasyonların sıklığı yönünden inceleme yapıldığında ise komplikasyonu olan Tip 2 diyabet tanılı hastalarının %50,6’sında retinopati, %43,5’inde nöropati, %28,8’inde mikroalbuminüri ve ,%23,1’inde ise koroner hadise ve miyokard infarktüsü saptanmıştır.Tip 2 diyabet hastalarında mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski hastalığın süresi ve hipergliseminin şiddeti ile artış gösterdiği görülmüştür(57).Araştırmamızda da glisemik kontrolde olmayan tip 2 diyabet tanılı hastaların mikrovasküler komplikasyonlardan incelemiş olduğumuz retinopati ve nefropati oranlarının literatürle uyumlu olarak daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Diyabetes mellitusa bu açıdan baktığımız zaman prevalansı hızla artan, ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara neden olabilen önemli bir hastalık olarak görünmektedir. Bundan dolayı günümüzde diyabetin önüne geçilmesi veya etkili bir şekilde kür elde edilebilmesi için dünyada bu konu üzerine birçok araştırma yapılmaktadır.Dünyanın dört bir yanından diyabetin ve buna bağlı gelişen birçok

komplikasyonun içinde bulunduğu son hali belirli popülasyonlar üzerinden yapılan çalışmalar ile ortaya konulmaktadır.

Ülkemizde diyabet ve komplikasyonları üzerine yapılmış yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Çalışmamıza üçüncü basamak özelliğindeki tek sağlık kuruluşundan edinilen 350 hasta dahil edildi. Tüm hastaların HbA1c ortalaması $10,9 \pm 3$, ortalama diyabet süresi $10,1 \pm 7,7$ Tip 1 diyabet tanılı hastaların ortalama HbA1c si $11,3 \pm 3,2$, tip 2 diyabetli hastaların ortalama HbA1c si $10,8 \pm 2,9$ olarak görüldü. Hastaların %10,6 sında HbA1c düzeyinin %7'nin altında; %89,4'ünde ise HbA1c düzeyinin %7 ve üzerinde olduğu saptandı.

Türkiye'de Sönmez ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmayı inceleyecek olursak; 4648 hastanın dahil edildiği analizde ortalama diyabet süresi çalışmamıza benzer şekilde ortalama $10,84 \pm 7,53$ olarak bulunmuş ve ortalama HbA1c düzeyi $7.73 \pm 1,74$ ile bizim çalışmamızın sonuçlarına kıyasla daha düşük saptanmıştır(58).

Ortalama HbA1c düzeyindeki farklılığın hastaların komorbid durumlarındaki ve sosyokültürel durumlarındaki farklılıklardan kaynaklandığını düşünüyoruz. Yine hastaların diyabet farkındalığındaki farklılıkların ve yaşam tarzındaki farklılıkların da etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Diyarbakırda yürütmüş olduğumuz çalışmada TURDEP– II çalışmasının bir sonucu olan Diyarbakır'da diyabet farkındalık oranının çok düşük olmasının etkisiyle glisemik kontrollü hasta sayımızın düşük bulunduğunu düşünüyoruz(52).

Çalışmamızda hastaların %10,6 sında HbA1c seviyesi %7 den daha düşük olarak gözlenmiştir. TURDEP – II çalışmasında bu oran bizim çalışmamızdan farklı olarak hastaların yaklaşık %51,2'sinde %7 ve üzerinde bulunmuştur (56). Sonmez ve ark.'nın yapmış olduğu analizde ise vakaların %59,9'unda HbA1c seviyesi %7'nin üzerinde olarak gözlenmiştir(54). Ülkemizde farklı zamanlarda yapılan analizlerde farklı veriler elde edilmiştir.. Bu durumun bölgesel ve sosyo-kültürel farklılıklardan kaynaklandığını düşünüyoruz. Ülkemizde bölgesel olarak sosyo – kültürel farklılıklar çok değişkendir. Diyabet yaşam tarzı değişikliği ile çok yakından ilişkili olduğundan dolayı bölgesel farklılığın diyabet regülasyonu üzerinde önemli bir değişken olduğunu düşünebiliriz. Bizim hasta popülasyonumuzun daha kötü metabolik profilli

hastalar oldukları görülmektedir. Üçüncü basamakta takip edilen en zor hastaları içermesi kötü metabolik profili açıklayabilir.

Dünya verilerine bakacak olursak; Si ve ark.'nın 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada, Avusturalya'da genel nüfusta HbA1c seviyesi %7 üzerinde olan %43 oranında hasta gözlenmiştir, Yeni Zelanda'da hastaların %73'ünün HbA1c seviyesinin %8'in altında olduğu saptanmış, Amerika Birleşik Devletlerinde 18 – 75 yaş arası alınan hastalarda sadece %30'unun HbA1c seviyesinin %7 nin altında olduğu gözlenmiştir (59).

Çalışmamızda ortalama LDL düzeyi, tüm popülasyonda $113,8 \pm 42,4$ mg/dl saptanmış. Sonmez ve ark.'nın çalışmasında(54) tüm popülasyonda LDL düzeyi $113,92 \pm 36,17$ mg/dl tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama HDL düzeyi $43,7 \pm 12,9$ mg/dl, Sönmez ve ark.'nın çalışmasında(54) ise $46,58 \pm 12,93$ saptanmış. Bizim çalışmamızda ortalama trigliserid düzeyi $170,8 \pm 95,8$; Sönmez ve ark.'nın çalışmasında (54) ise $181,75 \pm 128,47$ mg/dl saptanmıştır. Her iki çalışma arasında düşük düzeylerde farklılıklar olsa da genel olarak anlamlı kabul edilecek düzeyde farklılık saptanmıştır. Bu düşük düzeyde farklılığın her iki çalışma arasında cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından farklılıklar olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda LDL değeri hedef düzeyde (<100 mg/dl) olan hasta oranı %41,4 olarak bulunmuş. Geri kalanında LDL düzeyi hedef düzeyin üzerinde saptanmıştır. Si ve arkadaşlarının (55) hazırladıkları çalışmada Avusturalya'da LDL seviyesinin çalışmadaki kişilerin %82'sinde normal değerlerin üzerinde olduğu saptanmış, Yeni Zelanda'da LDL seviyesi hedef düzeyde olan hasta sayısı %31 – 43 arasında tespit edilmiş ve İngiltere'de yapılan çalışmadaki kişilerin %73'ünde kolesterol seviyeleri istenen değerlerde tespit edilmiştir. IDPMS Türkiye analizlerinde lipid profili hedefte olmayan Tip 2 diyabet hasta oranı %55,8 olarak tespit edilmiştir (60). ADMIRE çalışmasında ise LDL hedef başarı oranı %25 olarak bildirilmiştir(61). TEMD Study çalışmasında ise LDL hedef başarı oranı %37 olarak bildirilmiştir(1). Ülkemizde yaptığımız çalışmamız ile diğer ülkelerde yapılmış çalışmalar arasında saptanan bu farklılığın temel olarak; çalışmalar arasında cinsiyet ve vücut kitle indekslerindeki farklılıktan kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda tüm popülasyonda vakaların yalnızca %5,1 inde üçlü metabolik kontrol dediğimiz hem glisemik(HbA1c) hem de lipit kontrolü(LDL+HDL) sağlandığı saptandı. Sönmez ve arkadaşları çalışmalarına (54) kan basıncı regülasyonunu da dahil ederek, hasta gruplarında glisemik, lipit kontrol ve kan basıncı kontrolünün aynı anda olduğu hasta oranının %10,4 olduğunu saptamışlardır.Çalışma oranları arasındaki farklılık Sönmez ve arkadaşlarının çalışmasındaki kan basıncı parametresi yerine bizim HDL yi parametre olarak kullanmamız olabileceği gibi yine glisemik kontrolde hasta sayımızın düşük olması üçlü metabolik kontroldeki hasta sayımızın da doğru orantılı olarak düşük olmasına yol açmaktadır.Diyabetes mellitusta mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesini geciktirmek veya engellemek için sadece kan şekeri regülasyonu yeterli değildir kan şekeri regülasyonunun yanında hiperlipidemi gibi aterosklerozun patofizyolojisinde büyük rol oynayan metabolik bir parametrenin de normal düzeyde olması gerekmektedir. Bizim çalışmamız ve Sonmez ve arkadaşlarının çalışması (54), ülkemizde diyabet hastalarının hem glisemik hem de metabolik kontrollerinin henüz istenilen düzeyde olmadığını çok net göstermektedir.

Çalışmamızda diyabet hastalarını mikrovasküler komplikasyonlardan olan nefropati açısından inceledik. Bunun için hastalarda hem 24 saatlik idrar veya spot idrarda protein ve kreatinin hem de kanda kreatinin değerlerine baktık.Proteinüri ve/veya kreatinin yüksekliği olan hastaları nefropati gelişmiş olarak değerlendirdik. Çalışmamızda Tip 1 diyabet tanılı hastalarda %47,4 oranında;Tip 2 diyabet tanılı hastalarda ise %42,6 oranında nefropati saptadık.Ülkemizde yapılan Temd Study çalışmasında(1) bu oran Tip 1 diyabet hastalarında %16,6 ;Tip 2 diyabet hastalarında ise 19,6 olarak tespit edilmiş.Aradaki nefropati oranları arasındaki farkın çalışmamızdaki hastaların kötü glisemik ve lipit kontrolü sebebiyle mikrovasküler komplikasyon oranının doğrudan artışına sebep olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızdaki vakaların %42,6'sında eşlik eden hipertansiyon tanısı olduğu saptandı.Diyabet tiplerine göre hipertansiyon oranın incelediğimiz zaman ise Tip 1 diyabet hastalarında %20,5 Tip 2 diyabet hastalarında ise %48,8 oranında eşlik eden hipertansiyon tanısı gözlendi.TEMD study çalışmasında ise Tip 1 diyabette %25,8 Tip 2 diyabette ise %68,2 oranında hipertansiyon eşlik ettiği görülmüştür.Çalışmalardaki Tip 2 diyabet hastalarındaki hipertansiyon oranları

arasındaki farklılığın mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon düzeyindeki farklılıktan kaynaklandığını düşünüyoruz.

Yapmış olduğumuz çalışma Tip 1 ve Tip 2 diyabetli erişkin hastaların demografik ve metabolik özelliklerini temsil etmektedir. Glisemik hedef $HbA1c < 7$; metabolik hedef ise $HbA1c < 7$, $LDL < 100$ ve HDL erkekler için > 40 , kadınlar için > 50 olarak belirlendi. Yapmış olduğumuz çalışmada Tip 1 diyabet hastalarının %8,9 unda glisemik hedefe, %6,4 ünde ise metabolik hedefe ulaşıldı. Tip 2 diyabet hastalarında ise %11 glisemik hedefe ve %4,7 metabolik hedefe ulaşıldı. TEMD Study çalışmasında Tip 1 diyabet hastalarının %15 inde glisemik hedef, %5,5 unda kan basıncı regülasyonunun dahil edildiği metabolik hedefe ulaşılmışken; Tip 2 diyabet hastalarının %40 ında glisemik hedef, %10 unda ise metabolik hedefe ulaşılmıştır(1). Çalışmalar arası bu oran farklılığının bölgesel ve sosyokültürel farklılıklardan kaynaklandığını düşünüyoruz. Aynı zamanda üçlü metabolik hedef parametrelerimizin farklı olmasından kaynaklı da farklılıklar olabileceğini öngörüyoruz.

Çalışmamızın güçlü yönleri Avrupa da yüksek diyabet sıklığına sahip bir ülke olan Türkiye de diyabet bakımını iyileştirmek için üstesinden gelinmesi gereken çok sayıda sorunu ortaya koymak ve aynı zamanda elde ettiğimiz verilerle hastanemizde diyabet hastalığında regülasyon bağlamında nerede olduğumuz, tedavi rejimleri, eşlik eden metabolik problemler, komorbiditeler ve mikro – makrovasküler komplikasyonlar açısından bir değerlendirme sağlamaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise planlamış olduğumuz diyabete eşlik eden hipertansiyon tanısı olan hastalarda kan basıncı regülasyon oranını görmek adına evde kan basıncı ölçümü hasta uyumsuzluğu sebebiyle gerçekleştiremememiz ve çalışmaya bu sebeple dahil edemememiz. En önemli kısıtlılıklarımızdan bir tanesi de diyabet gibi tüm dünyada bir halk sağlığı problemi haline gelmiş, bölgelerin ve ülkelerin yaşam tarzı, sosyo– ekonomik yapılarına göre prevalansı, komplikasyonları farklılık gösteren bir hastalığın çalışmasının tek merkezden yapmış olmamızdır.

Sonuç olarak tüm elde ettiğimiz veriler ortaya koymaktadır ki diyabetik hastalarda glisemik ve metabolik kontrol hedef değerlerini yakalayamayan hasta seviyesi hala çok fazladır. Hastaların yaklaşık yarısında kronik komplikasyon mevcuttur.

Metabolik hedeflere ulaşmak ve komplikasyonları azaltmak için yeni stratejilere ihtiyaç vardır. Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarının diyabet ve komplikasyonlarının yükünü azaltmaya yönelik bize ışık tutmasını ve gelecekte yapacağımız diyabete yönelik çalışmalarda daha yüksek metabolik hedef başarı oranları bildirmeyi umuyoruz.



6. KAYNAKLAR

1. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, et al. Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMD study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Dec;146:138–47.
2. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at Least 4–7 yr Before Clinical Diagnosis. *Diabetes Care*. 1992 Jul 1;15(7):815–9.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979 Jan;59(1):8–13.
4. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and Progression of Renal Disease in Pima Indians with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1996 Nov 28;335(22):1636–42.
5. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving H-H. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1596–605.
6. Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir CJ, Azen SP. Severity of Diabetic Retinopathy and Health-Related Quality of Life. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):649–55.
7. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2013 Feb;30(2):170–8.
8. Harris MI. Impaired Glucose Tolerance in the U. S. Population. *Diabetes Care*. 1989 Jul 1;12(7):464–74.
9. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994 Nov 1;94(5):1714–21.
10. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of Long-term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients Is Associated With Improvement of β -Cell Function. *Diabetes Care*. 2004 Nov 1;27(11):2597–602.
11. McCulloch DK, Palmer JP. The Appropriate Use of B-cell Function Testing in the Preclinical Period of Type 1 Diabetes. *Diabet Med*. 1991 Nov;8(9):800–4.
12. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet*. 2006 Jun;38(6):617–9.
13. Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, Babaya N, Liu E, Miao D, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature*. 2005 May;435(7039):220–3.

14. Krishnamurthy B, Dudek NL, McKenzie MD, Purcell AW, Brooks AG, Gellert S, et al. Responses against islet antigens in NOD mice are prevented by tolerance to proinsulin but not IGRP. *J Clin Invest*. 2006 Dec 1;116(12):3258–65.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jan 1;34(Supplement_1):S62–9.
16. McCulloch DK, Editörleri B, Nathan DM. Diabetes mellitus ve genetik diyabetik sendromların sınıflandırılması. *uptodate*. :31.
17. Inzucchi SE, Lupsa B. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. *uptodate*. :20.
18. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Supplement 1):S73–84.
19. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018 Aug 7;169(3):156.
20. Selvin E. Short-term Variability in Measures of Glycemia and Implications for the Classification of Diabetes. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 23;167(14):1545.
21. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. Schmidt AM, editor. *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1058–70.
22. 20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf. 14.basım. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2020.
23. Philippe J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. *Proc Natl Acad Sci*. 1991 Aug 15;88(16):7224–7.
24. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul 1;32(7):1335–43.
25. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):3124–31.
26. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin North Am*. 2004 Jul;88(4):1063–84.
27. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May 1;98(5):1845–59.
28. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of Acute Insulin-Induced Hypoglycemia in Humans With and Without IDDM: Factor-Analysis Approach. *Diabetes Care*. 1991 Nov 1;14(11):949–57.
29. Schmidt AM. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. :11.

30. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1407–18.
31. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan;47(1):65–71.
32. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal Factors Influencing Blood Pressure Threshold and Choice of Treatment for Hypertension in IDDM. *Diabetes Care*. 1991 Nov 1;14(Supplement_4):13–26.
33. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013 Oct;382(9901):1329–40.
34. Lepore G, Maglio ML, Nosari I, Dodesini AR, Trevisan R. Cost-Effectiveness of Two Screening Programs for Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Nov 1;25(11):2103–4.
35. Khan T, Farooqui F, Niazi K. Critical Review of the Ankle Brachial Index. *Curr Cardiol Rev*. 2008 May 1;4(2):101–6.
36. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2017 Mar 21 [cited 2021 Dec 10];135(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000470>
37. Willis JR, Doan QV, Gleeson M, Haskova Z, Ramulu P, Morse L, et al. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Sep 1;135(9):926.
38. Silva PS, Editörleri B, Nathan DM. Diyabetik retinopati: Patogenezi. uptodate. :18.
39. Malone JJ, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Prevalence and Significance of Retinopathy in Subjects With Type 1 Diabetes of Less Than 5 Years' Duration Screened for the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2001 Mar 1;24(3):522–6.
40. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of Developing Retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial Type 1 Diabetic Patients With Good or Poor Metabolic Control. *Diabetes Care*. 2001 Jul 1;24(7):1275–9.
41. Chung Y-R, Park SW, Choi S-Y, Kim SW, Moon KY, Kim JH, et al. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Dec;16(1):4.

42. The DCCT/EDIC Research Group. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1507–16.
43. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2017 Jun 15;376(24):2367–75.
44. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to Diabetic Limb Amputation: Basis for Prevention. *Diabetes Care*. 1990 May 1;13(5):513–21.
45. Singh N. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):217.
46. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1577–96.
47. Monami M, Colombi C, Balzi D, Dicembrini I, Giannini S, Melani C, et al. Metformin and Cancer Occurrence in Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2011 Jan 1;34(1):129–31.
48. Gross JL. Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011 May 17;154(10):672.
49. Wexler DJ. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde sülfonilüreler ve meglitinidler. uptodate. :23.
50. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Iv JPC, III AEB, Herrera-Sosa H, et al. Cloning of the P Cell High-Affinity Sulfonylurea Receptor: A Regulator of Insulin Secretion. 1995;268:4.
51. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure: A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2003 Dec 9;108(23):2941–8.
52. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *The Lancet*. 2007 Sep;370(9593):1129–36.
53. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102.
54. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4–14.
55. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. *Diabetes Care*. 2002 Sep 1;25(9):1551–6.

56. 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. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb;28(2):169–80.
57. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes.* 2008;26(2):6.
58. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kiyıcı 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 (TEND Obesity Study). *Obes Facts.* 2019;12(2):167–78.
59. Si D, Bailie R, Wang Z, Weeramanthri T. RCEs of diabetes management in five countries for general and indigenous populations: an internet-based review. 2010;19.
60. İlkova H, Damcı T, Karşıdağ K, Çömlekçi A, Ayvaz G. The International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) - Turkey's 5th Wave Results. *Turk J Endocrinol Metab.* 2016 Sep 29;20(3):88–96.
61. Satman I, Imamoglu S, Yilmaz C. A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Oct;98(1):75–82.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Diyarbakır’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Şehit Namık Tümer İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Selahaddin Eyyübi Anadolu Lisesinde 2009 yılında tamamladım. 2010-2013 yılları arasında Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde başlamış olduğum tıp eğitimime 2013-2016 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde devam ettim. Zorunlu hizmetimi yaklaşık 1,5 yıl kadar Diyarbakır Kayapınar Toplum Sağlığı Merkezinde pratisyen hekim olarak tamamladım. Mart 2018’den beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.