



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA HBA1C VE EŞLİK EDEN EK
METABOLİK BOZUKLUKLAR İLE DİYABETİN
KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve UYAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kamile GÜL

KAHRAMANMARAŞ 2018



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA HBA1C VE EŞLİK EDEN EK
METABOLİK BOZUKLUKLAR İLE DİYABETİN
KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve UYAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kamile GÜL

KAHRAMANMARAŞ 2018

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na


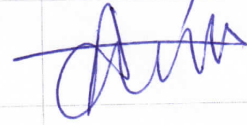
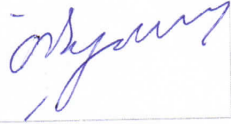
Arş. Gör. Dr. Merve UYAN tarafından hazırlanan “Diyabetik Hastalarda HbA1c ve Eşlik Eden Ek Metabolik Bozukluklar İle Diyabetin Komplikasyonları Arasındaki İlişki” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Kamile GÜL

Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 04/07/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

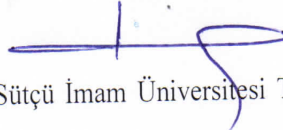
Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:		İmza:
Başkan	Prof.Dr. Kamile GÜL	İç Hastalıkları Anabilim Dalı 
Üye	Doç.Dr. Ayten OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı 
Üye	Prof.Dr.Mesut ÖZKAYA	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 04/07/2018

Prof.Dr.Kamile GÜL
Dekan V.

Dekan



Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Her zaman daha iyi olmamız için çaba gösteren, ilgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, çalışkanlık ve azmini kendime örnek aldığım, tez sürecimde desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam sayın Prof. Dr. Kamile Gül'e,

Hızlı ve çözüm odaklı düşünce yapısına sahip, asistanlık eğitim sürecinde neşesi ile enerji kaynağımız olan saygıdeğer hocam sayın Doç. Dr. Ayten Oğuz'a

Asistanlık eğitimimde emeği olan sayın hocalarım; Doç. Dr. Dilek Tüzün, Doç. Dr. Özkan Güngör, Doç. Dr. Orçun Altunören, Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin, Yrd. Doç. Dr. Murat İspiroğlu, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken, Uzm. Dr. Hasan Göğebakan'a,

Rotasyon sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık dönemim boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz, polikliniğimiz ve yoğun bakım hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca beni her zaman takdir eden, destekleyen, yüreklendiren ve maddi-manevi destekleriyle her zaman yanımda olan çok değerli aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve UYAN

**DİYABETİK HASTALARDA HBA1C, METABOLİK BOZUKLUKLAR İLE
DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Merve Uyan

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Haziran-2018

ÖZET

Amaç: Diyabette kronik vasküler komplikasyonların gelişimi sadece glisemik kontrole bağlı olmayıp eşlik eden metabolik bozukluklara da bağlıdır. Bu nedenle biz bu çalışmada, diyabetik hastalarda glisemik kontrole ek olarak diğer metabolik bozuklukların kronik komplikasyonların gelişimi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 20'si Tip 1 ve 297'si Tip 2 DM olmak üzere toplam 317 hasta dahil edildi (yaş, 54,51±11,69). Prospektif olarak yapılan çalışmada öncelikle tüm hastaların sosyo-demografik özellikleri kaydedildi ve nabız, kan basıncı (KB), boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri yapıldı. Biyokimyasal değerlendirmede, açlık plazma glukozu (APG), kreatinin (kr), lipid profili, hemoglobin A1c (HbA1c) ölçüldü. Ayrıca tüm hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar (göz dibi muayenesi, spot idrarda protein/kreatinin oranı, glomerüler filtrasyon oranı [eGFR] ölçümü, klinik semptom ve fizik muayene bulguları) ve makrovasküler komplikasyonlar (anamnezle) değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama VKİ 32,46±6,79 kg/m² ve HbA1c %8,25±1,86 idi. Hipertansiyon (HT) %49,5, hiperlipidemi (HL) %72,2, obezite %61,8, mikrovasküler komplikasyon %57,4 ve makrovasküler komplikasyon oranı %19,2 olarak saptandı. HbA1c hedefte olanlar %27,4, kan basıncı hedefte olanlar %33,1, LDL hedefte olanlar %26,8 ve üç parametre birlikte hedefte olanlar ise %9,5 olarak saptandı. HbA1c hedefte olanlarda anlamlı düzeyde daha düşük mikrovasküler komplikasyon oranı saptandı (p=0,003) ancak makrovasküler komplikasyon oranı daha düşük olmakla birlikte anlamlı değildi (p>0,05). Ayrıca diyabet süresi HbA1c hedefte olanlarda anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0,001). Ancak obezite, HT ve HL açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonu olanlardaki ek

metabolik bozukluk oranlarına bakıldığında ise, HT sıklığı hem mikrovasküler hemde makrovasküler komplikasyonu olanlarda anlamlı derecede daha yüksekken ($p=0,001$), obezite mikrovasküler komplikasyonu olanlarda ($p=0,019$), HL ise makrovasküler komplikasyonu olanlarda anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,004$). Ayrıca mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında HbA1c seviyesi, diyabet süresi ve VKİ etkili faktörler olarak saptanırken ($p<0,05$), makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında ise yaş, HbA1c seviyesi ve HT etkili faktörler olarak saptandı ($p<0,05$).

Sonuç olarak, çalışmamız diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde glisemik kontrolün yanısıra diyabet süresi ve obezitenin de önemli risk faktörleri olduğunu, makrovasküler komplikasyon gelişim açısından ise hasta yaşı, HT ve HL'nin en önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, hemoglobin A1c, mikrovasküler komplikasyon, makrovasküler komplikasyon

**THE ASSOCIATION BETWEEN HBA1C, METABOLIC DISTURBANCES
AND DIABETIC COMPLICATIONS IN DIABETIC PATIENTS**

(Medical Speciality Thesis)

Dr. Merve Uyan

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Haziran -2018

ABSTRACT

Aim: Development of chronic vascular complications in diabetes is not only depends on glycemic control coexisting metabolic disorders may affect as well. Therefore, in this study, our aim was to evaluate the effect of other metabolic disorders on the development of chronic complications in addition to glycemic control in diabetic patients.

Material and Methods: 20 type 1 diabetic and 297 type 2 diabetic total 317 patients were included to the study (age $54,51 \pm 11,69$). In this prospective study, socio-demographic characteristics of all patients were recorded and pulse, blood pressure (BP), height, weight, body mass index (BMI) were measured as well. In biochemical evaluation, fasting plasma glucose (FPG), creatinine (cr), lipid profile, hemoglobin A1c (HbA1c) were measured. All patients were also evaluated for microvascular complications (eye examination, protein/creatinine ratio in spot urine and glomerular filtration rate (eGFR) measurement, clinical symptom and physical examination findings) and macrovascular complications (with anamnesis).

Findings: The mean BMI of the patients was 32.46 ± 6.79 kg / m² and the HbA1c was $8.25 \pm 1.86\%$. Hypertension (HT) ratio was 49.5%, hyperlipidemia (HL) rate was 72.2%, obesity rate was 61.8%, microvascular complication rate was 57.4% and macrovascular complication rate was 19.2%. HbA1c levels were in target in %27.4 of patients, BP levels were in target in %33.1 of patients, LDL levels were in target in %26.8 of patients, both three parameters were in target in %9.5 of patients Significantly lower microvascular complication rate was found in patients with HbA1c in target patients ($p=0,003$), rate of macrovascular complication was lower as well but this finding was not significant ($p>0,05$). Also, the duration of diabetes was significantly lower in patients with HbA1c in target ($p=0.001$) but there was not any significant difference for obesity, HT and HL ($p>0.05$). When we examined the rates of additional

metabolic disorders with microvascular and macrovascular complications, HT was found to be significantly higher in patients with both microvascular and macrovascular complications ($p=0.001$), obesity with microvascular complications ($p=0.019$) and HL was significantly higher in patients with macrovascular complications ($p=0.004$). In addition, HbA1c level, duration of diabetes and BMI were found to be effective factors in the occurrence of microvascular complications ($p<0.05$).

In conclusion: We found that glycemic control as well as duration of diabetes and obesity were important risk factors in the development of the microvascular complications, in terms of development of macrovascular complications, patient age, HT and HL were the most important risk factors.

Key words: Diabetes mellitus, hemoglobin A1c, microvascular complication, macrovascular complication

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanımı:	3
2.1.2. Epidemiyoloji:	3
2.1.3. Diyabetes mellitus'un sınıflaması.....	4
2.1.4. Tip 2 Diyabetes mellitus patogenezi.....	5
2.1.5. Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	5
2.1.6. Glikolize hemoglobin.....	5
2.1.7. Diyabetin kronik komplikasyonları	7
2.1.7.1. Makrovasküler komplikasyonlar	7
2.1.7.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar	7
2.1.7.1.2. Serebrovasküler hastalıklar	8
2.1.7.1.3. Periferik vasküler hastalıklar	8
2.1.7.2. Mikrovasküler komplikasyonlar	8
2.1.7.2.1. Diabetik retinopati.....	8
2.1.7.2.2. Diyabetik böbrek hastalığı.....	9
2.1.7.2.3. Diyabetik nöropati.....	10
2.2. Diyabet Ve Eşlik Eden Ek Metabolik Bozukluklar	11
2.2.1. Diyabet ve dislipidemi	11
2.2.2. Diyabet ve hipertansiyon.....	11
2.2.3. Diyabet ve obezite.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar	14
3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri	15
3.3. Laboratuvar Analiz	15
3.4. İstatistik Analiz.....	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. Demografik Özellikler, Temel Laboratuvar Verileri, Eşlik Eden Hastalıklar ve Tedavi Hedef Oranları:	17
4.2. HbA1c Subgruplarına Göre Sosyodemografik Veriler ve Diyabet Komplikasyon Oranlarının Karşılaştırılması	20
4.3. HbA1c Hedefte Olan ve Olmayan Hastaların Sosyodemografik Verileri ve Diyabet Komplikasyon Oranlarının Karşılaştırılması	23

4.4. HbA1c, Kan Basıncı ve LDL Hedefte Olan ve Olmayan Hastaların Sosyodemografik Verileri ve Diyabet Komplikasyon Oranlarının Kaşılaştırılması	26
4.5. Obezite, hipertansiyon ve/veya hiperlipidemi ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki.....	29
4.6. Mikrovasküler Komplikasyonların Gelişmesinde Etkili Faktörler.....	29
4.7. Makrovasküler Komplikasyonların Gelişmesinde Etkili Faktörler	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	33
6. KAYNAKLAR	42
EKLER	55



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması	4
Tablo 2. Diyabetes mellitus tanı kriterleri	5
Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri.....	18
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların ortalama kan basıncı, vücut kitle indeksi ve temel laboratuvar verileri.....	19
Tablo 5. Çalışmaya alınan tüm hastaların komorbidite ve tedavi hedef oranları.....	19
Tablo 6. HbA1c subgruplarının hasta özelliklerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 7. HbA1C hedefte olan ve olmayanların hasta özelliklerinin karşılaştırılması....	25
Tablo 8. HbA1c, kan basıncı ve LDL kolesterolü hedefte olan ve olmayanların hasta özelliklerinin karşılaştırılması	28
Tablo 9. Obezite, hipertansiyon ve/veya hiperlipidemi ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki.....	29
Tablo 10. Mikrovasküler komplikasyonlara etki eden faktörler	31
Tablo 11. Makrovasküler komplikasyonlara etki eden faktörler	32

KISALTMALAR DİZİNİ

ABC	: HbA1c, kan basıncı ve LDL-cholesterol
ACCORD	: Diyabette kardiyovasküler riskin kontrol edilmesi eylemi
ADA	: Amerikan diyabet cemiyeti
ADVANCE	: Diyabet ve damar hastalıklarında girişim: Preterax ve diamicron MR kontrollü değerlendirmesi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AntiHT	: Antihipertansif
APG	: Açlık plazma glukozu
ASA	: Asetilsalisilik asit
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
Bİ	: Bazal insülin
CI	: Güven aralığı
DCCT	: Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışmasında
DM	: Diyabetes mellitus
DN	: Diyabetik nöropati
DR	: Diyabetik retinopati
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
FIELD	: Fenofibrat müdahale ve olay düşürme çalışması
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
GLUT-4	: Glukoz transporter tip 4
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HPS	: Kalp koruma çalışması
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası diyabet federasyonu
KB	: Kan basıncı
KC	: Karaciğer

KVH	: Kardiyovasküler hastalık
Kr	: Kreatinin
KŞT	: Kan şekeri takibi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
NICE	: Ulusal sağlık ve klinik mükemmellik enstitüsü
OAD	: Oral antidiyabetik
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OR	: Odds ratio
PAH	: Periferik arter hastalığı
PROCAM	: Prospektif kardiyovasküler munster
sd-LDL	: Küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein
TEMĐ	: Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği
TG	: Trigliserit
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör - α
TURDEP	: Türkiye diyabet epidemiyoloji çalışması
UKPDS	: Birleşik krallık prospektif diyabet çalışması
VADT	: Gaziler diyabet çalışması
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluklar sonucu oluşan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (1) ve dünyanın en büyük halk sağlığı sorunlarından biridir (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2015 yılında 415 milyon insana (% 8,8) diyabet teşhisi konduğunu ve bu sayının 2040 yılına kadar 642 milyona çıkacağını tahmin edildiğini bildirmiştir (2). Diyabetli hastalar, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan uzun vadeli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesi için yüksek risk taşırlar (3,4). Bu tür komplikasyonlar için en güçlü risk faktörleri glisemik kontrol ve diyabet süresidir (5). Bununla birlikte, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) ve sigara içilmesi gibi diğer değiştirilebilir risk faktörleri ve diyabetin başlangıç yaşı ve genetik faktörler de dahil olmak üzere değiştirilemeyen risk faktörlerinin hepsi rol oynayabilir (6).

Diyabet hastalarında HbA1c seviyesi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişimi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (7). Ayrıca birçok prospektif ve geniş kapsamlı çalışma sıkı glisemik kontrol ile retinopati, nefropati ve nöropatiyi içeren mikrovasküler komplikasyon riskinde azalma olduğunu göstermiştir (4,8). Ancak karşıt görüşler olmakla birlikte genel olarak, büyük randomize kontrollü çalışmalarda sıkı glisemik kontrolün makrovasküler sonuçlara önemli bir klinik etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (9,10). Kötü glisemik kontrolün göstergesi olan yüksek HbA1c düzeyinin makrovasküler komplikasyonlarla değil mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (11,12). Ayrıca HbA1c seviyesinin düşürülmesi ile de makrovasküler komplikasyonlara kıyasla mikrovasküler komplikasyonlarda daha fazla risk azalması tespit edilmiştir (9). Tip 2 DM'li hastalarda yapılan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet çalışmasında (UKPDS) da makrovasküler komplikasyonların önlenmesi için hiperglisemiyi kontrol altına almanın anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (10). Diyabet hastalarında glisemik kontrolün yanı sıra yeterli kan basıncı, lipid ve kilo kontrolü sağlanması da mikrovasküler hastalık, strok ve diyabete bağlı ölüm riskini azaltmaktadır (13,14,15). Ayrıca yeterli beslenme, düzenli fiziksel aktivite, uygun ilaç kullanımı, ayak bakımı, düzenli olarak kan şekeri düzeylerini izlenmesi ve sağlıklı bir yaşam tarzını sürdürme gibi bir dizi aktiviteyi içeren diyabet öz-yönetiminin de, diyabetik hastalarda komplikasyonları azaltabileceği gösterilmiştir (16).

Kronik vasküler komplikasyonlar diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğundan sorumludur. Diyabetik hastalarda komplikasyon gelişme riski sadece glisemi

kontrolüne bağlı olmayıp HT, HL ve obezite gibi eşlik eden diğer metabolik bozukluklara da bağlıdır. Bu nedenle biz bu çalışmada, diyabet hastalarında glisemik kontrol, HT, HL, obezite ve diyabet öz-yonetimi gibi faktörlerin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı:

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımında ve/veya etkisinde tam veya kısmi yetersizlik nedeni ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozuklukların olduğu, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik metabolik bir hastalıktır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji:

Son iki dekatta dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. Diyabet prevalansındaki artış, nüfusta artma hızı ve ortalama yaşam süresinde uzama olması nedeni ile yaşlılığın artmasına ve kentleşmeye bağlı yaşam tarzında değişiklik neticesinde gelişen obezite ve fiziksel aktivitede düşüş olmasına bağlanmaktadır (17,18).

Türkiye’de diyabet prevalansının araştırıldığı en geniş çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) 'dir. 1997-1998 yıllarında 20 yaş üstü 24.788 kişiyi içeren, Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)'in sonuçlarında, ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 saptanmıştır (19). Bu çalışmanın devamı olan 2010 yılında 26.499 kişiyle yapılan TURDEP-II'nin sonuçlarına göre ise ülkemizdeki DM sıklığı %13,7 ye ulaşmıştır (20). 1998 yılında yapılmış olan TURDEP-I'e göre, TURDEP-II çalışmasında Türkiye’de 12 yıl içerisinde diyabet sıklığında %90, obezitede ise %44 artış saptanmıştır. Bu sonuçlar gösteriyor ki, obezite ve diyabet Türkiye’de en önemli toplum sağlığı sorunlarının başında yer alır (19).

2.1.3. Diyabetes mellitus'un sınıflaması

Tablo 1. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması (TEMĐ 2018 DM) (21)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır) A. İmmun aracılıklı B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">● 20. Kromozom , HNF-4a (MODY1)● 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)● 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)● 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)● 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)● 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)● 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)● 9. Kromozom, CEL (MODY8)● 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)● 11. Kromozom, INS (MODY10)● 8. Kromozom, BLK (MODY11)● Mitokondriyal DNA● 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)● Diğerleri
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">● Leprechaunizm● Lipoatrofik diyabet● Rabson-Mendenhall sendromu● Tip A insülin direnci● Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <ul style="list-style-type: none">● Fibrokalkülöz pankreatopati● Hemokromatoz● Kistik fibroz● Neoplazi● Pankreatit● Travma/pankreatektomi● Diğerleri
D. Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">● Akromegali● Aldosteronoma● Cushing sendromu● Feokromositoma● Glukagonoma● Hipertiroidi● Somatostatinoma● Diğerleri

2.1.4. Tip 2 Diyabetes mellitus patogenezi

Tip 2 diyabetin patogenezinden, beta hücresinde gelişen fonksiyonel bozukluk, insülin direnci ve sekresyonunda azalma, karaciğerde (KC) glukoz salınımında artış ile ortaya çıkan metabolik bozukluklar sorumludur (22).

Tip 2 DM gelişimi ailede diyabet hikayesi ile yakından ilişkilidir. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden anlamlı derecede yüksek bulunması genetik faktörlerin ilişkisini ortaya koyar (23).

2.1.5. Diyabetes mellitus tanı kriterleri

Diyabet için Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2016 kılavuzunda belirtilen tanı kriterleri Tablo-2' de görülmektedir (24,25.).

Tablo 2. Diyabetes mellitus tanı kriterleri

Açlık Plazma Glukozu ≥ 126 mg/dl (Açlık olarak en az 8 saatlik kalorisiz süre olarak tanımlanmaktadır)
OGTT'de 2. saat plazma glukoz ≥ 200 mg/dl (Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 75 gr anhidroz glukozun suda çözünmesi sonrası yapılan yükleme testi olarak tanımlanır)
HbA1c \geq % 6,5
Klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemi krizi sonrası rastgele plazma glukoz ≥ 200 mg/dl bulunması

OGTT, oral glukoz tolerans testi; DSÖ, dünya sağlık örgütü

2.1.6. Glikolize hemoglobin (A1C)

Hemoglobin A1c hemoglobinin non-enzimatik glikozillenmeye uğraması sonucu ortaya çıkan son üründür (26). HbA1c oranı, diyabetli hastalardaki son 8-12 haftalık kan glukoz düzeyini yansıtmaları nedeni ile glisemik kontrolün takibinde önemli bir parametredir. Ayrıca yeni diyabet tanısı almış hastalarda tedavi kararını vermede ve diyabet komplikasyonlarının gelişme veya ilerleme riskini değerlendirmede önemli bir belirteçdir (27).

Eritrosit hücreleri glukozu serbest geçirgen olduğu için HbA1c'nin oluşma hızı eritrosit hücrelerinin dolaşımında yer aldığı süre içerisinde ortamda var olan glukoz konsantrasyonuna ve glukoz ile temas süresine bağlıdır (28). Eritrosit hücrelerinin

yaşama süreleri ortalama 2-3 ay olduğuna göre HbA1c 2-3 aylık ortalama glukoz seviyesini ortaya koyar (29). Fakat HbA1c seviyesinin daha çok son haftalara ait glukoz seviyesini yansıttığı bilinmelidir. HbA1c seviyesinin %50'lik kısmını son 1 ay içerisindeki glukoz seviyeleri oluşturur iken 30-60. günler %25'lik, 60- 120. günler ise %25'lik kısmını oluşturur (30).

Eritrosit hücrelerindeki yaşama süresini azaltan tüm nedenlerde ölçüm metoduna bağımlı olmaksızın HbA1c seviyelerinde azalma görülür. Hemolitik anemiye sahip ve/veya son zamanlarda ciddi kan kaybı yaşayan kişilerde genç eritrosit hücrelerinde üretimin artmış olması sebebi ile HbA1c seviyesi yanlış olarak düşük saptanır (31). Diğer bir hata sebebi, böbrek yetmezliği olan diyabetlik hastalarda kan üre seviyesinin hemoglobin ile bağlanması sonucu oluşan karbamilenmiş hemoglobin veya yüksek dozda aspirin kullanan kişilerde oluşan asetillenmiş hemoglobindir. Demir eksikliği anemisi ise yaşlı eritrosit hücre oranının artışı ile HbA1c seviyelerinde yükselmeye sebep olabilir. HbA1c seviyesi bu bahsedilen kişilerde de glukoz monitörizasyon takibinde kullanılabilir fakat HbA1c seviyeleri daha çok hastanın önceki HbA1c seviyeleri ile kıyaslanarak değerlendirilmelidir (32).

Yoğun glisemik kontrolün tip 2 diyabeti olan kişilerde artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltıp azaltmama konusundaki belirsizlik nedeniyle, son on yılda sıkı ve standart glisemik kontrolün KVH sonuçları üzerindeki etkilerini göreceli olarak karşılaştırmak için birkaç büyük uzun süreli çalışma başlatılmıştır. Sıkı glisemik kontrol ve etkin HbA1c düşüşü ile makrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiye bakılacak olursa Diyabette Kardiyovasküler Riskin Kontrol Edilmesi Eylemi (ACCORD) çalışmasında total kardiyovasküler olayda %10 azalmaya rağmen total mortalitede %22 artış kardiyovasküler ölümden %35 artış saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada intensif tedavi ile bir ve daha sık ciddi hipoglisemi yaşayanlarda mortalite %3,1 iken hipoglisemi yaşamayanlarda mortalite %1,2 saptandı (33). Buna karşın Diyabet ve Damar Hastalıklarında Girişim: Preterax ve Diamicon MR Kontrollü Değerlendirmesi (ADVANCE) çalışmasında total mortalitede %7 ve kardiyovasküler ölümden ise %12 azalma saptanmıştır (34). Bir diğer çalışma olan Gaziler Diyabet çalışmasında (VADT) çalışmasında ise total mortalitede %13 kardiyovasküler ölümden ise %26 azalma saptanmıştır (35).

2.1.7 Diyabetin kronik komplikasyonları

Diyabette kronik hiperglisemi çeşitli organların uzun dönemli hasarı, disfonksiyonu ve/veya yetersizliğine yol açabilmektedir. Bütün diyabetik hastalarda komplikasyon gelişmemekle birlikte diyabetik hastaların neredeyse beste birinde iki veya daha fazla komplikasyon gelişmektedir (36). Diyabetin kronik komplikasyonları vasküler ve non-vasküler komplikasyonlar şeklinde ayrılır. Vasküler komplikasyonlar ise makrovasküler (kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı [PAH]) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) şeklinde ayrılır. Non-vasküler komplikasyonlar ise gastroparezi, deri değişiklikleri, seksüel disfonksiyon, üropati gibi problemleri içermektedir.

Glisemik kontrolü hedeflenen seviyede olan hastalarda diyabete bağlı ortaya çıkan komplikasyonların önlenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. UKPDS, tip 2 diyabet tanılı 5100' den fazla hastada sağlanan sıkı glisemik kontrolün mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesindeki katkısını ortaya koymak için yapılmış olan bir çalışmadır ve %0,9 daha düşük HbA1c seviyesi ortaya koyan sıkı glisemik kontrol ile komplikasyon risklerinde düşüş olduğunu göstermiştir (10).

2.1.7.1. Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda KVH morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleri arasında yer alır. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalık riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir (21). Tip 2 DM'li hastaların mortalite sebebinin %80'ini KVH oluşturur ve bunların da % 60'ı koroner kalp hastalığındandır.

Makrovasküler değişikliklerin başlangıcında ateroskleroz yer alır. Ateroskleroz tüm toplumlarda bazı risk faktörlerinin de katkısıyla yaş ile artış gösteren bir problemdir. Fakat DM'li hastalarda hipergliseminin yanı sıra eşlik eden HL, obezite ve HT nedeni ile daha sık görülmekte ve daha hızlı progresyon sergilemektedir (37).

2.1.7.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabetes mellitus KVH gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır (38). Diyabetik hastalarda meydana gelen endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz KVH oluşmasında anahtar rol oynamaktadır. KVH olmayan diyabetik hastalarda kardiyovasküler olay ortaya çıkma riski, öncesinde kardiyovasküler olay geçirmiş ancak diyabeti bulunmayan hastalardakine benzer seviyelerdedir (39) ve diyabetin KVH riskine eşdeğer olarak kabul edilmesini açıklamaktadır.

Diyabetli bir hastada koroner arter hastalığına bağlı olarak en sık ortaya çıkan bulgu anjina pektoristir. Bununla beraber diyabetik hastalarda bulgu olmaksızın koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gelişme riski; diyabeti olmayan kişilere göre çok daha yüksek seviyededir (40). Bunun sebebi kardiyak otonomik disfonksiyona bağlı iskemiye karşı ağrı yanıtının bozulmasıdır.

2.1.7.1.2. Serebrovasküler hastalıklar

Diyabetlilerde iskemik inme riski %1,8-3 oranında artmaktadır. Bu da diyabetin serebrovasküler hastalık gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (41). İskemik inme riskindeki artış diyabetli hastalarda görülen yüksek HT prevalansı ile da ilişkilidir (42).

Framingham çalışmasında, diyabeti olanlarda olmayanlar ile kıyaslandığında aterosklerotik strok oranı erkeklerde 2,5, kadınlarda ise 3,6 kat ile daha yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur (43).

2.1.7.1.3. Periferik vasküler hastalıklar

Periferik arter hastalığı diyabet hastalarında yaygın görülen bir komplikasyondur. Framingham çalışması PAH olan semptomatik hastaların %20' sinde diyabet olduğunu ortaya koymuştur. Semptomatik olmayan PAH'na sahip hastalar da ilave edildiğinde bu oran çok daha fazladır. Diyabet ve sigara birlikteliği PAH için daha da yüksek risk oluşumuna neden olmaktadır. Diyabetlilerde periferik arter hastalığı klinikte en sık diyabetik ayak olarak karşımıza çıkar (44). PAH özellikle diyabetik hastalarda alt ekstremitte amputasyonu için önemli risk faktörüdür.

2.1.7.2. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.1.7.2.1. Diabetik retinopati

Diyabetin en önemli komplikasyonları arasında yer alan diyabetik retinopati (DR), tüm dünyada önlenemez ve / veya tedavi edilebilir en önemli körlük sebeplerinden biridir (45). Genel popülasyona göre körlük gelişme riski 25 kat daha yüksektir. DSÖ verilerine göre dünya genelindeki tüm körlüklerin %4,8'ini DR oluşturmaktadır. DR prevalansı tip 1 DM'li hastalarda %77 iken, tip 2 DM'li hastalarda ise % 25 oranındadır (46).

Diyabetik retinopati, özellikle mikrovasküler yapıda hiperglisemiye bağlı gelişen bir mikroanjyopati olarak tanımlanır. Diyabet kapiller duvarda endotel hücre

hasarına neden olur. Eritrosit ve trombosit agregasyonundaki artış damar tıkanıklığına yardımcı olur. Böylece gelişen kapiller ve arteriyolar oklüzyon retina hipoksisine bu da retinadan anjiojenik faktörlerin salınımına yol açar, bu faktörler gözün çeşitli bölgelerinde (retina, optik disk, iris, ön kamara açısı) yeni damarların oluşmasına neden olur. Bu damarlar kolay kanayan anormal damarlardır. Sonuçta mikroanevrizmalar ve kan-retina bariyerindeki bozulma nedeni ile retina-maküla ödemi gelişmektedir. (47).

Diyabetik retinopati; nonproliferatif ve proliferatif retinopati olmak üzere iki evreye ayrılmaktadır. Nonproliferatif retinopatide klinik bulgular mikroanevrizma, retina içi kanama, maküla ödemi, yumuşak ve sert eksüdasyonlar, retina kapillerleri ve venüllerinde genişlemeler ile kapillerlerin tıkanmasına bağlı lokal iskemik değişikliklerdir. Proliferatif retinopatide ise neovaskülarizasyon, retina dekolmanı ve vitreus içi kanama görülebilmektedir (48).

Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra başlayarak 15 yaşından itibaren yılda bir, tip 2 diyabetlilerde retinopati taraması tanıda başlatılmalı ve yılda bir kontrol yapılmalıdır (21).

2.1.7.2.2. Diyabetik böbrek hastalığı

Diyabet, tüm dünyada kronik böbrek yetmezliklerinin en önemli sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. (49). Son dönem böbrek yetmezliği için tedaviye başlanılan insanların %20-40'ında böbrek hastalığına neden diyabetik nefropatidir (50).

Albuminüri ölçümü için sabah ilk (veya spot) idrarda albumin/kreatinin oranı tercih edilmelidir. Son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2'si normalden yüksek ise anlamlı kabul edilmektedir. Güncel tanımlamada mikroalbuminüri tanımlaması kalkmış ve yerine günlük idrarda albumin atılımı <30 mg/gr ise normal ve hafif artmış, 30-299 mg/gr ise orta dereceli artış, >300 mg/gr ise ciddi artış olarak isimlendirilmektedir (51). Orta dereceli artmış albuminürinin önemi klinik nefropati ortaya çıkmadan önce saptanan bulgu olup tanısı erken konulursa tedaviler ile klinik nefropati gelişmesinin geciktirilebilir olmasıdır. Ayrıca, hafif artmış albuminüri diyabetik hastalarda, özellikle kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak artmış mortalite riski vardır (52).

Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır (21).

2.1.7.2.3. Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati, nörolojik sistemin somatik ve otonom bileşenlerini etkileyen son derece karmaşık patofizyolojiye sahip heterojen bir hastalık grubudur. Diyabetik periferik nöropati diyabetes mellitusun en sık görülen kronik komplikasyonudur ve insanların yaklaşık % 50'sini etkileyen yaşam kalitesinde azalma, morbidite ve mortalitenin önemli sebebidir (53). Yanma, karıncalanma (iğne batar tarzda ya da uyuşma) gibi ağrılı semptomlar, diyabetik periferik nöropatisi olan hastaların yaklaşık üçte birinde ve tüm diyabetik hastaların yaklaşık % 20'sinde mevcuttur (54). Üst ve alt ekstremitelerde tipik "eldiven ve çorap" dağılım modeline uyan sensöryel tip nöropatiye yol açar.

Diyabetik nöropati (DN) periferik duyu ve motor sinirleri yanında otonom sinir sistemini de etkilemektedir. Vücuttaki tüm sistemlerin otonom nöropatiden etkilenme riski olmakla birlikte kliniğe en fazla yansıyan sorunlar kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumları ile ilgilidir. Kardiyovasküler otonom nöropati kliniğe egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi olarak yansır. Ayrıca diyabetli hastaların % 20-35'ini gelişen sessiz koroner arter hastalığının etkilediği gösterilmiştir (55).

Diyabetik nöropati tanısı için öykü ve fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmesinin yanısıra; morfolojik, ve elektrofizyolojik incelemeler, kantitatif sensöryel testlerin yapılması büyük önem taşır. Hastada klinik yakınma, muayene bulgusu, elektrofizyolojik inceleme ve kantitatif duyu testlerinden en az ikisi mevcutsa nöropati var denebilir (56). DN tanısı koymak için bahsedilen klinik, anket ve fizik muayenelerin birleşiminden oluşan çeşitli testler bulunmaktadır. Bunlardan birkaçı LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), PAIN DETECT, VAS (Visual Analogue Scale), Michigan Nöropati Tarama Sorgusu (Michigan Neuropathy Screening Instrument), DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) 'tür (57).

Nöropati taramasına tip 1 diyabetli hastalarda tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında başlanmalı ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır (58).

2.2. DİYABET VE EŞLİK EDEN EK METABOLİK BOZUKLUKLAR

2.2.1. Diyabet ve dislipidemi

Diyabet hastalarında artmış trigliserid (TG), azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein (sd-LDL) seviyesi ile karakterize aterojenik dislipidemi görülür. Diyabet hastalarında lipid anormallikleri prevalansının artması, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riskine katkıda bulunur (59). Yapılan çalışmalar dislipidemisi olan tüm bireylerde uygun tedavi ile kardiyak ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, inme, revaskülarizasyon işlemleri ve PAH riskinin %25-80 oranında azaltılabileceğini göstermektedir (60). Diyabet hastalarında statin tedavisi ile elde edilen veriler sonucunda LDL kolesteroldeki her 1 mmol/L (39 mg/dL) azalma için vasküler mortalitede % 9, tüm nedenleri içeren mortalitede ise % 13'lük oransal azalma olduğu gösterilmiştir (61).

Diyabet hastalarında insülin yetersizliği ve insülin direnci nedeni ile kas ve yağ dokudan yağ asitleri kana geçmekte ve sonrasında karaciğere gelen yağ asidi ise trigliseride dönüşmektedir. İlaveten insülin yetersizliği lipoprotein lipaz (LPL) enziminin yetersizliğine neden olarak kanda TG düzeyini artırmaktadır (62).

Diyabet hastalarında lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL ve TG) ilk tıbbi değerlendirilmede teşhis anında ve daha sonra her 5 yılda bir (endikasyon halinde daha sık) değerlendirilmelidir (59).

2.2.2. Diyabet ve hipertansiyon

Diyabet ve HT, genellikle birlikte görülen ve prevalansı yüksek iki hastalık grubudur. Diyabetik bireylerde HT yaygınlığı, diyabetik olmayan nüfusa göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Diyabetik hastalarda kan basıncı düzeyi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerden biridir (63).

Diyabetik komplikasyonların % 35-75'inin hipertansiyona atfedildiği tahmin edilmektedir (64). Diyabet ve hipertansiyonu olan diyabetik bireylerde, inme ve iskemik kalp hastalıkları, DR ve nefropati prevalansı normotensif diyabetiklere kıyasla çok daha fazladır. Diyabetik bireyde kan basıncının sıkı kontrolü hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonları azaltmaktadır. (65,66).

Diyabetik HT, hem periferik vasküler dirençteki artışa hem de artmış sodyum retansiyonuna sekonder olarak gelişir. Diyabette renal sodyum retansiyon mekanizması (veya mekanizmaları) henüz netleşmemiştir. Diyabetik hastalarda bir diğer patogenez ise norepinefrin ve anjiyotensin II gibi agonistlere karşı vasküler kontraktilite yanıtlarının artmış olmasıdır. Vasküler kontraktilite süreklilik kazanırsa damarlarda vasküler remodeling gelişmesine neden olur. Endotel disfonksiyon ve vasküler remodeling damar direnci artışına yol açar ve kan basıncını yükseltir (67).

Diyabetli hastaları, HT açısından değerlendirmek için her klinik muayenede kan basıncı, usulüne uygun olarak birkaç kez ölçülmeli, KB >140/90 mmHg ise ölçüm farklı bir günde tekrarlanmalıdır (21).

2.2.3. Diyabet ve obezite

Dünya Sağlık Örgütü tarafından obezite, sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır. Bir dönem sadece gelişmiş ülkelerin bir sorunu olarak görülse de günümüzde düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde, özellikle kırsal bölgelerde belirgin olarak artmıştır. Obezite; özellikle trunkal obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık prevalansları ile yakından ilişkilidir. Önemli çalışmalar Tip 2 DM'nin fazla kilolu kişilerde daha sık görüldüğünü ve hastalık gelişme riskinin vücut kitle indeksi (VKİ) olarak ölçülen yağ kitlesindeki artışa paralel olarak seyrettiğini ortaya koymuştur. Sağlık Çalışanları İzlem Çalışması'nda VKİ<24 kg/m² olan erkekler ile karşılaştırıldığında VKİ>35 kg/m² olan erkeklerde diyabet görülme oranı yaklaşık 60,9 kata ulaşmaktadır (68). Diyabet ve obezitenin bu denli yakın bir ilişki içinde olması, diyabetin obezite bağlamı içinde gelişebilmesi nedeniyle "diabezite" kavramı ortaya atılmıştır (69).

Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite sınıflandırması esas alınarak obeziteyi belirlemek için yaygın olarak VKİ kullanılmaktadır. VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m cinsinden) karesine (VKİ=kg/m²) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. VKİ dolaylı olarak vücut yağ miktarının genel bir göstergesi olup vücutta yağın dağılımı hakkında bilgi vermez (70).

Hem tip 2 diyabet hem de obezite insülin direnci ile ilişkilidir. Özellikle abdomende artmış yağ dokusundaki lipoliz ve lipogenez ile azalmış LPL aktivitesi sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin portal venede çoğalması karaciğerde glukoneogenez ve glukoz üretimini artırır, glukojenolizi ve karaciğerde insülin kullanımını ise azaltır. KC'den kana VLDL salınımı artar. Artmış serbest yağ asitlerinin

iskelet kasında glukoz alımını, glukoz oksidasyonunu ve glikojen sentezini azalttığı, diğer taraftan pankreas beta hücresinde glukoz karşısında insülin cevabını körelterek insülin salınımını düşürdüğü gösterilmiştir. Diğer taraftan adipoz dokudan sekrete edilen tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), insülin reseptör tirozin kinazı inhibe eder, glukoz taşıyıcı protein glukoz transporter tip 4 (GLUT-4)'ün ekspresyonunu azaltır ve bu yolla insülin rezistansına yol açar. Bu değişikliklerin toplam sonucu gelişen insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperglisemidir (70)

Wing ve ark. (71), diyet ve/veya egzersiz ile ortalama 4,5 kg zayıflama ile relatif diyabet riskinin %30 azaldığını göstermişlerdir. Teşhis konmuş obez diyabetiklerde verilen kilo, hastanın yaşam süresini anlamlı derecede uzatmaktadır. Kilo veremeyenlerde beklenen yaşam ortalama 8 yıl iken bir yılda 16 kilo verenlerde beklenen yaşam süresi yaklaşık 15 yıl olarak bildirilmiştir (72). Kilo verme ile elde edilen kan glukoz kontrolündeki düzelme klinikte sık karşılaştığımız bir durumdur. Wing ve ark.'nın bir başka çalışmasında (73), 6,9 kg'dan veya başlangıç vücut ağırlığının %5'inden daha fazla miktarda kilo vermenin, kan glukozu ve HbA1c'de belirgin düzelme sağladığını göstermiştir. İnsülin sekresyonu ve plazma insülin konsantrasyonlarının kilo kaybından sonra önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (74)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesinde çalışmaya katılan tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınmış olan hastalarda çalışma yapıldı. Çalışma KSÜ Etik Kurulu'nun 28.12.2016 tarihli ve 03 sayılı kararı ile yürütüldü.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Çalışmamıza alınan hastalar, 2016-2017 yılları arasında KSÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı poliklinik ve/veya kliniğinde takip ve tedavisi yapılan hastalar arasından seçildi. Çalışmamıza 20'si Tip 1 ve 297'si Tip 2 diyabetes mellitus olmak üzere toplam 317 hasta dahil edildi. Hastaların 216'sı kadın (yaş,54,50±11,16) ve 101'i erkekti (yaş,54,52±12,79).

Çalışmaya alınan bütün bireylerin demografik verileri; eğitim durumu, diyabet süresi, sigara kullanımı, ailede diyabet öyküsü kaydedildi. Hastaların anamnez ve dosya bilgilerine bakılarak diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanımları sorgulandı. Ayrıca nabız, KB, boy, kilo ve VKİ ölçümleri yapıldı. Hastalarda KB ölçümü, 5 dakikalık dinlenme sonrası oturur ve ayakları yere basar pozisyonda, kol alttan desteklenerek, brakial arter kalp hizasında olacak şekilde ve uygun standardizasyon açısından Omron M2 HEM-dijital koldan tansiyon aleti ile ölçüldü. VKİ = kilo (kg) / boy (m²) formülüyle hesaplandı. Biyokimyasal değerlendirmede, APG, kr, alanin aminotransferaz (ALT), Total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), TG, HDL, HbA1c seviyeleri ölçüldü. Glomerül filtrasyon hızı, Cockcroft Gault formülü $[(140-\text{yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)}] / [\text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 72]$ ile hesaplandı (75).

Tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalar mikrovasküler komplikasyonlar ve makrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Diyabetik nöropati tanısı, hastanın mevcut klinik semptomu ve fizik muayene (kas gücü muayenesi, derin tendon refleksleri, dokunma, ağrı, pozisyon ve vibrasyon duyusu) ile konuldu (76).

Diyabetik retinopati taraması için Tip 1 DM'li hastalarda 5 yıldan uzun süre tanılı ise, Tip 2 DM hastalarında son 1 yıl içerisinde retinopati açısından tarama yapılmamış ise hastanemiz Göz Hastalıkları Polikliniğine konsülte edildi. Fundus

muayenesinde hemoraji, eksuda, mikroanevrizma veya vasküler proliferasyonu tespit edilen hastalar retinopati olarak kabul edildi.

Diyabetik böbrek hastalığı tanısı için sabah ilk idrarda spot idrar protein / kreatinin oranı ölçüldü. 200 mg/gr'ın üstü anlamlı proteinüri ve nefropati olarak kabul edildi (77).

Makrovasküler komplikasyonlar için koroner arter hastalık, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı mevcudiyeti hastanın anamnez ve ilaç öyküsünden ortaya konuldu.

3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş üstü Tip 1 ve 2 DM tanılı hastalar dahil edildi.

Gebelik veya laktasyon döneminde olan, 18 yaş altı, diyabet tedavisinde sadece diyet uygulanan hastalar, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, yaşam beklentisini önemli ölçüde (<6 ay olacak şekilde) kısıtlayacak diyabet dışı hastalığı (örn; terminal kanser) olan, düzenli glukokortikoid ve/veya immunsupresan kullanımı gerektiren hastalık (örn; romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı) ve ileri derecede psikolojik sorunları ya da psikiyatrik hastalığı olan veya mental retardasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Laboratuvar Analiz

Kan örnekleri 8-12 saatlik açlığı takiben sabah 08:30-9:30 saatleri arasında 20 Gauge iğne kullanılarak antekubital venden alındı. Çalışmamızda, rutin biyokimyasal tetkikler için kanlar, antikoagülsüz, jelli, sarı kapaklı tüplere alındı. Biraz oda ısısında bekletildikten sonra, 4000 rpm'de (dakikadaki devir sayısı) 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan serumlar, rutin biyokimyasal tetkikler için kullanıldı.

Glukoz, üre, kr, ALT, lipid profili (LDL, HDL, TG) biyokimya analizörü ve ticari kit (Siemens, Advia 1800 Chemistry System, Germany) kullanılarak spektrofotometrik metodla KSÜ Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında, bekletilmeden çalışıldı. Proteinüri düzeyi için hastanın sabah ilk idrarından alınan numune ile spot idrarda kreatinin düzeyi biyokimya analizatörü ve ticari kit (ADVIA Chemistry Creatinine Concentrated CRE_2c) ile jaffe prosedüründe kreatininle pikrik asidin reaksiyonuna dayanarak ölçüldü. Spot idrarda protein ticari kit (ADVIA Chemistry Urine Total Protein _2(UPRO_2) ile boya bağlama prensibine dayanarak

ölçüldü. Çıkan laboratuvar sonucunda spot idrarda protein kreatinine oranlandı 1000 ile çarpılarak mg/gr cinsinden ifade edildi.

HbA1c, High liquid pressure chromatography (HPLC) cihazı ve ticari kit (BioRad D-10 Hemoglobin Testing System, France) kullanılarak HPLC metoduyla ölçüldü.

Biyokimyasal parametrelerin normal referans aralıkları; kreatinin 0,6-1,2 mg/dl, total kolesterol 0-200 mg/dl, TG 0-150 mg/dl, HDL 26-86 mg/dl, LDL 0-130 mg/dl, ALT 7-45 u/l, spot idrar protein/kreatinin 50-80 mg/gr (istirahat)

3.4. İstatistik Analiz

Çalışmamızdan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Bağımsız iki örnek t testi uygulanmıştır. Kategorik ve sürekli değişkenlerden oluşan açıklayıcı değişkenlerin mikrovasküler komplikasyonlara etkisi ve makrovasküler komplikasyonlara etkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin frekans dağılımları arasındaki ilişki Ki-kare testi ve Fisherexact testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler Mean±SD, oran (%) frekans (n) ile ifade edilmiştir. Göreceli olasılıklar Odds ratio (OR) ile ve güven aralığı (CI) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesi IBM SPSS(Statistical Package for Social Sciences) versiyon 22 paket programında gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler, Temel Laboratuvar Verileri, Eşlik Eden Hastalıklar ve Tedavi Hedef Oranları:

Hastaların sosyodemografik özellikleri tablo 3'te görülmektedir. Çalışmaya, KSÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran 216 kadın (%68,1), 101 erkek (%31,9) olmak üzere toplam 317 diyabet tanılı hasta (yaş, 54,51±11,69) alındı. Hastaların 20'si (% 6,3) Tip 1 DM, 297'si (% 93,7) Tip 2 DM idi. Diyabet süresi ortalama 9,28±6,42 yıl, eğitim seviyesi en fazla ilköğretim (%48,6) düzeyinde, ailede DM öyküsü mevcudiyeti %71,3, sigara %12 ve alkol kullanımı %1,6 oranında saptandı. Hastaların diyet uyumu %46,4, nadiren diyet uyumu %19,8, egzersiz yapma (haftada en az 3 gün yarım saat) oranı ise %21,8 saptandı. Kendi kendine glukoz monitörizasyonu yapanların oranlarına bakıldığında ise düzenli kan şekeri takibi (KŞT) yapanlar %58, nadir ölçüm yapanlar %12,6 oranında idi. Hastaların %51,1'i statin, %52,4'ü antihipertansif (antiHT) ve %27,8'i asetilsalisilik asit (ASA) kullanıyordu.

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri

Parametreler	(n=317)		
Yaş (yıl)		54,51±11,69	
Cinsiyet	n(%)	216 (68,1) 101 (31,9)	Kadın Erkek
Diyabet tipi	n(%)	20 (6,3) 297 (93,7)	Tip 1 DM Tip 2 DM
Diyabet süresi (yıl)		9,28±6,42	
Eğitim düzeyi	n(%)	81 (25,6) 154 (48,6) 49 (15,5) 33 (10,4)	Okuryazar değil İlköğretim Lise Yüksekokul
Aile öyküsü	n(%)	226 (71,3) 91 (28,7)	var yok
Sigara	n(%)	38 (12,0) 234 (73,8) 45 (14,2)	var yok bırakmış
Alkol	n(%)	5 (1,6) 310 (97,8) 2 (0,6)	var yok nadiren
Statin kullanımı	n(%)	162 (51,1) 155 (48,9)	var yok
ASA kullanımı	n(%)	88 (27,8) 229 (72,2)	var yok
AntiHT kullanımı	n(%)	166 (52,4) 151 (47,6)	var yok
KŞT	n(%)	184 (58,0) 93 (29,3) 40 (12,6)	var yok nadiren
Diyet uyumu	n(%)	147 (46,4) 107 (33,8) 63(19,8)	var yok nadiren
Egzersiz	n(%)	69 (21,8) 248 (78,3)	var yok

ASA, asetilsalisilikasit; AntiHT, antihipertansif; KŞT, kan şekeri takibi

Çalışmaya alınan diyabetik hastaların ortalama kan KB, VKİ ve temel laboratuvar verileri ise Tablo 4'te görülmektedir. Hastaların sistolik ve diastolik KB ortalaması sırası ile 127,31±18,38 mmHg ve 79,92±10,09 mmHg, VKİ ortalaması ise 32,46±6,79 kg/m² idi. Başvuru anındaki laboratuvar verilerinin ortalaması bakıldığında, HbA1c %8,25±1,86, glukoz 172,50±74,31 mg/dl, LDL 117,21±34,09 mg/dl, HDL 44,54±10,96 mg/dl, TG 177,78±96,74 mg/dl, kr 0,77±0,24 mg/dl, spot idrar protein/kr oranı 257,30±609,83 mg/gr, eGFR ortalaması ise 125,96±46,30 ml/dk olarak saptandı.

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların ortalama kan basıncı, vücut kitle indeksi ve temel laboratuvar verileri

Parametreler	Ortalama
Sistolik KB (mmHg)	127,31±18,38
Diastolik KB (mmHg)	79,92±10,09
VKİ (kg/m ²)	32,46±6,79
Glukoz (mg/dl)	172,50±74,31
HbA1c (%)	8,25±1,86
LDL (mg/dl)	117,21±34,09
HDL(mg/dl)	44,54±10,96
TG (mg/dl)	177,78±96,74
Kr (mg/dl)	0,77±0,24
Spot idrar protein/Kr (mg/gr)	257,30±609,83
eGFR (ml/dk)	125,96±46,30

KB, Kan basıncı; VKİ, vücut kitle indeksi; LDL, düşük yoğun lipoprotein; TG, trigliserid; Kr, kreatinin; GFR, glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya alınan tüm hastaların komorbidite ve tedavi hedef oranları Tablo 5’de görülmektedir. Hipertansiyon oranı %49,5, hiperlipidemi oranı %72,2, obezite oranı %61,8, mikrovasküler komplikasyon oranı %57,4, makrovasküler komplikasyon oranı %19,2 olarak saptandı. Tedavi hedef oranlarına bakıldığında, HbA1c hedefte olanlar %27,4, kan basıncı hedefte olanlar %33,1, LDL hedefte olanlar %26,8 ve ABC hedefte olanlar %9,5 olarak saptandı.

Tablo 5. Çalışmaya alınan tüm hastaların komorbidite ve tedavi hedef oranları

Parametreler	n=317 (%)
HT	157 (49,5)
Hiperlipidemi	229 (72,2)
Obezite	196 (61,8)
Mikrovasküler komplikasyon	182 (57,4)
Makrovasküler komplikasyon	61 (19,2)
HbA1c hedefte	87 (27,4)
HT hedefte	105 (33,1)
LDL hedefte	85 (26,8)
ABC hedefte	30 (9,5)

HT, hipertansiyon; ABC, HbA1c, Kan Basıncı ve LDL-Cholesterol

4.2. HbA1c Subgruplarına Göre Sosyodemografik Veriler ve Diyabet Komplikasyon Oranlarının Karşılaştırılması

HbA1c seviyelerine (<%7, %7-8 ve ≥%8) göre hasta sosyodemografik verileri ve diyabet mikro ve makrovasküler komplikasyon oranlarının karşılaştırılması Tablo 6'da görülmektedir. Çalışmaya alınan hastaların %27,4'ünde HbA1c <%7, %24,3'ünde %7-8 ve %48,3'ünde ≥%8 idi.

HbA1c subgrupları arasında obezite, HT, HL, ailede diyabet öyküsü, antiHT, ASA ve statin kullanımı, sigara, alkol kullanımı ve egzersiz yapma oranları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Diyabet süresi (<5 yıl ve ≥5 yıl olanlar) açısından bakıldığında ise, HbA1c <%7 olanlarda oran sırasıyla %47,1 ve %52,9, %7-8 olanlarda %29,9 ve %70,1, ≥%8 olanlarda ise %19 ve %81 idi. Diyabet süresi ≥5 yıl olanlarda HbA1c %7-8 ve ≥%8 olanların oranı <%7 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001).

Kan şekeri takibi yapan, yapmayan ve nadiren yapanlar değerlendirildiğinde HbA1c subgruplarında oran, HbA1c <%7 olanlarda sırasıyla, %46, %43,2 ve %9,8, %7-8 olanlarda %63,6, %23,4 ve %13,0, ≥%8 olanlarda %62,7, %24,2 ve %13,1 saptandı. Kan şekeri takibi yapanların oranı HbA1c %7-8 ve ≥%8 olanlarda <%7 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,010). Sadece OAD kullananlar, insülin ve OAD kullananlar ve sadece insülin kullananlardaki oran ise, HbA1c <%7 olanlarda sırasıyla, %82,8, %4,5 ve %12,6, %7-8 olanlarda, %53,3, %7,8 ve %39, ≥%8 olanlarda %28,7 %15,1 ve %56,2 idi. İnsülin kullananların oranı HbA1c %7-8 ve ≥%8 olanlarda <%7 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001).

VKİ <25 kg/m², 25-30 kg/m² ve ≥30 kg/m² olanların HbA1c seviyelerine göre oranları karşılaştırıldığında, HbA1c <%7 olanlarda oran sırasıyla %6,9, %33,3 ve %59,8, %7-8 olanlarda %5,2, %36,4 ve %58,4, ≥%8 olanlarda ise %19,0, %29,4 ve %51,6 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,015).

Mikrovasküler komplikasyonu olanların oranı HbA1c subgruplarına göre karşılaştırıldığında, HbA1c <%7 olanlarda %43,7, %7-8 olanlarda %54,5, ≥%8 olanlarda ise %66,7 idi ve %7-8 ve ≥%8 grubunda <%7'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,002). Mikrovasküler komplikasyonların alt grup analizine bakıldığında da; retinopati ve nefropati saptananların oranı %7-8 ve ≥%8 grubunda <%7'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (<%7, %7-8 ve ≥%8 olanlarda sırasıyla, %1,1, %10,4 ve %25,5, p<0,001 ve %19,5 %31,2 ve %34,

p=0,023). HbA1c subgrupları arasında nöropati oranları ise %7-8 ve \geq %8 grubunda <%7'ye göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Makrovasküler komplikasyonu olanların oranı HbA1c subgruplarına göre karşılaştırıldığında, HbA1c <%7 olanlarda %13,8, %7-8 olanlarda %18,2 , \geq %8 olanlarda ise %22,9 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05)

Hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonu olanların oranı değerlendirildiğinde ise, HbA1c <%7 olanlarda oran %50,6, %7-8 olanlarda %62,3, \geq %8 olanlarda ise %72,5 idi. HbA1c %7-8 ve \geq %8 olanların oranı <%7 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,003).



Tablo 6. HbA1c Subgruplarının Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

		HbA1c Alt grup			p
		<%7 n=87(%27,4)	%7-8 n=77(%24,3)	≥%8 n=153(%48,3)	
Diyabet süresi	<5 yıl	41(47,1)	23(29,9)	29(19,0)	0,000*
	≥5 yıl	46(52,9)	54(70,1)	124(81,0)	
Obezite	var	55(63,2)	52(67,5)	89(58,2)	0,368
	yok	32(36,8)	25(32,5)	64(41,8)	
VKİ	<25	6(6,9)	4(5,2)	29(19)	0,015*
	25-30	29(33,3)	28(36,4)	45(29,4)	
	≥30	52(59,8)	45(58,4)	79(51,6)	
Hipertansiyon	var	42(48,3)	40(51,9)	75(49,0)	0,882
	yok	45(51,7)	37(48,1)	78(51,0)	
Hiperlipidemi	var	64(73,6)	57(74,0)	108(70,6)	0,816
	yok	23(26,4)	20(26,0)	45(29,4)	
Makrovasküler komplikasyon	var	12(13,8)	14(18,2)	35(22,9)	0,221
	yok	75(86,2)	63(81,8)	118(77,1)	
Mikrovasküler komplikasyon	var	38(43,7)	42(54,5)	102(66,7)	0,002*
	yok	49(56,3)	35(45,5)	51(33,3)	
Retinopati	var	1(1,1)	8(10,4)	39(25,5)	0,000*
	yok	86(98,9)	69(89,6)	114(74,5)	
Nefropati	var	17(19,5)	24(31,2)	52(34,0)	0,023*
	yok	70(80,5)	53(68,8)	101(66,0)	
Nöropati	var	26(29,9)	29(37,7)	67(43,8)	0,102
	yok	61(70,1)	48(62,3)	86(56,2)	
Mikro+makrovasküler	var	44(50,6)	48(62,3)	111(72,5)	0,003*
	yok	43(49,4)	29(37,7)	42(27,5)	
Aile öyküsü	var	63(72,4)	50(64,9)	113(73,9)	0,356
	yok	24(27,6)	27(35,1)	40(26,1)	
Diyabet tedavisi	Sadece OAD	72(82,8)	41(53,3)	44(28,7)	0,000*
	Bİ+OAD	4(4,5)	6(7,8)	23(15,1)	
	Sadece insülin	11(12,6)	30(39,0)	86(56,2)	
Statin kullanımı	var	46(52,9)	42(54,5)	74(48,4)	0,627
	yok	41(47,1)	35(45,5)	79(51,6)	
ASA kullanımı	var	23(26,4)	20(26,0)	45(29,4)	0,816
	yok	64(73,6)	57(74,0)	108(70,6)	
Antihipertansif kullanımı	var	47(54,0)	43(55,8)	76(49,7)	0,633
	yok	40(46,0)	34(44,2)	77(50,3)	
KŞT	var	40(46,0)	49(63,6)	96(62,7)	0,010*
	yok	41(43,2)	19(23,4)	37(24,2)	
	Nadiren	6(9,8)	9(13,0)	20(13,1)	
Sigara kullanımı	var	6(6,9)	11(14,3)	21(13,7)	0,320
	yok	70(80,5)	52(67,5)	112(73,2)	
	bırakmış	11(12,6)	14(18,2)	20(13,1)	
Alkol kullanımı	var	0(0)	2(2,6)	3(2)	0,376
	yok	87(100)	75(97,4)	148(96,7)	
	nadiren	0(0)	0(0)	2(1,3)	
Egzersiz	var	16(18,4)	18(23,4)	35(22,9)	0,875
	yok	67(77,0)	57(74)	113(73,9)	
	nadiren	4(4,6)	2(2,6)	5(3,3)	
Diyet uyumu	var	82(94,3)	60(77,9)	5(3,3)	0,000*
	yok	5(5,7)	8(10,4)	107(61,4)	
	nadiren	0(0)	9(11,7)	54(35,3)	

VKİ, vücut kitle indeksi; ASA, asetilsalisilikasit; Bİ, bazal insülin; OAD, oral antidiyabetik; KŞT, kan şekeri takibi

4.3. HbA1c Hedefte Olan ve Olmayan Hastaların Sosyodemografik Verileri ve Diyabet Komplikasyon Oranlarının Karşılaştırılması

HbA1c hedefte olan ($<7\%$) ve olmayan ($\geq 7\%$) hastaların sosyodemografik özellikleri ve diyabet komplikasyonları oranları açısından karşılaştırılması Tablo 7’de görülmektedir. HbA1c seviyesi hedefte olanların oranı $27,4\%$ iken hedefte olmayanların oranı $72,6\%$ saptandı.

Obezite, HT, HL, makrovasküler komplikasyon, ailede diyabet öyküsü, antiHT, ASA, statin, sigara, alkol kullanan ve egzersiz yapanlar açısından bakıldığında HbA1c hedefte olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Diyabet süresi <5 yıl ve ≥ 5 yıl olanlar HbA1c hedefte olan ve olmayanlar olarak değerlendirildiğinde, HbA1c hedefte olanların ($<7\%$) oranı sırasıyla $47,1\%$ ve $52,9\%$, hedefte olmayanların ($\geq 7\%$) ise $22,6\%$ ve $77,4\%$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$).

HbA1c hedefte olanlar ve olmayanların oranı diyet uyumu olanlar, olmayanlar ve nadiren olanlarda, sırasıyla, $94,3\%$, $5,7\%$, $0,0\%$ ve $28,3\%$, $44,3\%$, $27,4\%$ idi ve diyet uyumu olanlarda HbA1c hedefte olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. ($p=0,001$). Kan şekeri takibi yapan, yapmayan ve nadiren yapanlar değerlendirildiğinde de HbA1c hedefte olanlarda oran sırasıyla, $46,0\%$, $44,8\%$ ve $9,2\%$ hedefte olmayanlarda ise $62,6\%$, $23,5\%$ ve $13,9\%$ saptandı. Kan şekeri takibi yapanların oranı HbA1c hedefte olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$). Sadece OAD kullananlar, insülin ve OAD kullananlar ve sadece insülin kullananlardaki orana bakıldığında, HbA1c hedefte olanların oranı sırasıyla, $82,8\%$, $4,6\%$ ve $12,6\%$, hedefte olmayanların oranı ise sırasıyla, $36,9\%$, $12,7\%$ ve $50,4\%$ idi. HbA1c hedefte olmayanlarda insülin kullanma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$).

Mikrovasküler komplikasyonu olanların oranı, HbA1c hedefte olanlarda $43,7\%$ ve hedefte olmayanlarda $62,6\%$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,003$). Mikrovasküler komplikasyonların alt grup analizine bakıldığında da; retinopati ve nefropati saptananların oranı HbA1c hedefte olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($<7\%$ ve $\geq 7\%$ olanlarda sırasıyla, $1,1\%$, $20,4\%$, $p<0,001$ ve $19,5\%$ ve $33,0\%$, $p=0,019$). Nöropati olanların oranı ise HbA1c hedefte olmayanlarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Makrovasküler komplikasyonu olanların oranı HbA1c hedefte olan ve olmayanlara göre karşılaştırıldığında, HbA1c hedefte olanlarda %13,8, hedefte olmayanlarda ise %21,3 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonu olanların oranı HbA1c hedefte olanlarda %50,6 ve hedefte olmayanlarda ise %69,1 idi ve HbA1c hedefte olmayanlarda anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,002$).



Tablo 7. HbA1c Hedefte olan ve olmayanların hasta özelliklerinin karşılaştırılması

		HbA1c grup		P
		Hedefte olan n=87 (%27,4)	Hedefte olmayan n=230 (%72,6)	
Diyabet süresi	<5 yıl	41(47,1)	52(22,6)	0,001*
	≥5 yıl	46(52,9)	178(77,4)	
Obezite	var	55(63,2)	141(61,3)	0,796
	yok	32(36,8)	89(38,7)	
VKİ	<25	6(6,9)	33(14,3)	0,193
	25 -30	29(33,3)	73(31,7)	
	≥30	52(59,8)	124(53,9)	
Hipertansiyon	var	42(48,3)	115(50,0)	0,802
	yok	45(51,7)	115(50,0)	
Hiperlipidemi	var	64(73,6)	165(71,7)	0,780
	yok	23(26,4)	65(28,3)	
Makrovasküler komplikasyon	var	12(13,8)	49(21,3)	0,152
	yok	75(86,2)	181(78,7)	
Mikrovasküler komplikasyon	var	38(43,7)	144(62,6)	0,003*
	yok	49(56,3)	86(37,4)	
Retinopati	var	1(1,1)	47(20,4)	0,001*
	yok	86(98,9)	183(79,6)	
Nefropati	var	17(19,5)	76(33,0)	0,019*
	yok	70(80,5)	154(67,0)	
Nöropati	var	26(29,9)	96(41,7)	0,070
	yok	61(70,1)	134(58,3)	
Mikro-makrovasküler komplikasyon	var	44(50,6)	159(69,1)	0,002*
	yok	43(49,4)	71(30,9)	
Aile öyküsü	var	63(72,4)	163(70,9)	0,889
	yok	24(27,6)	67(29,1)	
Diyabet tedavisi	OAD	72(82,8)	85(36,9)	0,001*
	Bazal insülin+OAD	4(4,6)	29(12,7)	
	İnsülin	11(12,6)	116(50,4)	
Statin kullanımı	var	46(52,9)	116(50,4)	0,708
	yok	41(47,1)	114(49,6)	
Asa kullanımı	var	23(26,4)	65(28,3)	0,780
	yok	64(73,6)	165(71,7)	
Antihipertansif kullanımı	var	47(54,0)	119(51,7)	0,801
	yok	40(46,0)	111(48,3)	
KŞT	var	40(46,0)	144(62,6)	0,001*
	yok	47(44,8)	54(23,5)	
	nadiren	8(9,2)	32(13,9)	
Sigara kullanımı	var	6(6,9)	32(13,9)	0,173
	yok	70(80,5)	164(71,3)	
	bırakmış	11(12,6)	34(14,8)	
Alkol kullanımı	var	0(0,0)	5(2,2)	0,258
	yok	87(100,0)	223(97,0)	
	nadiren	0(0,0)	2(0,9)	
Egzersiz	var	16(18,4)	53(23,0)	0,563
	yok	67(77,0)	170(73,9)	
	nadiren	4(4,6)	7(3,0)	
Diyet uyum	var	82(94,3)	65(28,3)	0,001*
	yok	5(5,7)	102(44,3)	
	nadiren	0(0,0)	63(27,4)	

VKİ, vücut kitle indeksi; ASA, asetilsalisilikasit; OAD, oral antidiyabetik KŞT, kan şekeri takibi

4.4. HbA1c, Kan Basıncı ve LDL Hedefte Olan ve Olmayan Hastaların Sosyodemografik Verileri ve Diyabet Komplikasyon Oranlarının Karşılaştırılması

HbA1c, kan basıncı ve LDL-cholesterol (ABC) hedefte olan ($HbA1c < 7\%$, kan basıncı $< 140/90$ mmHg, LDL kolesterol < 100 mg/dl) ve olmayan ($HbA1c \geq 7\%$, kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg, LDL kolesterol ≥ 100 mg/dl) hastaların sosyodemografik özellikleri ve diyabet komplikasyonları oranları açısından karşılaştırılması Tablo 8'de görülmektedir. ABC hedefte olanların oranı %9,5 iken hedefte olmayanların oranı %90,5 saptandı.

Obezite, VKİ, HT, HL, ailede diyabet öyküsü, antiHT, ASA, sigara, alkol kullanan ve kan şekeri takibi, egzersiz yapanlar açısından bakıldığında ABC hedefte olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Diyabet süresi < 5 yıl ve ≥ 5 yıl olanlar, ABC hedefte olan ve olmayanlar olarak değerlendirildiğinde, hedefte olanların oranı, sırasıyla %53,3 ve %46,7, hedefte olmayanların oranı %26,8 ve %73,2 saptandı. Diyabet süresi ≥ 5 yıl olanlarda ABC hedefte olmayanların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p = 0,003$). ABC hedefte olan ve olmayan hasta oranları diyet uyumu olanlar, olmayanlar ve nadiren olanlar karşılaştırıldığında sırasıyla, %86,7, %13,3, %0,0 ve %42,2, %35,9, %22,0 idi ve diyet uyumu olanlarda ABC hedefte olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$). Sadece OAD kullananlar, bazal insülin ve OAD kullananlar ve sadece insülin kullananlardaki orana bakıldığında, ABC hedefte olanların oranı sırasıyla, %86,7, %3,3 ve %10,0, hedefte olmayanların oranı ise sırasıyla, %45,6, %11,1 ve %43,3 idi. ABC hedefte olmayanlarda insülin kullanma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p = 0,004$). Statin kullanan ve kullanmayanlarda ABC hedefte olanlar ve olmayanların oranı sırası ile %76,7 ve %48,4 idi ve statin kullananlarda ABC hedefte olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p = 0,003$).

Mikrovasküler komplikasyon oranı, ABC hedefte olanlarda %36,7 ve hedefte olmayanlarda %59,6 saptandı ve istatistiksel olarak hedefte olmayanlarda anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p = 0,014$). Mikrovasküler komplikasyonların alt grup analizine bakıldığında da; retinopati ve nefropati oranı ABC hedefte olmayanlarda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (hedefte olanlarda ve hedefte olmayanlarda sırasıyla, %0,0, %15,1, $p = 0,006$ ve %10,0 ve %31,4, $p = 0,009$). Nöropati olanların oranı ise ABC hedefte olmayanlarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Makrovasküler komplikasyonu olanların oranı ABC hedefte olan ve olmayanlar şeklinde karşılaştırıldığında, hedefte olanlarda %6,7, hedefte olmayanlarda ise %20,6 idi ve hedefte olmayanlarda makrovasküler komplikasyon oranı anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,046$).

Hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonu olanların oranı ABC hedefte olanlarda %40,0 ve hedefte olmayanlarda ise %66,6 idi ve ABC hedefte olmayanlarda hem mikro hem makrovasküler komplikasyon oranı anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,004$).



Tablo 8. HbA1c, kan basıncı ve LDL kolesterolü hedefte olan ve olmayanların hasta özelliklerinin karşılaştırılması

		ABC Hedefte n(%) 30(%9,5)	ABC Hedefte değil n(%) 287(%90,5)	p
Diyabet süresi	<5 yıl	16(53,3)	77(26,8)	0,003*
	≥5 yıl	14(46,7)	210(73,2)	
Obezite	var	19(63,3)	177(61,7)	0,513
	yok	11(36,7)	110(38,3)	
VKİ	<25	0(0)	39(13,6)	0,090
	25-30	12(40,0)	90(31,4)	
	≥30	18(60,0)	158(55,1)	
Hipertansiyon	var	13(43,3)	144(50,2)	0,302
	yok	17(56,7)	143(49,8)	
Hiperlipidemi	var	23(76,7)	206(71,8)	0,370
	yok	7(23,3)	81(28,2)	
Makrovasküler komplikasyon	var	2(6,7)	59(20,6)	0,046*
	yok	28(93,3)	228(79,4)	
Mikrovasküler komplikasyon	var	11(36,7)	171(59,6)	0,014*
	yok	19(63,3)	116(40,4)	
Retinopati	var	0(0)	48(15,1)	0,006*
	yok	30(100)	269(84,9)	
Nefropati	var	3(10,0)	90(31,4)	0,009*
	yok	27(90,0)	197(68,6)	
Nöropati	var	10(33,3)	112(39,0)	0,344
	yok	20(66,7)	175(61,0)	
Mikro-makrovasküler komplikasyon	var	12(40,0)	191(66,6)	0,004*
	yok	18(60,0)	96(33,4)	
Aile öyküsü	var	21(70,0)	205(71,4)	0,509
	yok	9(30)	82(28,6)	
Diyabet tedavisi	Sadece OAD	26(86,7)	131(45,6)	0,004*
	Bazal insülin+OAD	1(3,3)	32(11,1)	
	Sadece insülin	3(10,0)	124(43,3)	
Statın kullanımı	var	23(76,7)	139(48,4)	0,003*
	yok	7(23,3)	148(51,6)	
ASA kullanımı	var	7(23,3)	81(28,2)	0,370
	yok	23(76,7)	206(71,8)	
Antihipertansif kullanımı	var	15(50,0)	151(52,6)	0,467
	yok	15(50,0)	136(47,4)	
KŞT	var	14(46,7)	171(59,6)	0,121
	yok	10(43,5)	107(27,4)	
	nadiren	6(9,8)	9(13,0)	
Sigara kullanımı	var	2(6,7)	36(12,5)	0,449
	yok	25(83,3)	209(72,8)	
	bırakmış	3(10,0)	42(14,6)	
Alkol kullanımı	var	0(0)	5(1,7)	0,688
	yok	30(100)	280(97,6)	
	nadiren	0(0)	2(0,7)	
Egzersiz	var	5(16,7)	64(22,3)	0,107
	yok	22(77,3)	215(74,9)	
	nadiren	3(10,0)	8(2,8)	
Diyet uyumu	var	26(86,7)	121(42,2)	0,000*
	yok	4(13,3)	103(35,9)	
	nadiren	0(0)	63(22,0)	

ABC, HbA1c, Kan Basıncı ve LDL-Cholesterol; VKİ, vücut kitle indeksi; ASA, asetilsalisilikasit; OAD, oral antidiyabetik; KŞT, kan şekeri takibi

4.5. Obezite, hipertansiyon ve/veya hiperlipidemi ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki

Obezite, HT ve/veya HL ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki Tablo 9'da görülmektedir. Makrovasküler komplikasyonları olanlarda obezite sıklığı %62,3 olmayanlarda %61,7 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Makrovasküler komplikasyonları olanlarda hipertansiyon sıklığı %80,3, olmayanlarda %42,2 idi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$). Makrovasküler komplikasyonları olanlarda HL sıklığı da %86,9, olmayanlarda %68,8 idi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,004$).

Mikrovasküler komplikasyonları olanlar ve olmayanlarda obezite sıklığı sırasıyla %67,6 ve % 54,1, HT sıklığı %57,7 ve %38,5 idi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla, $p=0,019$ ve $p=0,001$). Mikrovasküler komplikasyonları olanlarda HL sıklığı %75,3, olmayanlarda %68,1 idi ve anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9. Obezite, hipertansiyon ve/veya hiperlipidemi ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki

		Makrovasküler komplikasyon					Mikrovasküler Komplikasyon				
		var		yok		p	var		yok		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Obezite	var	38	62,3	158	61,7	0,934	123	67,6	73	54,1	0,019*
	yok	23	37,7	98	38,3		59	32,4	62	45,9	
Hipertansiyon	var	49	80,3	108	42,2	0,001*	105	57,7	52	38,5	0,001*
	yok	12	19,7	148	57,8		77	42,3	83	61,5	
Hiperlipidemi	var	53	86,9	176	68,8	0,004*	137	75,3	92	68,1	0,166
	yok	8	13,1	80	31,3		45	24,7	43	31,9	

4.6. Mikrovasküler Komplikasyonların Gelişmesinde Etkili Faktörler

Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında etkili olan faktörler regresyon analizi ile değerlendirildi. Komplikasyonların ortaya çıkmasında yaş, diyabet süresi, sigara, egzersiz, KŞT, diyet uyumu, VKİ, HbA1c, obezite, HL ve HT etkili olup olmadığı Tablo 10'da görülmektedir.

HbA1c seviyesi artışı ile mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,22 kat daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi (OR: 0,816, %95 CI:0,708-0,939, $p=0,005$). Diyabet süresi arttıkça mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,07

kat daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (OR: 0,930, %95 CI:0,889-0,972, p=0,001). VKİ arttıkça mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı da 1,05 kat artmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (OR: 0,956, %95CI: 0,921-0,994, p=0,022). Özetle mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında HbA1c seviyesi, diyabet süresi ve VKİ etkili faktörler olarak saptandı.

Yaş artışı ile mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OR: 0,99, %95CI: 0,967-1,014 p>0,05). Sigara kullanımı ile mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,27 kat daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OR:0,783, %95 CI:0,479-1,279, p>0,05). Egzersiz yapma ile mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 0,64 kat daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OR: 1,540, %95CI: 0,341-6,962 p>0,05). KŞT yapanlarda mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 0,75 kat daha düşük olmakla birlikte bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OR: 1,337, %95CI: 0,619-2,888 p>0,05). Diyet uyumu ile mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı da 0,75 kat daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OR: 1,328, %95CI: 0,614-2,873 p>0,05). Obezitesi olanlarda mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,18 kat daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OR: 0,845, CI: 0,400-1,786, p>0,05). Hiperlipidemisi olanlarda mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,14 kat daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OR: 0,873, %95 CI: 0,497-1,534, p>0,05). Hipertansiyon olanlarda mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,31 kat daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OR: 0,760, %95 CI: 0,441-1,309, p>0,05). Özetle mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında ileri yaş, diyabet öz-yönetimi, HL ve HT etkili olmadığı saptandı.

Tablo 10. Mikrovasküler komplikasyonlara etki eden faktörler

	B	OR	%95 CI	p
Yaş	-0,010	0,99	(0,967-1,014)	0,409
Diyabet süresi	-0,073	0,930	(0,889-0,972)	0,001*
Sigara	-0,245	0,783	(0,479-1,279)	0,328
Egzersiz	0,432	1,540	(0,341-6,962)	0,575
KŞT	0,290	1,337	(0,619-2,888)	0,460
Diyet uyumu	0,284	1,328	(0,614-2,873)	0,471
VKİ	-0,045	0,956	(0,921-0,994)	0,022*
HbA1c	-0,204	0,816	(0,708-0,939)	0,005*
Obezite	-0,169	0,845	(0,400-1,786)	0,658
Hiperlipidemi	-0,136	0,873	(0,497-1,534)	0,637
Hipertansiyon	-0,275	0,760	(0,441-1,309)	0,323

Lojistik regresyon analiz:a: 0,05 *İstatiksel olarak anlamlı etki; OR: Odds Ratio; Correct Classification ratio:%83,9

4.7. Makrovasküler Komplikasyonların Gelişmesinde Etkili Faktörler

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında etkili olan faktörler regresyon analizi ile değerlendirildi. Komplikasyonların ortaya çıkmasında yaş, diyabet süresi, sigara kullanımı, egzersiz, KŞT, diyet uyumu, VKİ, HbA1c, obezite, HL ve HT etkili olup olmadığı Tablo 11’de görülmektedir.

Yaş arttıkça makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,12 kat daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi (OR: 0,887, %95 CI: 0,848-0,927, p=0,001). HbA1c seviyesi artışı ile makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı açısından bakıldığında da 1,24 kat daha yüksek risk saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (OR: 0,806, %95CI: 0,673-0,964, p=0,019). Hipertansiyon olanlarda olmayanlara göre makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı da 2,86 kat daha fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (OR: 0,349, %95 CI:0,157-0,773, p=0,009). Özetle makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında ileri yaş, HbA1c seviyesi ve HT etkili faktörler olarak saptandı.

Diyabet süresi ile makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı açısından anlamlı bir risk artışı saptanmadı (OR:0,991, %95 CI:0,941-1,045, p>0,005). Sigara kullanımı ile makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,55 kat daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (OR: 0,642, %95 CI:0,292-

1,321, $p>0,005$). Egzersiz ile makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı açısından anlamlı fark saptanmadı (OR:1,221, %95 CI:0,531-1,530, $p>0,005$). KŞT yapanlarda makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 0,89 kat daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OR:1,113, %95 CI: 0,195-1,940 $p>0,005$). Diyet uyumu olanlarda makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 0,70 kat daha düşük olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (OR: 1,413, %95 CI: 0,625-2,891 $p>0,005$). VKİ artışı ile makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı açısından anlamlı risk artışı saptanmadı (OR:1,00, %95 CI: 0,955-1,080, $p>0,005$). Obezitesi olanlarda makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,07 kat artmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (OR:0,933, %95 CI: 0,512-1,889, $p>0,005$). Hiperlipidemi ile makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı 1,47 kat daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (OR:0,680, %95 CI:0,274-1,684, $p>0,005$). Özetle makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında diyabet süresi, diyabet öz-yönetimi, VKİ, obezite ve HL etkili olmadığı görüldü

Tablo 11. Makrovasküler Komplikasyonlara Etki Eden Faktörler

	B	OR	%95 CI	p
Yaş	-0,120	0,887	(0,848-0,927)	0,001*
Diyabet süresi	-0,009	0,991	(0,941-1,045)	0,748
Sigara	-0,318	0,642	(0,292-1,321)	0,452
Egzersiz	-0,104	1,221	(0,531-1,530)	0,699
KŞT	0,107	1,113	(0,226-5,485)	0,895
Diyet uyumu	0,388	1,413	(0,625-2,891)	0,368
VKİ	0,018	1,00	(0,955-1,080)	0,304
HbA1c	-0,216	0,806	(0,673-0,964)	0,019*
Obezite	-0,142	0,933	(0,512-1,889)	0,455
Hiperlipidemi	-0,386	0,680	(0,274-1,684)	0,404
Hipertansiyon	-1,053	0,349	(0,157-0,773)	0,009*

Lojistik regresyon analiz:a: 0,05*İstatistiksel olarak anlamlı etki; OR:Odds Ratio; Correct Classification ratio:%83,9

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Diyabet, mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlarla (PAH, inme ve aterosklerotik kalp hastalığı) karakterize, morbidite ve mortalitesi yüksek kronik metabolik bir hastalıktır (78). Kötü glisemik kontrol, hastalık süresi, HT ve dislipidemi mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için en önemli risk faktörleri olarak kabul edilir (5). Ancak KB, lipid düzeyleri ve glisemi seviyeleri de dahil olmak üzere değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolü, diyabet komplikasyonlarının gelişimini azaltmakla beraber tamamen ortadan kaldırmamaktadır (6). Bu nedenle biz bu çalışmada diyabetik hastalarda hiperglisemi, HT, HL ile birlikte obezite, egzersiz, sigara, alkol ve diyabet öz-yönetimi gibi faktörlerin kronik vasküler komplikasyonlar üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Diyabette kronik hiperglisemi çeşitli organların uzun dönemli hasarı, disfonksiyonu ve/veya yetersizliğine yol açabilmektedir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda mikro ve makrovasküler hasar gelişiminde en etkili faktör hiperglisemidir (4,8). Hipergliseminin değerlendirilmesinde kullanılan HbA1c, diyabette görülen komplikasyonların ortaya çıkma veya komplikasyonlarda görülen ilerleme riskini belirlemede önemli bir belirteçdir (27). Diyabetiklerle yapılan prospektif çalışmalarda, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ile HbA1c düzeyi arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca birçok randomize kontrollü çalışmada diyabetik hastalarda glisemik kontrolün mikro ve makrovasküler komplikasyon oranlarını azaltmada yararlı olduğu bildirilmiştir. Hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM’de yapılan prospektif büyük kapsamlı iki çalışmada sıkı glisemik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonlarda azalma olduğu gösterilmiştir (79,10). Tip 1 DM’li hastalarda yapılan Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışmasında (DCCT) konvansiyonel tedavi alanlar (ortalama HbA1c %9,1) ve yoğun tedavi alanlar (ortalama HbA1c %7,2) karşılaştırılmış ve glisemik kontrol ile retinopatide %76, nefropatide %70 ve nöropatide %60 oranında azalma tespit edilmiştir (79). Tip 2 DM’li hastalarda yapılan UKPDS çalışmasında A1C düzeyinde %1’lik azalma mikrovasküler komplikasyonlarda riski %35 oranında azaltmıştır (10). İngiltere’de yapılan prospektif bir başka araştırmada da HbA1c düzeyinde %1’lik azalmanın miyokard infarktüsünde %14, diyabete bağlı ölümlerde %21 ve mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (80). Tip 1 diyabetiklerde normoglisemiye yakın hedef değerlerle yapılan sıkı glisemik kontrolün, diyabetik

retinopatiji önlemede ve/veya geciktirmede etkili olduğu bulunmuştur (81). Göktaş ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmada (82), proliferatif retinopatisi olan hastaların tamamında, başlangıç retinopatisi olan hastaların ise %88.9'unun HbA1c değerlerinin ≥ 7 olduğu tespit edilmiştir. Gedebjerg ve ark. çalışmasında (83) da, HbA1c seviyesi %7-8 olanlarda HbA1c seviyesi < 7 olanlara göre mikrovasküler komplikasyon riski daha yüksek bildirilmiştir (HbA1c %7-8, aPR: 1,35, %95 CI= 1.12-1.62). Biz de çalışmamızda literatürle benzer olarak HbA1c seviyesi arttıkça mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde 1,22 kat daha yüksek olduğunu gördük (OR:0,816, %95 CI:0,708-0,939). Ayrıca HbA1c alt grup analizine göre, mikrovasküler komplikasyon oranlarını %7-8 ve ≥ 8 gruplarında < 7 olan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık (sırasıyla, %54,5, %66,7 ve %43,7). HbA1c hedefte olanlarda ise hedefte olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük mikrovasküler komplikasyon oranı olduğunu gördük (sırasıyla, %43,7 ve %62,6). Mikrovasküler komplikasyonlar analiz edildiğinde de retinopati ve nefropati saptananların oranı HbA1c hedefte olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla, %1,1, %20,4, ve %19,5 ve %33,0). Ancak nöropati oranı HbA1c hedefte olmayanlarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,07$). Bu bulgular literatürle paralel olarak, hipergliseminin diyabet mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir faktör olduğunu ve HbA1c seviyesinin de öngördürücü bir parametre olduğunu destekler nitelikteydi.

Diyabetik hastalardaki makroanjyopati aterosklerozun ileri bir şekli olup, koroner, karotis ve periferik arterleri etkileyerek miyokard enfarktüsü riskini artırır, inme ve diyabetik ayak gelişimine neden olur. Tip 2 DM'li hastaların %60-75'i makrovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, inme, PAH) nedeniyle kaybedilmektedir. Hiperglisemi ve makrovasküler komplikasyon ilişkisi ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bazı verilerde hiperglisemi ve glisemik kontrolle makrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki gösterilirken bazı verilerde de belirgin ilişki gösterilememiştir. Raviapati ve ark. (84), diyabet hastalarında HbA1c ile koroner kalp hastalıkları arasında direkt olarak ilişki saptamışlardır. Selvin ve ark. da (85,86), Tip 2 DM hastalarında HbA1c artışı ile koroner arter hastalığı ve inme sıklığı arasında ilişki bildirmişlerdir. Selvin ve ark. ARIC çalışmasında (86) diyabetik ve nondiyabetik hastalarda HbA1c'nin inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Mostafa ve ark. (87), HbA1c seviyeleri ile miyokard enfarktüs riskini karşılaştırdıkları çalışmalarında HbA1c %10 olanlara göre HbA1c %9 olanlarda medyan relatif risk azalmasını % 4,6, HbA1c %7 için ise % 15,1 olarak tespit etmiştir. Ancak bu

çalışmaların aksine Tip 2 DM'li hastalarda yapılan UKPDS çalışmasında makrovasküler komplikasyonların önlenmesi yönünde, hiperglisemi kontrolünün anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (10). Ancak aynı çalışmanın bitiminden 10 yıl sonraki takip verilerinde, başlangıçta yoğun tedavi alan grupta makrovasküler komplikasyon gelişme riskinin ve mortalitenin daha az olduğu gözlenmiş, bu durum iyi glisemik kontrol sağlanmasının metabolik miras etkisi (metabolik hafıza) olarak yorumlanmıştır (88). ADVANCE çalışmasında ise Hb1Ac değeri %6.5 olarak hedeflenmiş ve sıkı glisemik kontrol grubunda mikrovasküler olaylar %16 oranında azalmıştır, ancak makrovasküler komplikasyon olan kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir iyileşme sağlanmamıştır (9). Tip 1 diyabetiklerin alındığı prospektif bir kohort çalışması olan Pittsburgh Epidemiyolojisi Diyabet Komplikasyonları (EDC) çalışmasında da başlangıç veya takip HbA1c ortalaması ile koroner arter hastalığı insidansı arasında çok az ilişki olduğu bildirmiştir (11). Yozgatlı ve ark.'nın yaptığı çalışmada (12), HbA1c seviyeleri ile mikrovasküler komplikasyonların gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanırken makrovasküler olaylarla ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise HbA1c subgruplarında (<%7, %7-8 ve ≥8), makrovasküler komplikasyon oranları artma eğiliminde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, %13,8, %18,2, %22,9, p>0,05). Ayrıca HbA1c hedefte olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında da makrovasküler komplikasyon oranı daha düşük olmakla birlikte anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla, %13,8 ve %21,3, p>0,05). HbA1c seviyesi artışı ile makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı 1,24 kat daha yüksek risk saptandı (OR:0,806, %95 CI:0,673-0,964). Literatürde glisemik kontrolle makrovasküler komplikasyon ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte bu bulgular ışığında biz glisemik kontrolün makrovasküler komplikasyon gelişiminde de önemli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Hiperglisemi dışında diğer metabolik bozukluklar da diyabetin kronik vasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Diyabetin ABC'leri olarak adlandırılan HbA1c, kan basıncı (**B**lood pressure) ve LDL (LDL-Cholesterol)'ün optimal kontrolünün mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (13). Tip 2 DM'de HT, sıklıkla santral obezite ve dislipidemiye de içeren metabolik sendromun bir parçasıdır ve diyabetlilerde iki kat daha sık görülmektedir. Tanı esnasında Tip 1 diyabetlilerde prevalans %10-30 iken Tip 2 diyabetlilerde ise bu oran %40-50'ye yükselmektedir. Bizim çalışmamızda ise diyabetik hastalarda (hem Tip 1 hem de Tip 2 DM) HT görülme oranı %49,5 olarak saptandı. NHANES 3 çalışmasındaki tip 2 DM'li hastaların sadece %50,1'nin kan basıncı değerleri 140/90

mmHg değerinin altında saptanmıştır (89). Bizim alışmamızda da hastaların %33,12'sinde kan basıncı 140/90 mmHg hedefinin altındaydı. Hipertansiyon diyabetik mikro ve makroanjyopatinin başlangıcı ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür. Diyabetiklerde kan basıncının <140/80 mmHg düşürülmesi koroner kalp hastalığı, inme ve nefropatiyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (90,91,63). Ayrıca UKPDS çalışmasında kan basıncı kontrolünün nefropati ve retinopati gelişimini azalttığı gösterilmiştir (90). Lewington ve ark. (92) yaptığı meta analizde ortalama sistolik kan basıncında 2 mmHg düşmenin kardiyovasküler olay riskini %7-10 oranında azalttığı gösterilmiştir. ADVANCE çalışmasında hem glisemik kontrol hem de intensif kan basıncı kontrolünün major renal olaylar ve tüm nedenli ölümler üzerine faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak retinopati ve nöropati progresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (13). Daha sonra Hata ve ark (93) tarafından yapılan ADVANCE çalışmasının alt grup analizinde Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda sistolik kan basıncındaki viziten vizite olan değişkenlik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir. ACCORD çalışmasında ise yoğun kan basıncı kontrol grubu (sistolik kan basıncı hedefi <120 mmHg) ile standart grup (sistolik kan basıncı hedefi <140 mmHg) karşılaştırıldığında major kardiyovasküler olaylar açısından anlamlı farklılık saptanmadı ve hatta <120 mmHg grubunda daha yüksek ciddi yan etki oranı bildirildi. Ayrıca yoğun kan basıncı grubunda retinopati progresyonunda da anlamlı azalma saptanmadı (33). Hurst ve ark.'larının (94) Tayland genelinde yaptıkları ve 55,797 Tip 2 DM'li hastanın alındığı çok merkezli çalışmasında hipertansif Tip 2 DM'lilerde 1,32 kat artmış mikrovasküler komplikasyon gelişme olasılığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da Tip 2 DM ve HT olan bireylerde yoğun KB kontrolünün stroke, kalp yetmezliği, görme kaybı ve diyabete bağlı ölümlerde önemli derecede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (65,66). Zarini ve ark. (95) da, tip 2 diyabeti olan hastalarda kötü glisemik kontrol ve HT'nin proteinüri veya son dönem böbrek hastalığı progresyonuna katkıda bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) kılavuzu Tip 1 diyabetik hastalarda kan basıncının 135/75 mmHg altına düşmesinin böbrek hastalığının ilerleme oranını azalttığını bildirmiştir (96). Birçok çalışmada retinopati şiddeti ve ilerlemesinde de en önemli faktörlerden biri hipertansiyon olarak saptanmıştır (97,98). Bizim alışmamızda ise HT olanlarda olmayanlara göre mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı açısından anlamlı risk artışı saptanmadı. Ancak makrovasküler komplikasyonlar açısından hipertansiflerde istatistiksel olarak anlamlı 2,86 kat artmış risk saptandı (OR:0,349, %95 CI:0,157-0,773) Ayrıca bizde literatürle benzer olarak

mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonu olanlarda olmayanlara göre HT sıklığını anlamlı derecede daha yüksek saptadık (sırasıyla, %57,7 ve %38,5%; 80,3 ve %42,2). Bu veriler bize hipertansiyonun makrovasküler komplikasyonlarda daha belirgin olmakla birlikte diyabetik kronik vasküler komplikasyon gelişiminde önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Dislipidemi, diyabetli bireylerde koroner kalp hastalığının ve mortalitesinin önemli ve bağımsız bir öngördürücüsüdür (14). Diyabetes mellitus, artmış TG, düşük HDL ve artmış küçük yoğun LDL ile karakterize aterojenik lipid profili ile ilişkilidir (99). Bizim çalışmamızda da hastalarımızda aterojenik lipid profili mevcuttu ve düşük HDL (ortalama;44,54±10,96 mg/dl), artmış LDL (ortalama;117,21±34,09mg/dl) ve artmış TG seviyeleri (ortalama;177,78±96,74mg/dl) olduğu görüldü. Prospektif kardiyovasküler Munster (PROCAM) çalışmasında diyabeti olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda artmış TG seviyeleri ve azalmış HDL düzeyi saptanmıştır (100). Tip 2 DM'li hastaların çoğu ılımlı TG yüksekliği ve düşük HDL seviyeleri ile karakterize olup, hipertrigliseridemi koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (101). 50 yıllık Medalist çalışmasında da kardiyovasküler hastalık öyküsü olan Tip 1 DM'li hastalarda daha düşük HDL kolesterol düzeyleri bildirilmiştir (102). Fakat diyabetli kişilerde hipertrigliseridemi tedavisinin etkinliği birçok çalışmada değerlendirilmiş ancak ek klinik fayda gösterilememiştir. ACCORD çalışmasının lipid düşürücü kolu, diyabetli hastalarda vasküler sonuçlar üzerinde statinler ile LDL düşürücü tedaviye fibrik asit türevlerinin eklenmesinin herhangi bir yararını gösterememiştir (103). Bununla birlikte, Diyabette Fenofibrat Müdahale ve Olay Düşürme (FIELD) çalışması ve ayrıca ACCORD alt grup analizinden elde edilen veriler, statin tedavisine rağmen sürekli olarak yüksek TG düzeylerine sahip bireylerde fibrat tedavisinin eklenmesinin olası bir yararını desteklemiştir (103,104). Diyabetik hastalarda LDL, koroner kalp hastalığının en temel belirleyicisidir (105). Bu nedenle TG düşürücü tedavinin aksine LDL'yi hedefleyen tedavilerin diyabetik hastalarda kardiyovasküler olay riskini azalttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Statin tedavisinin ele alındığı 14 randomize çalışmanın 18,000'in üzerinde diyabetli hastadan elde edilen verileri, LDL'deki her 1 mmol/L (39 mg/dL) azalma için vasküler mortalitede %9 oranında azalma ve tüm nedenleri içeren mortalitede %13'lük bir azalma olduğunu göstermiştir (61). Kalp Koruma Çalışması (HPS) verilerinde de, kardiyovasküler riski olan diyabetli bireylerde simvastatin kullanımının tüm nedenlere bağlı mortalitede %12,9, kardiyovasküler mortalitede %18 azalma sağladığı gösterilmiştir (106). Bir başka çalışmada LDL düzeyleri 100 mg/dl altına çekilen

hastalarda akut koroner olaylarda %36, inmede %48 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (107) Biz çalışmamızda HL sıklığını %72,2 ve LDL hedefte olan hasta oranını da %26,8 saptadık. Literatürle benzer olarak makrovasküler komplikasyonları olanlarda olmayanlara göre HL sıklığını da anlamlı derecede yüksek bulduk (sırasıyla, %86,9 ve %68,8). Ayrıca HL olanlarda makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir risk artışı saptadık (OR:0,680, %95 CI:0,274-1,684). Bu sonuçlar HL'nin diyabetik hastalarda yaygın görülen bir metabolik bozukluk olduğunu ve makrovasküler komplikasyon gelişiminde önemli risk faktörlerinden biri olduğunu destekler niteliktedir. Literatürde HL ve mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki ise tartışmalıdır. Birçok çalışmada HL, diyabetik nefropati riskini artırırken nöropati ve retinopati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonlarla herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Gedebjerg ve ark. (83), yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri ile diyabetik nefropati arasında güçlü ilişki bildirirken retinopati veya nöropati ile anlamlı ilişki saptamamıştır. Bjornstad ve ark. (108), Tip 1 DM'li erişkinlerde açlık TG düzeyinin, hem koroner arter kalsifikasyonu hem de albuminüri gelişme olasılığını öngördüğünü ileri sürmüştür. FIELD çalışmasında fenofibrat kullanımı ile özellikle diyabetik retinopati ve albüminürinin ilerlemesi olmak üzere mikrovasküler komplikasyonlarda ve kardiyovasküler hastalıkta anlamlı azalma gösterilmiştir (104). Diyabetik hastalarda statin tedavisi ile LDL değerlerinin %27-40 oranında azaltılmasının kardiyovasküler olay ve mortalite riskini %25-42 oranında azalttığı tespit edilmiştir (106,109). Ancak statin tedavisinin mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkileri belirsizdir. Birkaç çalışmada atorvastatin, Tip 2 diyabetli hastalarında dahil edildiği, karışık hasta popülasyonlarında GFR'deki progresif düşmeyi azaltmıştır (110,111). Bu bulgu, renoprotektif etki olarak yorumlanmış ancak statinlerin kas kütlesi üzerindeki değişikliklerinin bu etkiye neden olabileceğinin göz önünde bulundurulması önerilmiştir (112). Bizim verilerimizde de mikrovasküler komplikasyonu olanlar ve olmayanlar açısından HL sıklığında anlamlı fark yoktu (%75,3 ve %68,1). Ayrıca HL olanlarda olmayanlara göre mikrovasküler komplikasyon görülmesi açısından anlamlı artmış risk saptanmadı (OR: 0,873, %95 CI: 0,497-1,534). Bizim sonuçlarımızda literatürle benzer olarak HL'nin mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde makrovasküler komplikasyon gelişimi kadar etkili olmadığını destekledi.

Diyabette kombine risk faktörlerinin (ABC) azaltılmasının kronik vasküler komplikasyonlar üzerine etkisi de birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Tip 2 diyabetiklerde yapılan Steno-2 çalışmasında hastalar konvansiyonel grup ve yoğun

tedavi grubu (hedef; HbA1c<6,5, KB<130/80 mmHg, total kolesterol <175 mg/dl ve TG <150 mg/dl) olarak ayrılmış, yoğun tedavi grubunda kardiyovasküler hastalık riski (HR:0,47; %95 CI 0,24- 0,73), nefropati riski (HR:0,39, %95CI 0,17-0,87), ve retinopati riskinde (HR:0,42; %95 CI 0,21- 0,86) anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca tek risk faktörü (HbA1c, HT, HL) kontrol girişimine kıyasla kombine kontrolde kardiyovasküler olay riskinde % 20'lik bir azalma tespit edilmiştir (113). UKPDS 75 çalışmasında da kan basıncı ve HbA1c'nin birlikte hedeflenmesinin tek başına kan basıncı veya glisemik kontrole göre komplikasyonlar açısından daha fazla risk azalması yaptığı gösterildi (114). ADVANCE çalışmasının daha yakın tarihli bir analizinde, sıkı glukoz ve kan basıncı kontrolünün renal sonuçlar ve mortalite açısından her bir etkenin kontrolünden daha etkin olduğunu doğruladı (9). Wong ve ark. (115), ABC'nin eş zamanlı kontrolünün koroner kalp hastalığı olaylarını %38 oranında önlediğini ortaya koymuştur. Biz de çalışmamızda ABC hedefte olan ve olmayanları karşılaştırdığımızda, ABC hedefte olanların oranının oldukça düşük olduğunu (%9,5) ve ABC hedefte olmayanlarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon oranının da anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gördük (sırasıyla, %59,6/36,7ve %20,6/6,7). Bu nedenle bizde önceki veriler gibi kronik komplikasyonların gelişimin ve progresyonunun önlenmesi için glisemi, kan basıncı ve LDL kontrolünün birlikte ele alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tip 2 DM ile obezite arasında yakın ilişki bulunmaktadır ve obezite Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğudur (116). Yeni tanı konmuş obez Tip 2 diyabetik hastalarda her 1 kg'lık kaybın yaşam beklentisini 3-4 ay artıracak tahmin edilmektedir (72). Look AHEAD çalışmasında, vücut ağırlığının %5-10'unun kaybedilmesinin genel sağlık durumunu iyileştirdiği, HbA1c düzeylerini düşürdüğü, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini iyileştirdiği ve antihiperglisemik, antiHT ve lipid düşürücü ilaçların kullanımını azalttığı gösterilmiştir (117,118). UKPDS çalışmasında da, Tip 2 DM tanısından sonra üç aylık diyetin ardından verilen kilo miktarı ile aynı süre içindeki APG düzeyindeki düşüş arasında yakın korelasyon gösterilmiştir (119). Diyabeti bulunan obez vakalardan oluşan bir alt grupta yapılmış prospektif bir analizde de bilinçli kilo vermenin toplam mortalitede %25, koroner kalp hastalığı ve diyabet mortalitesinde %28 azalma saptanmıştır (120). Gedebjerg ve ark. (83), makrovasküler komplikasyonları obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, sigara içimi ve antiHT tedavi ile ilişkili bulmuştur. Literatürde obezitenin, hipertansif ve diyabetik hastalarda proteinüriyi artırıcı risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15). Aksine VKİ ile nefropati arasında ilişki olmadığını gösteren

çalışmalar da mevcuttur (121). Bizim çalışmamızda diyabetik hastalardaki obezite sıklığı literatürle benzer olarak oldukça yüksekti (%61,8). Makrovasküler komplikasyonu olanlar ve olmayanlar açısından bakıldığında anlamlı fark yoktu (sırasıyla, %62,3 ve %61,7). Ayrıca obezite ile makrovasküler komplikasyon gelişme riski açısından da anlamlı ilişki saptamadık (OR: 0,933, %95 CI: 0,512-1,889). Mikrovasküler komplikasyonlar açısından bakıldığında ise mikrovasküler komplikasyonları olanlarda olmayanlara göre obezite sıklığı daha yüksekti (sırasıyla, %67,6 ve %54,1) ve VKİ artışı ile mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı açısından 1,05 kat artmış risk vardı (OR:0,956, %95CI: 0,921-0,994). Çalışmamızda mikrovasküler komplikasyon gelişiminde obezite önemli bir risk faktörü olarak saptanırken makrovasküler komplikasyon gelişiminde ise etkili bir faktör değildi.

Diyabetik hastalarda yaş, tanı yaşı ve diyabet süresinin de vasküler komplikasyonlar ve ölüm üzerindeki etkisi önemlidir. Diyabetli hastalarda, tanı yaşı ve hasta yaşının, vasküler komplikasyon riski üzerinde değişken etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda diyabeti olan kişilerde yaşlılığın miyokard enfarktüsü ve inme riski üzerine belirgin etkileri bildirilmiştir (122,123). Bazılarında ise diyabet süresi komplikasyon gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (124) ve özellikle kadınlarda erken yaşta görülen diyabetin geç başlangıçlı olandan daha büyük risk taşıdığı bildirilmiştir (125,126). UKPDS çalışmasında yeni tanı konmuş yaşlı diyabetiklerde retinopati veya mikroalbuminüri saptanmazken artmış miyokard infarktüsü prevalansı bildirilmiştir. Aksine, genç yaşta tanı konulan hastaların 6 yıllık takibinden sonra, retinopati ve periferik nöropati riskinin arttığı gösterilirken miyokard enfarktüsü ve mikroalbuminüri riskinde ise artış saptanmamıştır (127). ADVANCE çalışmasının 2014 deki bir analizinde Tip 2 diyabetli hastalarda, hasta yaşı, tanı yaşı ve diyabet süresi bağımsız olarak makrovasküler komplikasyon ve ölüm riski ile ilişkili bulunurken, sadece diyabet süresi mikrovasküler komplikasyon için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (128). Bizim hastalarımızın yaş ortalaması $54,51 \pm 11,69$ ve hasta yaşı ile mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (OR: 0,99, %95CI: 0,967-1,014). Aksine hasta yaşı ile makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı arasında ise anlamlı ilişki tespit edildi (OR: 0,887, %95 CI: 0,848-0,927). Diyabet süresi açısından baktığımızda da literatürle benzer olarak diyabet süresi arttıkça mikrovasküler komplikasyon görülme olasılığında 1,07 kat artmış risk saptadık (OR: 0,930, %95 CI:0,889-0,972). Ancak diyabet süresi arttıkça makrovasküler komplikasyon açısından risk artışı saptanmadı (OR: 0,991, %95 CI:0,941-1,045). Bu bulgular önceki verilerle birlikte değerlendirildiğinde hasta yaşının

makrovasküler komplikasyon için, diyabet süresinin ise mikrovasküler komplikasyon gelişimi için artmış risk oluşturduğunu göstermiştir.

Kronik hastalıkların tedavisinde öz-yönetim önemli bir rol oynamaktadır (129). Diyabet öz-yönetimi, bir hastanın kendi durumunu uygun bir şekilde idare etmesi için gerekli bilgi, beceri ve yeteneklerin kolaylaştırıldığı bir süreçtir (130). Diyabet öz-yönetim faaliyetleri, yeterli beslenme, düzenli fiziksel aktivite, uygun ilaç kullanımı, ayak bakımı, düzenli olarak kan şekeri düzeylerini izleme ve sağlıklı bir yaşam tarzını sürdürme gibi bir dizi aktiviteyi içerir (131). Bazı çalışmalar diyabetik hastalar arasında kötü diyabet öz-yönetiminin uzun süreli diyabetik komplikasyonlara yol açtığını göstermiştir (132,133). Mahrevar ve ark. çalışmasında (16), Tip 2 diyabetli hastalar arasında, daha düşük diyabet öz-yönetim skoru, daha yüksek nefropati ve nöropati oranları ile ilişkili bulundu. Bizim çalışmamızda diyet uyumu olanlarda HbA1c hedefte olanların oranı anlamlı derecede daha yüksekti. Ancak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişimi açısından bakıldığında ise azalmış risk olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık görülmedi. Çalışmamızda sigara kullananlarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon görülme olasılığında artış olmakla beraber istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Egzersiz yapanlar ve düzenli KŞT yapanlarda da mikro ve makrovasküler komplikasyon görülme olasılığı daha düşük olmakla beraber istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca literatürün aksine düzenli KŞT oranları HbA1c hedefte olmayanlarda hedefte olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bunun da nedeni bu hastaların insülin kullanımının daha yoğun olması olabilir. Bu bulgular bize diyabet öz-yönetiminin komplikasyon gelişiminin azaltılmasında önemli olabileceğini ancak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

Sonuç olarak çalışmamız, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde ön planda glisemik kontrol, diyabet süresi, obezitenin daha önemli risk faktörleri olduğunu, makrovasküler komplikasyon gelişim açısından ise hasta yaşı, HT ve HL'nin en önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca diyabet öz-yönetiminin de kronik vasküler komplikasyon gelişiminde net kanıtlar olmamakla birlikte önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54
2. Cho NH. Q&A: Five questions on the 2015 IDF diabetes atlas. *Diabetes Res Clin Pract*.2016;115:157-159
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986
5. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes* 2008;26(2):77-82
6. Girach A, Manner D, Porta M. Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *Int J Clin Pract*. 2006;60(11):1471-1483
7. Skyler JS. Effects of glicemic control on diabetes complications and on the prevention of diabetes. *Clinical Diabetes*. 2004; 22(4):162-166
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *Br. Med. J*. 1995;310:83–88
9. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2068-2074

10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53. Erratum in: *Lancet* 1999;354: 602
11. Miller RG, Anderson SJ, Costacou T, Sekikawa A, Orchard TJ. Hemoglobin A1c and Cardiovascular Disease Incidence in Type 1 Diabetes: An Application Of Joint Modeling Of Longitudinal And Time-To-Event Data In The Pittsburgh Epidemiology Of Diabetes Complications (EDC) Study. *Am J Epidemiol.* 2018 Jan 31.
12. Yozgatli K, Lefrandt JD, Noordzij MJ, Oomen PHN, Brouwer T, Jager J, et al. Accumulation of advanced glycation end products is associated with macrovascular events and glycaemic control with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2018 Apr 23.
13. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2007;370:829–840
14. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5:295-315
15. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62(3):956- 962,
16. Mehravar F, Mansournia MA, Holakouie-Naieni K, Nasli-Esfahani E, Mansournia N, Almasi-Hashiani A. Associations between diabetes self-management and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Epidemiol Health.* 2016 Jan 25;38:e2016004
17. Daniel S, Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. *Principles of Diabetes Mellitus*. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp 107-121
18. Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus Eds: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. *Oxford Textbook of*

- Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press, 1635-1646
19. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: s1551-1556.
 20. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-180
 21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 10. Basım, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2018
 22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2010. *Diabetes Care*. 201 ;33 Suppl 1:S11-61
 23. Pyke D. Diabetes: the genetic connections. *Diabetologia*. 1979;17(6):333-343
 24. TA S. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37:S81
 25. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes Response to the International Expert Committee. *Diabetes care*. 2009;32(12):e159-e.
 26. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chem* 1968;22:296-308
 27. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. *JAMA*. 1996;276(15):1246-1252. Erratum in: *JAMA* 1997;277(14):1125.
 28. Krishnamurti U, Steeffes MW. Glycohemoglobin: A primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2001;47:1157-1165

29. Saudek CD, Rastogi R, Derr RL. Assesment of glycemia in diabetes mellitus: Hemoglobin A1c. *J Assoc Physicians India* 2005;53:299-304
30. Beach KW. A theoretical model to predict the behavior of glycosylated hemoglobin levels. *J Theor Biol* 1979;81:547-561
31. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM: American Diabetes Association Technical Review on tests of glycemia. *Diabetes Care* 1995;18:896-909
32. Tietz, NW. Glycated Proteins. Burtis CA, Ashwood ER(Ed). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry, USA*. 1999;790-806
33. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358: 580-591
34. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-2572
35. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139
36. Morgan CL, Currie CJ, Stott NCH, Smithers M, Butler CC, Peters JR. The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diabet Med*.2000;17:146-151
37. Çakır N. Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz İlişkisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med* 2007;3(3):61-67
38. Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum* 2008;21:160–165
39. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1422-1427.
40. Deluga AJ, Saulle LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MG. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetesmellitus or impaired glucose

- tolerance and association of hemo-globin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2005; 95:1472–1474.
41. Burcfield CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:951-957
 42. Tekeşin A., Doğan B., Yağız O., Polat H. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovasküler Hastalık ile HBA1C Seviyeleri Arasındaki Korelasyon. *İstanbul Med J* 2014;15:40-42
 43. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-2048
 44. Frykberg RG, Rogers LC. Emerging evidence on advanced wound care for diabetic foot ulcerations. Proceedings from the Superbones West Conference, 2010, Las Vegas. *Podiatry Today* 2011;24(Suppl.1):S1-S16
 45. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2016;44:260-277
 46. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35: 556-564
 47. Karaçorlu M, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Diyabetik Retinopati, İstanbul 1997,s:61-67
 48. Viswanath K, McGavin DD. Diabetic retinopathy: clinical findings and management. 2003;16(46):21-24
 49. Foley RN, Collins AJ. The growing economic burden of diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2009;9:460-465
 50. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015;5:2-7
 51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of CKD. 2013 *Kidney Int Supplement* 3:19-62.

52. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1984;310:356-360
53. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res.* 2014;80:21-35
54. S. Tesfaye. Recent advances in the management of diabetic symmetrical polyneuropathy. *J Diabet Invest,* 2 2010:33-42
55. Zellweger MJ, Haaf P, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Müller-Brand J, et al. Predictors and prognostic impact of silent coronary artery disease in asymptomatic high-risk patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2017;244:37-42
56. Said G. Diabetic Neuropathy: on updata. *J Neurol* 1996; 243: 431–440
57. Tan E. Nöropatik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu. 1.Baskı, İstanbul: Cortex iletişim hizmetleri, 2009:16-17
58. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. 2. Basım Yayın No: 816, Ankara, 2014; s14- 24
59. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2017. *Diabetes Care.* 2017;40 Suppl 1: S79
60. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486–2497
61. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117–125
62. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi 2.Baskı 2003: 2279-2332
63. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular

- complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419
64. Bild D, Teutsch SM: The control of hypertension in persons with diabetes: A public health approach. *Public Health Rep* 1987;102:522-529
65. Cameron B L. Making diabetes management routine. How often do you and your patients screen for complications? *AJN* 2002; 102(2):26
66. Çurgunlu A, Tezcan V. Tip 2 Diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı. *Diyabet Bilimi*. 2004;2(3):134-139
67. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. 2018;41(6):389-393
68. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu.1.Basım, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd.şti, Ankara, 2014,s:11-17
69. Riobo Servan P. Obesity and Diabetes. *Nutr Hosp* 2013; 28(5):138-143.
70. Serter R. Obezite Atlası. S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği 2003
71. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(3):350-359
72. Lean ME, Powrie M, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss, and prognosis in type 2 diabetes. *Diab Med* 1990;7:228-3362.
73. Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. *Arch Intern Med*. 1987; 147:1749-1753
74. Khaodhiar L, Cummings S, Apovian CM. Treating diabetes and prediabetes by focusing on obesity management. 2009;9(5):348-354
75. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31
76. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelles J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and

- development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114(1-2):29-36
77. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 (suppl 1); 39:S1-S266
 78. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004;44:397-405
 79. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1990;13(4):427-433
 80. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535-1540
 81. DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381–389
 82. Göktaş A, Karakükçü Ç, Ataş M, Demircan S. Labil Hemoglobin A1c ve Tip II Diyabetik Retinopati Arasındaki İlişki. *Ret-Vit* 2012;20:124-128
 83. Gedebjerg A, Almdal TP, Berencsi K, Rungby J, Nielsen JS, Witte DR, et al. Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: A cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. *J Diabetes Complications*. 2018; 34-40
 84. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A1c level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;97:968–969
 85. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005;165:1910–1916
 86. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 821-826

87. Mostafa SA, Coleman RL, Agbaje OF, Gray AM, Holman RR, Bethel MA. Modelling incremental benefits on complications rates when targeting lower HbA1c levels in people with Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabet Med.* 2018;35(1):72-77
88. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589
89. Harris MI. Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:754–758
90. UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713
91. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762
92. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913
93. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation.* 2013;128(12):1325-1334
94. Hurst C, Thinkhamrop B, Tran HT. The Association between Hypertension Comorbidity and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Patients: A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. *Diabetes Metab J.* 2015;39(5):395-404
95. Zarini GG, Exebio JC, Gundupalli D, Nath S, Huffman FG. Hypertension, poor glycemic control, and microalbuminuria in Cuban Americans with type 2 diabetes. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:35-40

96. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 1 Diabetes in Adults. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care London: Royal College Physicians, 2004, p: 171
97. Rodriguez-Fontal M, Kerrison JB, Alfaro DV. Metabolic control and diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2009;5:3-7
98. Rani PK, Raman R, Chandrakantan A, Pal SS, Perumal GM, Sharma T. Risk factors for diabetic retinopathy in self-reported rural population with diabetes. *J Postgrad Med* 2009;55:92-96
99. AlAdsani A, Memon A, Suresh A. Pattern and Determinants of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients in Kuwait. *Acta Diabetol.* 2004;41:1295
100. Assman E, Schulte H. The prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or type 2 diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-1724
101. Ginsberg HN. Identification and treatment of hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 1999; 1: 2337
102. Keenan HA, Costacou T, Sun JK, Doria A, Cavallerano J, Coney J et al. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study. *Diabetes Care* 2007;30: 1995–1997
103. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574
104. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493-498
105. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *Br Med J* 1998;316:823-828

106. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2516
107. Kültürsay H. Koroner arter hastalarında yüksek risk kavramı. *Anadol Kardiyol Dergisi*. 2002; 2: 61-64
108. Bjornstad P, Maahs DM, Wadwa RP, Pyle L, Rewers M, Eckel RH, Snell-Bergeon JK. Plasma triglycerides predict incident albuminuria and progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study. *J Clin Lipidol*. 2014;8(6):576-583
109. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multi-centre, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696
110. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 810–819
111. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1131–1139
112. Preiss D. Do statins reduce microvascular complications in diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):858-859
113. Gaede P, Vede I P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393
114. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006; 49: 1761- 1769

115. Wong, ND, Patao C, Malik S, Iloeje U. Preventable coronary heart disease events from control of cardiovascular risk factors in US adults with diabetes (projections from utilizing the UKPDS risk engine). *Am J Cardiol.* 2014;113:1356–1361
116. Hossain P, Kowar B, El Nahas M: Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213–215
117. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Look ARG: Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1481–1486
118. Look ARG, Wing RR: Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170:1566–1575
119. UKPDS Group. UK prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients *Metabolism*1990;39:905-912
120. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T, et al. International weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1499-1451
121. Nadir I, Topçu S, İçağasioğlu S, Yıldırım N. Tip II Diabetes Mellitusta Nefropati Gelişiminde Risk Faktörleri. *Van Tıp Dergisi:* 2003;10(3):65-68
122. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29–36
123. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J, Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1438–1443

124. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham heart study. *Diabetes Care* 2004;27:704–708
125. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404–410
126. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee DL, Lipsitz SR. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med* 2005;165:430–435
127. Davis TME, Stratton IM, Fox CJ, Holman RR, Turner RC. UK Prospective Diabetes Study 22: effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20: 1435–1441
128. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al.; ADVANCE Collaborative group. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(12):2465-2474
129. Becker G, Gates RJ, Newsom E. Self-care among chronically ill African Americans: culture, health disparities, and health insurance status. *Am J Public Health* 2004;94:2066-2073
130. Corabian P, Harstall C; Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Patient diabetes education in the management of adult type 2 diabetes. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2001, p.7-15
131. Schoenberg NE, Traywick LS, Jacobs-Lawson J, Kart CS. Diabetes self-care among a multiethnic sample of older adults. *J Cross Cult Gerontol* 2008;23:361-376
132. Shamsi M. Shrif RadGh, KachoueeA, HsanzadehA, Dejam S. Knowledge, attitude and practice of female patients with type 2 diabetes about walking out. *Payesh Health Monit* 2011;10:477-484
133. Abazari P, Vanaki Z, Mohammadi E, Amini MM. Barriers to effective diabetes self-management education. *Iran J Med Educ* 2013;13: 221-232

EKLER

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Diyabetik Hastalarda HbA1c, Metabolik Bozukluklar İle Diyabetin Komplikasyonları Arasındaki İlişki		
	Sorumlu Araştırmacı	Prof.Dr. Kamile GÜL		
	Başvuru Tarihi	09.12.2016		
	Protokol No	282		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	- Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları - Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen kan, idrar, doku, radyolojik görüntü veya benzeri materyalle yapılacak araştırmalar			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	<p style="text-align: center;">Oturum No: 2016/21 Karar No: 03 Tarih:28.12.2016</p> <p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.</p>			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Başkan Prof. Dr. Metin KILINÇ	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sefa RESİM Üye	Üroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ Üye	Anestezi ve Reanimasyon	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nurten AKKEÇECİ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Murat BAYKARA Üye	Radyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Burak DOĞAN Üye	Çocuk Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

DİYABETİK HASTALARDA HBA1C VE EŞLİK EDEN EK METABOLİK BOZUKLUKLAR İLE DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yazar Merve Uyan

Gönderim Tarihi: 25-Haz-2018 11:11AM (UTC+0400)

Gönderim Numarası: 978392386

Dosya adı: merve_intihal_raporu.doc (601.5K)

Kelime sayısı: 10516

Karakter sayısı: 73195

DİYABETİK HASTALARDA HBA1C VE EŞLİK EDEN EK METABOLİK BOZUKLUKLAR İLE DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

ORJİNALLIK RAPORU



BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	readgur.com İnternet Kaynağı	%2
2	www.rustuserter.com İnternet Kaynağı	%1
3	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
4	diyabet.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
5	www.daahk.org İnternet Kaynağı	%1
6	www.cukurovaabile.org İnternet Kaynağı	%1
7	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
8	www.medikalakademi.com.tr İnternet Kaynağı	%1

9	www.ichastaliklaridergisi.org İnternet Kaynağı	% 1
10	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.logos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.kaynakindir.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	tipdergisi.bozok.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	www.turkjem.org İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<% 1
17	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
18	www.via-drcengizdogan.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	www.readperiodicals.com İnternet Kaynağı	<% 1
20	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

21	Gülcihan Gülcan, Özden Turan, Yelda Türkmenoğlu, Emine Türkkkan, Gülşen Köse. "The Frequency and Clinical Features of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants Hospitalized with the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infection", Güncel Pediatri, 2015 Yayın	<%1
22	livsempozyumgunleri.com İnternet Kaynağı	<%1
23	tip.fusabil.org İnternet Kaynağı	<%1
24	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
25	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<%1
26	ALTAY, Birsen and AVCI, İknur Aydın. "Huzurevinde yaşayan yaşlılarda özbakım gücü ve yaşam doyumu arasındaki ilişki", Dicle Üniversitesi, 2009. Yayın	<%1
27	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
28	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1

29	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
30	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
31	Melek Başer, Rahime Özgür, Osman Maviş, Ali Abbas Özdemir, Ali Özkeskin, Ömer Küçükdemirci, Tayfun Elibol. "The relationship of hs-CRP with regulation of hypertension in patients who have both Type 2 diabetes mellitus and hypertension", SiSli Etfal Hastanesi Tıp Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital, 2014 Yayın	<% 1
32	Ahmet ÖZKAĞNICI, Mine TOKGÖZ. "Assessment of Macula and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness with Optical Coherence Tomography in Myopia", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2012 Yayın	<% 1
33	www.ecco-org.eu İnternet Kaynağı	<% 1
34	www.eacsociety.org İnternet Kaynağı	<% 1
35	www.diabetesclinic.ca İnternet Kaynağı	<% 1

36 YILMAZ, Dilek, SÖNMEZ, Ferah, KARAKAŞ, Sacide, YAVAŞCAN, Önder, AKSU, Nejat and KURT, İmran. "Kronik böbrek hastalıklı çocuklarda sıvı dağılımının biyoelektrik impedans analizle değerlendirilmesi", Pamukkale Üniversitesi, 2016.
Yayın

37 Tuba Ugar, Onur Kogak, Ali Akpek. "New concept design of an insulin pen for visually impaired or blind diabetus mellitus patients", 2016 Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), 2016
Yayın

38 tuncelihsn.gov.tr
İnternet Kaynağı

39 TEKEŞİN, Aysel, DOĞAN, Belma, YAĞIZ, Orhan and POLAT, Hayri. "Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovasküler Hastalık ile HBA1C Seviyeleri Arasındaki Korelasyon", İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2014.
Yayın

40 www.meds2.ktu.edu.tr
İnternet Kaynağı

41 www.scielo.br
İnternet Kaynağı

42 Turgay ULAŞ, Taner BAŞTÜRK, Tamer

	SAKACI, Abdulkadir ÜNSAL, Fatih BÖRLÜ. "Relationship Between Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels and Insulin Resistance in Patients with Chronic Renal Failure", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2012 Yayın	<%1
43	Submitted to Düzce Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
44	www.ofthalmoskop.net İnternet Kaynağı	<%1
45	NADİR, Işıl, TOPÇU, Saniye, İÇAĞASIOĞLU, Serhat and YILDIRIM, Nilüfer. "Tip II diabetes mellitusta nefropati gelişiminde risk faktörleri", TUBITAK, 2003. Yayın	<%1
46	www.tsn.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
47	www.lifeimaginedcoaching.com İnternet Kaynağı	<%1
48	www.idf.org İnternet Kaynağı	<%1
49	Submitted to Çanakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<%1
50	bekircakir.com İnternet Kaynağı	<%1

51	Tampin, B. "Neuropathischer Schmerz", physioscience, 2014. Yayın	<% 1
52	4181.indexcopernicus.com İnternet Kaynağı	<% 1
53	ichastaliklaridergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
54	www.sbudyabetveobezite.org İnternet Kaynağı	<% 1
55	kadinkongre.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
56	earsiv.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
57	www.thd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
58	library.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
59	ERDOĞAN, Hilal Kaya, GÖKDEMİR, Gonca, PURİŞA, Sevim and ALTUNAY KIVANÇ, İlnur. "Dermatoloji polikliniğine başvuran erişkin obez hastalarda görülen deri bulgularının değerlendirilmesi", TUBİTAK, 2011. Yayın	<% 1
60	NURAL, Nesrin, HİNDİSTAN, Sevilay,	

GÜRSOY, Ayla Akkaş and BAYRAK, Nalan. "Bir sağlık ocağına başvuran tip 2 diabetes mellitus tanılı hastaların epidemiyolojik özellikleri ve prognozu", Türk Silahlı Kuvvetleri, 2009.

Tayın

<%1

Antları çıkar

Özetinde

Eylemleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı çıkar

Özetinde