T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadi Furkan ENGÜRÜLÜ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nilüfer ÖZDEMİR

Manisa, 2022

ÖNSÖZ

Çocukluk hayalim olan hekimliğin belki de temeli olan İç Hastalıkları ihtisasımı bitirmeye yaklaştığım bu günlerde, başta tez danışmanım hocam Doç. Dr. Nilüfer Özdemir'e, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Elmas Kasap'a, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Fatma Taneli'ye ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren ve donanımlı bir hekim olma yolunda her daim destekleyen annem, babam ve kardeşime,

İç Hastalıkları ihtisası boyunca birlikte çalıştığımız ve zorlukları aştığımız Dr. Hikmet Akar ve diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar kısmında desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Serkan Erdal ve Uzm. Dr. Ahmet Angın'a

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde hem vakaları çalışmamıza dahil etme sürecinde hem de tez yazım sürecinde her zaman bana destek olan Uzm. Dr. Sedat Can Güney'e, Uzm. Dr. Can Akçura'ya ve Uzm. Dr. Samet Alkan'a, yine polikliniğimizde desteklerini esirgemeyen Burçin Aktürk ve Emre Kayhan'a,

Hayatımdaki tüm güzellikleri borçlu olduğum, varlığıyla bana hep güç veren, huzur veren biricik sevgilim, müstakbel eşim Merve'ye en derinden teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sadi Furkan ENGÜRÜLÜ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……i
İÇİNDEKİLER…….....İİ
TABLOLAR LİSTESİ……...iv
KISALTMALAR LİSTESİ……v
I. GİRİŞ..... 1
II. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi 3
2.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması..... 5
2.3. Diyabetes Mellitus Klinik, Tanı ve Laboratuvar Tetkikleri 7
2.4. Diyabetik Hastanın Değerlendirilmesi 11
2.5. Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları..... 14
2.5.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)..... 15
2.5.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)..... 18
2.5.3. Laktik asidoz 20
2.5.4. Hipoglisemi 21
2.6. Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları 24
2.6.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları..... 24
2.6.1.1. Diyabetik Hastalarda Kardiyovasküler Korunma 27
2.6.1.2. Periferik Arter Hastalığı 30
2.6.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları..... 31
2.6.2.1. Diyabetik Retinopati 31
2.6.2.2. Diyabetik Nefropati 32
2.6.2.3. Diyabetik Nöropati 33
2.7. Diyabetes Mellitusun Önlenmesi ve Hastalıktan Korunma 36

2.8. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Tanımı ve Fizyopatolojisi 37

2.9. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Diyabetes Mellitus İlişkisinin Değerlendirilmesi 42

III. GEREÇ VE YÖNTEM 50

IV. BULGULAR 52

4.1. Demografik Veriler 52

4.2. Hastaların Klinik Verileri ve Komplikasyonlar Açısından Değerlendirilmesi 54

4.3. Pankreas Enzimlerinin Değerlendirilmesi 56

4.4. Fekal Elastaz Düzeyleri, Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi 61

V. TARTIŞMA 70

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 76

VII. ÖZET 78

VIII. ABSTRACT 80

IX. KAYNAKLAR 82

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetes Mellitus ve Prediyabet Tanı Kriterleri……..8

Tablo 2. Demografik Veriler…….....53

Tablo 3. Çalışmadaki Hastaların Tedavi Tipleri ve Oranları……55

Tablo 4. Çalışmadaki Hastaların DM Komplikasyon Oranları…….56

Tablo 5. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Görülen Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri……59

Tablo 6. Hastaların Pankreatik Enzim Düzeylerinin Diyabet Tipine Göre Dağılımları……..….60

Tablo 7. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Diyabetes Mellitus Tipleri……61

Tablo 8. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Olan Hastaların Laboratuvar Değerleri……64

Tablo 9. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Olan Hastalar ve Aldıkları Tedaviler……65

Tablo 10. Diyabetik Retinopati ve Ekzokrin Pankreas Yetmezliği İlişkisi….. 66

Tablo 11. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Diyabetin Komplikasyonları…..68

Tablo 12. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Covid-19……..69

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

ASA: Asetilsalisilik Asit

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

CDC: Center for Disease Control and Prevention

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DPP: Diabetes Prevention Programme

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

eGFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

ELISA: Enzim Linked Immunosorbent Assay

FE-1: Fekal Elastaz-1

HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

MODY: Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti

NHANES: National Heath and Nutrition Examination Survey

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PERT: Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi

SGLT-2: Sodyum Glukoz Ko-transporter -2

T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

I. GİRİŞ

Diyabetes mellitus pankreasın endokrin fonksiyonlarındaki bozukluklar, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma hastalığıdır [1].

Pankreas bezi, ekzokrin ve endokrin salgı fonksiyonları bulunan mikst bir salgı bezidir. Pankreasın esas büyük kısmını ise bezin ekzokrin salgı yapan kısmı oluşturmaktadır (%84). Duktal hücreler ve kan damarları ortalama olarak %4'ünü, endokrin salgı yapan kısmı ise yalnızca %2'sini oluşturmaktadır [2].

Ekzokrin ve endokrin pankreas anatomik ve fizyolojik olarak çok yakından bağlantılıdır. Ekzokrin dokuyu etkileyen bir patoloji endokrin fonksiyonda bir bozulmaya sebep olabileceği gibi tam tersi endokrin fonksiyonda bir bozulma da ekzokrin fonksiyonları etkileyebilmektedir [3].

Pankreatik enzimlerin (tripsinojen, amilaz, lipaz, DNAaz, RNAaz) sindirimdeki esas rolü proteinlerin, karbonhidratların lipidlerin ve nükleotidlerin hidrolizidir. Pankreas ekzokrin yetmezliği; ekzokrin pankreas hormonlarının eksikliği sonucu normal sindirimin sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır. Pankreas ekzokrin yetmezliğinin en yaygın nedeni kronik pankreatit olmakla birlikte, cerrahi bazı girişimler, kistik fibroz, pankreas kanal obstrüksiyonu, çölyak hastalığında olduğu gibi azalmış pankreatik stimülasyon, Zollinger Ellison sendromunda olduğu gibi pankreatik enzimlerin asit ilişkili yıkımı da pankreas ekzokrin yetmezliğine sebep olabilir [4].

Diyabetes mellitus tanılı hastaların önemli bir kısmında da (10-74%) pankreas ekzokrin yetmezliği olduğu gösterilmiştir [5]. Bulantı-kusma, şişkinlik hissi, diyare ve steatore gibi gastrointestinal sistem şikayetleri diyabetik hastalarda sıkça görülebilmektedir [5]. Bu semptomlar aldıkları oral antidiyabetiklere bağlı (metformin gibi), otonomik nöropatiye bağlı, ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı, çölyak hastalığı sonucu ya da pankreas ekzokrin yetmezliğine bağlı olabilir. İleri inceleme ve detaylı anamnez ayırıcı tanıda önemlidir. Ekzokrin pankreas yetmezliği diyabetes

mellitusun yaygın bir komplikasyonu olarak öne çıkabileceği düşünülmektedir. Pankreas ekzokrin yetmezliği tanısı alan hastalarda enzim replasman tedavisi semptomlarda iyileşme ve glisemik kontrolün sağlanmasına yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [6].

Son çalışmalarda non-invaziv gaita tetkikleri, gaitada fekal elastaz-1 (FE-1) düzeylerinin ölçümü sıkça kullanılmıştır [7]. Fekal-elastaz-1 düzey ölçümü kolay ölçülebilir, ucuz ve kolay uygulanabilmesi açısından oldukça avantajlı bulunmuştur. FE-1 düzeylerinin 200 µg/g'ın üzerinde olması pankreas ekzokrin yetmezliğini dışlamak için yüksek negatif prediktif değerlere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu değerlerin altındaki FE-1 düzeyleri %11'e kadar varan yanlış pozitif değerler ile ilişkili olabilmektedir [8]. Bu sebeple 200 µg/g'ın altında olan değerlerde sınır değer olarak kullanılacak değerler konusunda ortak bir görüş mevcut değildir.

Fekal elastaz-1 düzey ölçümleri esasında tek başına pankreas enzim yetmezliğini göstermekten ziyade pankreas enzim düzeylerini ölçmekte kullanılmaktadır. Primer ya da sekonder pankreas enzim yetmezliği ayrıcı tanısını yapmakta yetersiz kalmaktadır: İnce bağırsak villöz hasarı yapan hastalıklarında ayırt edici değildir (bakteriyel aşırı çoğalma, Çölyak hastalığı, laktoz intoleransı) [9], [10]. Ancak yine de enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Fekal Elastaz-1 ölçümü özellikle ciddi pankreas ekzokrin yetmezliği olan vakalarda ekzokrin fonksiyonları direkt olarak göstermekte ve ekzokrin pankreas yetmezliği tanısında standart ve kabul görmüş bir test olarak kullanılmaktadır [11],[12].

Dispeptik yakınmaları olan diyabetik hastalarda pankreas enzim replasman tedavisi ile yakınmalarının gerilediği ve hatta post prandial glikoz düzeyi ve glikolize hemoglobin düzeylerinde düşüş olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Asemptomatik hastalarda ise pankreas enzim replasman tedavisi ile A,D,E,K vitaminlerinin emiliminde ve protein nutrisyonunda iyileşme görülmüştür. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte pankreas enzim replasman tedavisine olumlu yanıt halinde tedavinin devamı

önerilmektedir [6]. Bu noktada öncelikle pankreas enzim replasman tedavisi verilebilecek hasta popülasyonun doğru belirlenmesi önemli olacaktır.

Literatürde, glisemik kontrol ve ekzokrin pankreas yetmezliği arasındaki ilişkiyi araştıran yayınlarda bazı farklı sonuçlar bulunmuştur. Yine diyabetes mellitusun süresi ve ekzokrin pankreas yetmezliği arasındaki ilişki de değerlendirilmiş bazı çelişkili sonuçlar ile diyabetes mellitusun süresi uzadıkça ve glisemik kontrol bozuldukça daha sık ekzokrin pankreas yetmezliği görüldüğü belirtilmiştir [3], [13].

Ülkemizde ve dünyada diyabetik hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliğini irdeleyen çalışmalar sınırlı olup bu çalışma ile tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda klinik ve laboratuvar bağlantılı olarak ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı, diyabetin süresi ve komplikasyonları ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus; insülin sekresyonunda bozulma ya da insülin direnci ve bu dirence karşı uygunsuz ve / veya yetersiz insülin salgılanmasının birlikte sebep olduğu, metabolizmanın ve glisemik kontrolün bozulduğu bir sendromdur [14].

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak 34.5 milyon insanın (yaklaşık olarak toplam nüfusta 10.5%) etkilendiği, bunların 5-10% Tip 1 diyabetes mellitus tanılı olduğu, kalanın büyük çoğunluğunun Tip 2 diyabetes mellitus olduğu bilinmektedir. Yakın dönemde American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği) tarafından literatürde "Maturity Onset Diabetes of the Young" olarak tanımlanan Türkçe'de Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabet'i olarak yer alan yeni bir grup tanımlanmıştır [14]. 2017'de Amerika Birleşik Devletleri'nde "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) olarak anılan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından Amerikan toplumunun 9.5%'unda diyabetes mellitusa sahip olduğu ve Amerikan toplumunun neredeyse 34%'ünde prediyabet denilen diyabetes mellitus için

risk faktörü oluşturan ciddi bir durum olduğunu tahmin edilmektedir. Diyabetes mellitusu olan bireylerin de yaklaşık %25'i tanı alamamaktadır.

Sonraki bölümde "Diyabetes Mellitusun Sınıflandırması" başlığında diyabetes mellitusun tipleri ve yukarıda bahsedilenler detaylı olarak irdelenecektir.

Son iki dekadda dünya çapındaki diyabetes mellitus prevalansı dramatik olarak artış göstermiştir. 1985 yılında tahmini olarak 30 milyon vakadan 2017'de dünya çapında 415 milyon vakaya yükseldiği tahmin edilmektedir. Mevcut yükseliş eğilimi ile 2040 yılında dünya çapında 642 milyon diyabetes mellitus hastası olacağı öngörülmektedir [15], [16].

Tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitusun iki tipinde de görülme sıklığında artış görülmekle birlikte, endüstrileşen ülkelerde artan obezite, artan sedanter yaşam, toplumlardaki yaşlanma ve ortalama yaşın artması ile tip 2 diyabetes mellitus görülme sıklığında çok daha hızlı bir artış görülmektedir [16].

Tip 1 diyabetes mellitus insidansında ise dünya çapında 3-5%'e yakın bir artış görülmektedir. Bu artışın sebebi çok net açıklanamamakla birlikte, erken yaşlarda tip 1 diyabetes mellitus tanısı konulma sıklığı artmaktadır. Önemli bir nokta olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetik hastaların yaklaşık 25%'ine, dünya çapında ise 50%'sine tanı konulamamaktadır [16].

Glukoz homeostazisi, oral yolla alınan gıdalardan elde edilen glukoz, karaciğerde glukoz üretimi (glukoneogenez) ve periferik doku ve organlarda kullanılan glukozun dengesinden oluşmaktadır. Metabolik denge ve eşitliğin en önemli kontrol mekanizmalarından biri "insülin"dir. Metabolik yolaklar, nöral iletiler ve glukagon gibi diğer hormonlar da metabolik denge üzerine etkilidir [16].

Glukoz ve lipid dengesi üzerinde etkili olan organlar, yağ ve kas doku ile, nöral ve adipokin-myokin gibi moleküller ile humoral yollar ile etkileşim halindedir [16]. Açlık halinde metabolizmayı kontrol eden mekanizmalar ile insülin düzeylerinde düşüş, glukagon düzeylerinde artış ile karaciğerde glukoneogenezde ve glukojen yıkımında artış sağlanır. Glukoz tüketen

periferik kas ve yağ dokudan glukoz alımı azaltılır. Yemek sonrası postprandial dönemde ise glukoz artışı ile glukagon düzeyleri azalır ve insülin yükselir. Az önce bahsedilen mekanizmalar tam tersi yönde işler. Yemek sonrası glukozun büyük çoğunluğu iskelet kası tarafından kullanılır [16].

İnsülin pankreatik beta hücreler tarafından üretilir. İlk olarak 86 aminoasitten oluşan tek zincirli öncü maddesi olan preproinsülin üretilir. Proteolitik mekanizmalar ile amino- terminal peptit kesilir ve proinsülin oluşur. Proinsülin, “Insulin-like Growth Factor 1 ve 2 (IGF-1 ve 2)” ile ilişkilidir. Internal 31 rezidü fragmanın da molekülden uzaklaştırılması sonrası C-peptit oluşur. Olgun insülin molekülü ve C-peptit birlikte depolanır ve birlikte salınırlar. C-peptit molekülü kandan insüline kıyasla daha yavaş uzaklaştırıldığından dolayı, insülin sekresyonunun daha kesin bir belirteci olarak kullanılabilir [16].

Çeşitli nörotransmitterler, aminoasitler, ketonlar da etkili olsa da İnsülin sekresyonunda esas uyarıcı faktör kan glukoz düzeyidir. 70 mg/dl’nin üzerindeki kan glukoz düzeyleri insülin salınımını uyarırlar. Pankreas beta hücrelerinde ATP bağımlı K kanallarının inhibisyonu ile oluşan depolarizasyon sonrası, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılması ve hücre içine kalsiyum girişi ile insülin sekresyonu uyarılır. Glukagon benzeri peptit ve glukoz bağımlı insülinotropik peptit gibi diğer moleküller beta hücreleri üzerinde bulunan inkretin reseptörleri üzerinden insülin salınımını uyarabilirler [16].

2.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Diyabetes mellitus ana olarak tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak her geçen gün yapılan ve diyabetin moleküler patolojisini araştıran çalışmalarda hastalığın patogenezi daha iyi anlaşılmakta, tek gen defektleri, hiperglisemiye sebep olan faktörler arasında bağlantılar kurulmaktadır. Bu alternatif diyabetes mellitus formları, tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitusun özelliklerini taşıyabilir.

Günümüzde bilinen patolojik ve etyolojik mekanizmalar ışığında diyabetes mellitus 4 ana grup olarak sınıflandırılabilir. Tip 1, Tip 2, sekonder ve

monogenik diyabeti de içeren diğer tipler ve gestasyonel diyabetes mellitus. [17].

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), pankreatik beta hücrelerinin bir otoimmün süreç sonucu yıkılması nedeniyle meydana gelmektedir. Bu hastalar neredeyse komplet insülin yokluğundan muzdariptirler ve bu nedeniyle ketoasidoz denilen, yaşamı tehdit eden bir durumla karşı karşıyadırlar. Bu durum tanı anında olabileceği gibi, ilerleyen süreçte glukoz homeostazisinin insülinin komplet yokluğu nedeniyle tamamen bozulması nedeniyle de gelişebilir. “Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları” başlığı altında diyabetik ketoasidoz detaylı olarak tartışılacaktır.

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ise, insülin direnci, insülin salınımında azalma ya da hepatik glukoz üretiminde artış gibi heterojen mekanizmalar ile karakterizedir. İnsülinin etkisi ya da salınımında metabolik ya da genetik defektler tip 2 diyabetes mellitustaki hiperglisemiye sebep olan en yaygın mekanizmalardandır.

Tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus her ikisi de glukoz homeostazisinde progresif kötüleşme ile seyreder. Klinik tanı için gerekli sınırlar aşıldığında tanı konulur ancak bu sürece kadar T2DM terminolojisinde prediyabet olarak anılan “bozulmuş açlık glukozu” (impaired fasting glucose), ve bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance) yer almaktadır. Bir sonraki başlıkta bu kavramlar detaylı olarak irdelenecektir.

Eski tanımlamalarda yer alan “insülin-bağımlı diyabetes mellitus” ve “insülin-bağımlı olmayan diyabetes mellitus” kavramları artık kullanılmamaktadır. Ayrıca artık “yaş” da tanı kriterleri arasında yer almamaktadır.

Diyabetin diğer formları, insülin sekresyon ya da etkilerinde bozukluklar ile sonuçlanan genetik defektler- monogenik diyabetes mellitus ya da gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) olarak anılan gruptaki bozukluklar genelde otozomal dominant aktarılırlar. Bu grupta hiperglisemi genellikle 25 yaş

altında, genç yaşlarda başlar. Hatta bazen neonatal dönemde bile başlayabilir. Azalmış ya da bozulmuş insülin salınımı ile seyreder.

Primer olarak ekzokrin pankreası etkileyen kronik pankreatit ya da kistik fibrozis gibi hastalıklar sonucu da diyabetes mellitus gelişebilir. Bu durum sekonder diyabetes mellitus olarak tanımlanmaktadır [18]. Bizim çalışmamızda ise bir "pankreas endokrinopatisi" olarak diyabetes mellitusun pankreasın ekzokrin fonksiyonları üzerine olarak etkisi araştırılmıştır.

2.3. Diyabetes Mellitus Klinik, Tanı ve Laboratuvar Tetkikleri

Diyabetes mellitus tanısı, açlık plazma glukozu ölçümü, 75 Gram OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu ölçümü ile, semptomları olan kişilerde herhangi bir anda plazma glukozu ölçümü ile ya da HbA1c ölçümleri ile koyulabilir. Açlık plazma glukozu, 75 gram OGTT'de 2. saat plazma glukozu ölçümleri ve HbA1c ölçümlerinin tanısal amaçlı taramalarda eşit düzeyde uygun olduğu gösterilmiştir [17].

Ancak tarama esnasında kullanılan bu testlerin, her bireyde diyabetes mellitusu tespit etmek için yeterli olmayabileceği bilinmelidir [17]. Çok ağır diyabetes mellitus semptomlarının bulunduğu durumlar dışında tanının sonraki gün aynı ya da farklı bir yöntemle doğrulanması gereklidir [1].

Tablo 1'de diyabetes mellitus ve prediyabet tanı kriterleri ve laboratuvar sınır değerleri görülmektedir.

Tablo 1. Diyabetes Mellitus ve Prediyabet Tanı Kriterleri

	Diyabetes Mellitus	**Prediyabet**		
		İzole Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	**İzole Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)**	**BAG+BGT**
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)	≥126	100-125	<100	100-125
OGTT 2. Saat Glukoz Düzeyi (mg/dL)	≥200	<140	140-200	140-200
HbA1c Düzeyi (%)	≥6.5	5.7-6.4	5.7-6.4	

Tip 2 diyabetes mellitustan primer korunma için yapılan müdahalelerin bozulmuş glukoz toleransı ya da bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu olan bireylerde etkili olduğu görülmüştür. Yalnızca bozulmuş açlık glukozu olan ya da HbA1c düzeyi ölçümleri ile prediyabet tanısı alan bireylerde ise primer korunma müdahalelerinin etkisi gösterilememiştir.

Rastgele plazma glukozu ölçümleri günün herhangi bir saatinde herhangi bir açlık ya da tokluk durumu göz önünde bulundurulmaksızın yapılan ölçümlerdir. Rastgele plazma glukozu ölçümlerinde 200 mg/dL ve üzerindeki değerler, diyabetes mellitus semptomları ile birlikte diyabetes mellitus tanısına götürür [1].

Diğer yöntemler ile aşikâr diyabetes mellitus tanısı konulamamış ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden bireylerde Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılmaktadır. 8 saatlik açlık sonrası 75 gram oral glukoz alımından 2 saat sonra plazma glukoz düzeyleri ölçülür. Uygulanması daha zor, tekrarlanması güç bir tetkik olmakla birlikte, prediyabet ve diyabetes mellitus tespiti için daha duyarlıdır [1]. Gürültülü ve aşikâr başlangıç nedeniyle tip 1 diyabetes mellitus için OGTT yapılması istisnai durumlar dışında gerekmez.

Glikolize hemoglobin ölçümleri diyabetes mellitus tanısında önemli bir yerde olmakla birlikte ölçümlerinin standartlara uygun yapılması büyük bir önem arz etmektedir. “American Diabetes Association” (ADA), kılavuzlarına göre HbA1c ölçümleri “National Glycohemoglobin Standardization Program” (NGSP) tarafından sertifiye edilmiş ve yine bir Amerika Birleşik Devletleri çalışması olan “Diabetes Control and Complications Trial” çalışmasına uygun “HPLC” (High Performance Liquid Chromatography) yöntemleri ile yapılmalıdır [17], [1].

HbA1c düzeyi ölçümlerinin, açlık plazma glukozu ve OGTT’ye karşı pek çok açıdan üstünlüğü bulunmaktadır. HbA1c ölçümleri için bireyin aç olması gerekmemektedir. Daha stabil sonuçlar sunmaktadır ve bireylerde gün ve gün değişebilen hastalık, diyet, stres gibi faktörlerden daha az etkilenmektedir. Ancak yine de daha pahalı olması, sınır değerlerinin kesin olamaması, dünyada daha az yaygın olması gibi olumsuz yönleri de bulunmaktadır. HbA1c ölçümlerinde tanısal sınır 6.5% ve üzeri olarak tanımlanmıştır. Ancak Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan “National Heath and Nutrition Examination Survey” (NHANES) verilerine göre A1c, açlık glukozu ve 75 gram OGTT testinin 2.saat kan glukoz düzeyleri ile tanı konulan diyabetes mellitus hastalarının HbA1c ile yalnızca %30’una tanı konulabileceği gösterilmiştir [19]. HbA1c, tüm bu kısıtlı ve olumsuz yönlerine rağmen, tarama programlarını artırmak amacı ile 2009’da tanı kriterleri arasına eklenmiştir [20].

HbA1c düzeyi ile diyabetes mellitus tanısı konulurken; A1c’nin kan glukoz düzeyinin indirekt bir göstergesi olduğu ve yaş, ırk, gebelik, hemodiyaliz, orak

hücreli anemi gibi hemoglobinopatiler gibi birçok faktörden daha etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır [17]. Hemoglobin varyantları, orak hücreli anemi, hemolitik anemi gibi hematolojik hastalıklarda HbA1c ölçümleri etkilenmektedir. Hemoglobin varyantlarından bağımsız olarak bireyin ırk ve milliyetinden de etkilenmektedir. Örneğin; Afrikalı Amerikalılarda non-Hispanik beyaz ırka kıyasla daha yüksek HbA1c düzeyleri görülebilmektedir [21].

Artmış alyuvar yapım ve yıkımı yani artmış hücre turn-over'ı ile seyreden durumlarda; örneğin gebelik [22], orak hücreli anemi, glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği [23], EPO tedavisi, hemodiyalize giriyor olmak, kan kaybı ya da transfüzyon yapılmış olmak gibi durumlarda HbA1c ölçümleri güvenilir olmayacağından dolayı yalnızca kan glukoz düzeyi tanı ve takip için kullanılmalıdır. Demir eksikliği olan hastalarda bile HbA1c düzeylerinin etkilenebileceği unutulmamalıdır [24].

Asemptomatik yetişkinlerde 35 yaşından başlayarak diyabet ya da prediyabet açısından tarama önerilmektedir. Özellikle fazla kilolu ya da obez bireylerde (vücut kitle endeksi 25 kg/m^2'nin üzerinde olan) aşağıdaki risk faktörlerinin de varlığında tarama yapılmalıdır [17].

1. Birinci derece yakınlarında diyabetes mellitus olan bireyler
2. Yüksek riskli ırk ve etnik gruptan olma
3. Kardiyovasküler hastalık öyküsü
4. Hipertansiyon öyküsü
5. HDL kolesterol düzeyinin 35mg/dL'nin altında, trigliserit düzeyinin 250 mg/dL'nin üzerinde olması,
6. Polikistik over sendromu olan kadınlar
7. Fiziksel inaktivite ve sedanterlik
8. İnsülin direnci ile ilişkili olabilecek diğer durumlar (ciddi obezite, akantozis nigrikans)

Prediyabeti olan (bozulmuş açlık glukozu olan, bozulmuş glukoz toleransı olan ya da HbA1c'si %5.7-6.4 arasında olanlar) bireylerde yıllık tarama önerilmektedir. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan kadınlar en fazla 3

yılda bir olacak şekilde takip edilmelidir. Tüm testleri normal olan bireylerde de yine klinik durumları göz önünde bulundurularak en fazla 3 yılda bir tarama önerilmektedir [17].

Prediyabet tanımı; glukoz düzeyleri diyabetes mellitus için gerekli kriterleri karşılamayan ancak bozulmuş karbonhidrat metabolizması olan bireyler için kullanılmaktadır [25]. Prediyabet; bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ya da HbA1c düzeylerinin %5.7-6.4 arasında olduğu durumları kapsamakla birlikte kendi başına bir klinik antite olarak değil, diyabetes melitusa ve kardiyovasküler hastalıklara progresyon açısından risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Prediyabet; obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile de ilişkilidir [17].

Bozulmuş açlık glukozu, açlık plazma glukoz düzeyinin 100- 125 mg/dL olduğu durumları, bozulmuş glukoz toleransı ise 75 gram OGTT sonrası 2.saat plazma glukoz düzeyinin 140-200 mg/dL olduğu durumları tanımlar [26]. Plazma glukoz düzeyleri ölçümü gibi HbA1c düzeyi tetkik edilmesi de prediyabetten diyabetes mellitusa progresyonu öngörme konusunda önemlidir. 16 kohort çalışmasının incelendiği ve toplamda 44203 katılımcı arasında yapılan bir sistematik derlemede HbA1c'si 6.0-6.5 arasında olan hastalarda 5 yıl içinde diyabetes mellitus gelişme riskinin HbA1c'si %5 olanlara kıyasla 5 kat daha fazla gösterilmiştir [27].

2.4. Diyabetik Hastanın Değerlendirilmesi

Klasik diyabet semptomları olan, tetkiklerinde diyabetes mellitus saptanan hastalarda, tanı konulduktan sonra diyabet ilişkili akut ya da kronik semptomlara yönelmek ve diyabetes mellitusun tipini belirlemek gereklidir [17],[16].

Diyabetes mellitus ve komplikasyonları çok geniş bir çerçevede semptomları içermektedir. Akut hiperglisemiye bağlı semptomlar hastalığın herhangi bir aşamasında görülebilirken, kronik hiperglisemiye bağlı semptomlar genellikle hastalığın daha ileri dönemlerinde görülür. Anamnez ve fizik muayene ile akut hiperglisemi için semptom ve bulgular değerlendirilmeli

ve diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları için hastalar araştırılmalıdır [16].

Tam ve detaylı bir anamnez ile hasta öyküsü edinilmeli, diyabet ilişkili açılardan özellikle sorgulanmalıdır. Kilo değişimleri, ailede diyabetes mellitus öyküsü, uyku öyküsü, kardiyovasküler açıdan risk faktörleri, egzersiz ve sigara durumu, alkol kullanımı sorgulanmalı; poliüri, polidipsi, kilo kaybı, yorgunluk, güçsüzlük, bulanık görme, sık sık enfeksiyonlar geçirme, minör travmaların geç iyileşmesi gibi diyabet ile ilişkili semptomlar sorulmalıdır.

Diyabetes mellitus tanısı konulduktan sonra, tanının konulma zamanında semptomların gözden geçirilmesi diyabetes mellitus tanısının ve tipinin doğruluğunun teyidi açısından önem arz etmektedir. Hastanın aldığı önceki diyabetes mellitus tedavileri, önceki laboratuvar ve tetkik sonuçları, hipoglisemin varlığı ya da yokluğu, diyabet ile ilişkili komplikasyonların varlığı ya da yokluğu, beslenmesi ve diyet programının öğrenilmesi hastanın değerlendirilmesinde gereklidir.

Üretken çağdaki kadınlarda gebelik planları öncesi Amerikan Diyabet Derneği önerileri doğrultusunda sıkı bir glisemik kontrol sağlanmalıdır. HbA1c düzeylerinin konsepsiyon öncesi %6.5'in altında olması önerilmektedir [28].

Tam fizik muayene ardından diyabetes mellitus ile ilişkili olabilecek bulgulara dikkat edilmelidir. Vücut kitle indeksi, göz muayenesi, ortostatik kan basıncı, periferik nabızlar ve ayak muayenesi diyabetik hastalarda önemlidir [16].

Yeni tanı konulan her diyabetes mellitus hastasında diyabetin etiyolojisi genellikle klinik kriterler ile belirlenebilmektedir. Tip 1 diyabetes mellitus tanısı için hastalar genelde aşağıdaki karakteristikleri taşımaktadırlar:

1. 30 yaşında kadar hastalık başlangıcı
2. Yağsız bir vücut
3. Başlangıç tedavisi olarak insülin gereksinimi
4. Ketoasidoz gelişimine eğilim

5. Diğer otoimmün hastalıkların gelişimine yatkınlık (otoimmün tiroid hastalıkları, adrenal yetmezlik, vitiligo, çölyak, pernisiyöz anemi)

Tip 2 diyabetes mellitus hastaları ise genellikle aşağıdaki karakteristik özellikleri taşımaktadırlar:

1. 30 yaşından sona hastalık başlangıcı
2. Genellikle obez hastalar (%80 üzerinde)
3. Başlangıçta insülin tedavisi gerekmemesi
4. İnsülin direnci, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, polikistik over sendromu gibi diğer komorbiditeler ile birliktelik.

Tip 2 diyabetes mellitusta insülin direnci genellikle abdominal obezite ile ilişkilidir. Tip 2 diyabetes mellitus tanısı alan hastalar genellikle yaşlı olsa da tanı yaşı giderek daha gençlere doğru ilerlemektedir. Fenotipik olarak tip 2 diyabetes mellitus gibi gözüken, ancak diyabetik ketoasidoz ile prezente olan, otoimmün belirteçleri negatif olan bazı hastalar insülin ile başlanarak sonrasında oral antidiyabetik ilaçlar ile tedavi edilebilirler. Ayrıca fenotipik olarak tip 2 diyabetes mellitus gibi gözüken ancak otoimmün belirteçleri tip 1 diyabetes mellitus gibi pozitif olan (GAD ve ICA) bir grup hasta da bulunmaktadır. “Yetişkinlerin latent otoimmün diyabeti” olarak anılan bu grupta yer alan hastalar genellikle 50 yaşın altında, daha zayıf ve ailesinde otoimmün hastalıkları bulunan bireylerdir. Bu hastaların 5 yıl içerisinde insülin tedavisine gereksinim duyma ihtimalleri daha yüksektir [16], [18].

Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde diyabetes mellitus tanı kriterlerini sağladığı görüldükten ve glisemik kontrolün düzeyi belirlendikten sonra, hasta diyabet ilişkili komplikasyonlar açısından taranmalıdır. Bu komplikasyonlardan sonraki bölümlerde detaylı olarak bahsedilecektir.

Diyabetes mellitus tipinin belirlenmesinde laboratuvar tetkiklerinden de yararlanılabilir. Serum insülin, C-peptit düzeylerinin ölçümü ve anti adacık antikoru, glutamik asit dekarboksilaz antikorlarının ölçümü faydalı olabilir. Düşük C-peptit ve yüksek serum glukoz düzeyi hastalarda insülin ihtiyacını gösterebilmektedir. Yine de yalnızca C-peptit düzeyleri tip 1 ya da tip 2

diyabetes mellitus için ayrım sağlamaz; eğer diyabetes mellitus tanısında tipi netleştirilememiş ise adacık hücre antikorlarının ve diğer otoimmün antikorların ölçümü faydalı olabilmektedir [16].

2.5. Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

Tanı, takip ve tedavideki tüm gelişmelere karşın, diyabetes mellitusa bağlı acil durumlar, mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. Temel olarak bu durumları 4 başlık altında inceleyebiliriz [1]. Bunlar diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemidir.

DKA ve HHD, tamamen önlenebilir bir durum olmakla birlikte, acil servis başvurularının hiç de nadir olmayan bir kısmını oluşturmaktadır. Pankreastan salınan insülinin azalması ve kontr-regülatuar hormonların artışı ile karakterizedir [29]. Yapılan çalışmalarda DKA'nın tahmin edilen yıllık sıklığı her 1000 tip 1 diyabetes mellitus hastası için Birleşik Krallık'ta 13.6, İsveç'te 14.9 olarak bulunmuştur [30], [31]. Amerika Birleşik Devletleri'nde son dekadda DKA nedenli hastane yatışlarının da %30 arttığı bildirilmiştir [32]. HHD insidansının ise toplum çalışmalarının duraklaması ve komorbid durumların varlığı nedeniyle saptanması zor olsa da ilk kez hastaneye başvuran diyabetes mellitus hastalarının %1'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir [32].

DKA ve HHD, etiyopatogenez ve tedavisi benzeşen iki önemli metabolik bozukluk olmakla birlikte, DKA'da asıl sorun insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur [1].

Laktik asidoz ise daha seyrek görülen ancak hastalardaki komorbid durumlar nedeniyle mortal seyredebilen bir durumdur. Diyabetik hastaların hastaneye yatışlarının %1.2'sini oluşturmaktadır [33].

Hipoglisemi ise tüm diyabetik hastaların hastaneye yatışlarının %5.4'ünü oluşturmakla birlikte koma ve nöbetlerle seyreden ciddi hipoglisemi görülme sıklığı halen yüksektir. Bu durum HbA1c düşüşünü ve uygun glisemik kontrolü

hedefleyen antidiyabetik tedavi alan ancak uygun eğitim ve destek almayan hastalar arasında daha sık görülmektedir [33].

Diyabetes mellitusun akut komplikasyonları olan tüm bu 4 durum, teorik olarak tamamen önlenebilir gözükse de diyabetik hastaların hastaneye yatışlarının, morbidite ve mortalitelerini artırması açısından halen oldukça önemlidir [33].

2.5.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik ketoasidoz, çoğunlukla insülinin mutlak ya da rölatif olarak eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Tip 1 diyabetes mellitusu olan çocuklar ve genç erişkinler arasında en sık ölüm sebeplerinden birini oluşturmaktadır [34]. Genellikle tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda görülmekle birlikte, tip 2 diyabetes mellitus ya da gestasyonel diyabetes mellitus tanılı hastalarda da meydana gelebilmektedir. Ayrıca son yıllarda sodyum-glukoz-kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin de kullanımı ile ilişkilendirilebildiğine dair çalışmalar mevcuttur. Özellikle bu tür medikasyon kullanan tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda DKA gelişimi riskinin önemli ölçüde arttığını gösterilmiştir [35].

İnsülin, dolaşımdaki konsantrasyonlarına da bağlı olarak, karbonhidrat metabolizması üzerinde çok sayıda etkiye sahiptir. Lipolizi inhibe ederek keton üretimine engel olur. Daha yüksek konsantrasyonlarda hücrelere glukoz alınmasını sağlar; glikojenolizi engeller ve glikojen sentezini uyarır. Eğer insülin yok ise; ya da kontr-regülatuar hormonlar olarak da anılan kortizol, katekolaminler ve glukagon dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunuyor ise hücrelere insülin ilişkili glukoz alınması azalır ve metabolizma enerji elde etmek için alternatif kaynaklara yönelir [36].

İnsülin eksikliği ile hormon sensitif lipaz aktivitesinde, trigliserit yıkımında ve serbest yağ asitlerinde artış meydana gelir. Bu serbest yağ asitleri beta oksidasyona uğrar; trikarboksilik asit döngüsüne girer (krebs döngüsü). İnsülin eksikliği ile trikarboksilik asit döngüsü zorlanır ve asetil koenzim A karaciğerde keton cisimciklerine dönüştürülür [37], [38].

Keton cisimcikleri dolaşıma 10:1 oranında beta-hidroksibütirat ve asetoasetat daha az miktarlarda aseton olarak katılır [39]. Klinik olarak bu yağ asitlerinin dolaşıma katılması ile artmış anyon açıklı metabolik asidoz görülmektedir. Ancak DKA tanısı konulurken artmış anyon açığının rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği, aspirin toksisitesi, metanol toksikasyonu, karaciğer yetmezliği gibi diğer asit retansiyonu sebeplerinden olmadığından emin olunmalıdır [34].

Diyabetik ketoasidozu presipite edici en önemli faktörler aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır [1]:

- Yeni başlayan tip 1 diyabetes mellitus
- Enfeksiyonlar
- İnsülin tedavisindeki hatalar
- Diyet hataları
- Alkol
- Serebrovasküler olaylar
- Pankreatit
- Miyokard enfarktüsü
- Travma ya da yanık
- Karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaçlar
- Yeme bozuklukları

Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde DKA'nın en sık sebepleri insülin tedavisine uyumsuzluk ve hatalar, enfeksiyonlar ve yeni tanı konulmuş diyabetes mellitus olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde bu sebepler enfeksiyonlar ve sağlık bakımına erişimde zorluk olarak sıralanmıştır [40].

Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen kortikosteroidler, sempatomimetikler ve atipik antipsikotikler gibi ilaçlar DKA gelişimine sebep olabilmektedir [41], [42]. Ayrıca, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörlerinin (SGLT-2) kullanımı ile tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus hastalarında DKA gelişimi arasında bağlantı gösterilmiştir [35].

Diyabetik ketoasidoz saatler veya günler içinde başlayan poliüri, polidipsi, yorgunluk, bulantı ve hatta koma, stupora kadar ileri düzeyde olabilen klinik bulgular ile seyreder. Fizik muayenede dehidratasyon bulguları, hipotansiyon, mental durumda değişiklikler, hipotermi ve hastanın nefesinde aseton kokusu saptanabilir. Ciddi metabolik asidoz nedeniyle takipne ve derin bir solunum paterni olan “kussmaul solunumu” izlenebilir [40].

Diyabetik ketoasidozda hastanın laboratuvar tetkiklerinde genel olarak hiperglisemi, hiperketonemi ve metabolik asidoz triadı mevcuttur [43]. DKA, metabolik asidozun derinliğine ve hastanın bilinç duruma göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir. Tanıdaki anahtar tetkik, plazmadaki keton cisimciklerinin artışıdır. DKA tanısı alan hastaların pek çoğunda plazma glukoz düzeyleri 250 mg/dL üzerinde olsa da genel durumdaki bozukluk nedeniyle iştahsızlık ya da azalmış oral alım nedeniyle bazı hastalarda hafifçe yükselmiş plazma glukoz düzeyleri ile de DKA görülebilir. Gebelerde, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ve karaciğer hastalıklarında öglisemik ketoasidoz denen bu durum meydana gelebilir [44], [45].

DKA’da genelde plazma glukoz düzeyi genellikle 300 mg/dL üzerindedir; ketonemi ve ketonüri görülür. Kan pH’ı 7.30’un altındadır. Serum bikarbonat düzeyi 15 mEq/L’nin altındadır. Serum ozmolalitesi HHD’deki kadar yüksek değildir, anyon açığı ise artmış ve genellikle 12’nin üzerindedir. Hastalarda lökositoz, amilaz, lipaz yüksekliği de görülebilir [1].

Hastalığın seyrinde primer olarak artmış anyon açıklı asidoz görülmektedir ve hastalarda dehidratasyon mevcuttur. Ortalama olarak 5-7 litre sıvı açığı mevcuttur [1]. Ayrıca laboratuvar bulguları arasında sodyum düzeyinin hiperglisemi nedeniyle yanlış düşüklüğü (psödohiponatremi) ve potasyumun ekstraselüler alanda bulunması nedeniyle hipokalemi görülebilir.

DKA tedavisinin hedefi, ekstraselüler ve intraselüler sıvıyı yerine koyarak dehidratasyonu, idrar ve serumdaki keton cisimciklerini gidermek; hiperglisemi, elektrolit imbalansı ve asidozu düzeltmektir [33]. Kardiyak sorunu olmayan hastalarda tedavinin ilk saatinde 1000-1500 ml %0.9 NaCl çözeltisi verilebilir. Sonraki 2-4 saatte hastanın hidrasyon ve idrar çıkışı

durumuna göre idame sıvı tedavisi planlanmalıdır. Sıvı verilme hızı ilk 4 saatte 500 ml/sa'ten daha az olmamalıdır. Toplam sıvı açığı 24-36 saat içerisinde yerine konulmalıdır [1].

Uygun sıvı tedavisi başlandıktan sonraki önemli adım, glukozun hücresel metabolizmasını düzenlemek, hepatik glukoneogenezi azaltmak ve lipoliz ve ketogenezi azaltmak için insülin verilmesidir [40]. Hafif vakalar haricinde devamlı intravenöz infüzyon olarak verilmelidir. Plazma potasyum düzeyinin 3.5 mEq/L'nin üzerine olduğu gösterildikten sonra 0.1 U/kg kısa etkili insülin bolus olarak verilmelidir. Devamına 0.1 U/kg/h hızda insülin infüzyonuna devam edilmelidir [18].

Plazma glukoz düzeyi 250 mg/dL'nin altına indiğinde insülin dozu azaltılarak 5% dekstroz infüzyonu başlanmalıdır. Hasta idrar çıkarmaya başladığında potasyum replasmanı da tedaviye eklenmelidir. Potasyum düzeyi normalse 20-30 mEq/L/gün, düşük ise 40 mEq/L/gün replasman yapılmalı ve 2-4 saatte bir düzeyi kontrol edilmelidir [1], [40].

Kan pH'ı 7.0'ın altında ise bikarbonat infüzyonu tedaviye eklenmelidir.

Plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL'nin altına indiğinde, serum bikarbonat düzeyi 18 mEq/L ve üzerinde ve venöz pH 7.30'un üzerinde olduğunda DKA'nın düzeldiğinden söz edilebilir.

2.5.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), diyabetes mellitusun bir diğer hayatı tehdit eden ve mortal seyredebilen akut komplikasyonudur. İlk kez 1957'de tanımlanmıştır. Devam eden ısrarlı osmotik diürez, ciddi hiperglisemi, hiperosmolarite ve dehidratasyon ile karakterizedir. Keton cisimcikleri nadiren görülür. DKA'ya göre daha nadir görülse de HHD seyrinde mortalite oranları daha yüksektir. Genellikle yaşlı tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda görülse de tip 1 diyabetes mellitusta ya da herhangi bir yaşta da görülebilir [46].

HHD'ye neden olan durumlar aşağıda yer almaktadır [47–51]:

- Enfeksiyonlar (idrar yolu enfeksiyonları, pnömoniler, sepsis)
- Vasküler okluzif hastalıklar (miyokard enfarktüsü, mezenter tromboz, pulmoner emboli)
- Santral sinir sistemi hastalıkları (serebrovasküler olaylar)
- Metabolik hastalıklar (pankreatit, ileus, hipotermi, böbrek yetmezliği)
- Endokrin hastalıklar (akromegali, cushing, tirotoksikoz)
- Bazı ilaçlar (beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, karbamazepin, kortikosteroidler, simetidin)
- Diğer sebepler (alkol kullanımı, yanıklar, kokain kullanımı, gastrointestinal sistem kanamaları, trama, rabdomiyoliz)

HHD mortalitesi %12-42 arasında değişmekle birlikte kliniğin DKA'ya göre daha yavaş seyirli olması nedeniyle sağlık sunumuna erişimde gecikme nedeniyle de prognozun daha kötü olduğu tahmin edilmektedir [1].

Tanı için plazma glukoz düzeyinin 600 mg/dL'den daha yüksek olması ve plazma osmolaritesinin 320 mOsm/kg'den yüksek olması yeterlidir. Glukoz düzeyi ve osmolaritenin çok yüksek olması kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir. Plazma ya da idrar keton bileşiklerinin görülmemesi ile DKA'dan ayrılabilir [1]. Yaklaşık 8-10 litreye varan sıvı açığı ve dehidratasyon nedeniyle prerenal azotemi ile plazma BUN-kreatinin oranında yükseklik, serum bikarbonat düzeyinin 15 mEq/L'den yüksek olması görülebilir. Bilinç değişiklikleri klinik tabloya eşlik edebilir. Transaminaz yükseklikleri, pankreatik enzim yükseklikleri, kreatinin fosfokinaz yüksekliği görülebilir [1], [46].

HHD ile başvuran hastalarda az da olsa plazmada insülin bulunması nedeniyle lipoliz baskılanır ve bu nedeniyle keton cisimcikleri oluşması engellenmiş olur. Yaşlanma ile susama hissi ve böbreklerin daha konsantre idrar oluşturma yeteneğinin de azalması ile dehidratasyon çok daha belirgin hale gelir. Merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında bozulma düşünülen, kötüleşme olan her yaşlı hastada HHD ayırıcı tanıda yer almalıdır [1].

HHD tedavisi ana hatları ile DKA'daki gibi planlanmalıdır. Tedavideki en önemli unsur replasman sıvısının verilmesidir. Plazma osmolaritesi 320 mOsm/kg'dan daha yüksek ise yarı izotonik (örneğin %0.45 NaCl) solüsyonlar tercih edilmeli, ilk saatte 1000-1500 ml, devamında ise 2-4 saatte 500-750 ml/saat verilmelidir. Kardiyak sorunu olan hastalarda santral venöz basınç takibi yapılarak sıvı verilebilir. Böbrek yetmezliği olan olgularda yine verilecek sıvı miktarı ve hızı düzenlenmelidir. Elektrolit replasmanları DKA'daki gibi düzenlenmelidir. İnsülin tedavisi DKA'daki gibi düzenlenmeli, 0.10 U/kg/saat verilmelidir. Plazma glukoz düzeyi 250 mg/dL'ye düştüğünde insülin infüzyonu hızı yarıya düşürülmeli ve 5% dekstroz infüzyonu başlanmalıdır. Tromboemboli profilaksisi için de verilmesine engel bir durum yok ise düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir [1], [40], [46].

2.5.3. Laktik asidoz

Laktik asidoz, plazmada laktik asit düzeyinin 5 mEq/l üzerine çıktığı ve metabolik asidozun eşlik ettiği (pH<7.3) bir diyabetes mellitus komplikasyonudur. Düşük düzeylerde ketonemi de eşlik edebilir [33]. Dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Genellikle altta yatan ciddi başka bir morbiditesi olan hastalarda görülür. Nadir görülür ancak mortalitesi yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Hastane Taburculuk Verilerine göre diyabetik hastaların hastaneye yatışlarının yaklaşık %1.2'sini oluşturmaktadır [33].

Laktik asidozu presipite eden faktörler, genellikle oksijenasyonun bozulduğu hipoksemi, şok, sepsis, karbonmonoksit zehirlenmesi gibi durumlardır. Metformin kullanımı ile ilişkili laktik asidoz riskinin, özellikle ileri yaştaki kardiyovasküler renal ya da hepatik hastalığı bulunan hastalarda arttığı düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda metformin tedavisi alan ya da diğer antihiperglisemik tedaviler alan hastalar arasında laktik asidoz insidansı arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir [52]. Metformine bağlı laktik asidoz insidansının çok düşük olduğu bildirilmiştir. (0.003/1000 hasta yılından daha düşük) Ancak yine de kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer

hastalıkları, ciddi enfeksiyonlar, şok durumu bulunan hastalarda, ciddi karaciğer yetmezliği olan ve böbrek yetmezliği olan olgularda metformin kullanımı önerilmemektedir [1], [53–56].

Laktik asidozun temel klinik özelliği hiperventilasyon ve mental konfüzyondur. Bu nörolojik durum komaya kadar ilerleyebilmektedir. Prognozu altta yatan hastalığa da bağlı olarak genellikle kötüdür [1], [18]. Tedavinin de temelini altta yatan kolaylaştırıcı faktörün ortadan kaldırılması oluşturur. Hava yolu desteği ve hemodinamik stabilizasyon sağlanmalı; asit-baz ve elektrolit bozuklukları beyin ödeminden de kaçınmak için hızlı düzeltilmemelidir. Tedavide hedef 48 saat içerinde laktat düzeyini 3 mmol/l altına indirmek olmalıdır. Şiddetli laktik asidozda pH 7.2'nin altında ise sodyum bikarbonat infüzyonu ile alkalinizasyon önerilmektedir. Pirüvat dehidrogenazı aktive ederek laktat düzeyinin düşürmeyi hedefleyen dikloroasetat kullanımı tartışmalıdır. En doğru yaklaşım laktik asidoza yatkın olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında riskli ilaç kullanımından kaçınmak olacaktır [1], [33].

2.5.4. Hipoglisemi

Diyabetes mellitus ve tedavisinin en yaygın hayatı tehdit eden komplikasyonu hipoglisemidir. Hafif bilişsel bozukluktan koma, nöbet ve ani ölüme kadar uzanan bir spektrumda semptomları olan hipoglisemi için diyabetik çocuklar ve adölesanlar daha riskli gruptadır [33].

Ciddi hipoglisemi tip 1 diyabetes mellitus hastalarının %30-40'ında insülin ile tedavi edilen tip 2 diyabetes mellitus hastalarının ise %10-30'u arasında görülmektedir. Pek çok hasta yılda birden çok kez hipoglisemi epizodları yaşamaktadır [57], [58].

Hipoglisemiye sebep olan faktörler aşağıda görülmektedir [59]:

- Yetersiz hasta eğitimi,
- İnsülin, sülfonilüre, glinid ve kinolon grubu ilaçlar
- Normoglisemi hedefi ile verilen agresif tedaviler
- İnsülin uygulanması ve gıda alımı arasında koordinasyon bozukluğu

- Gıda alımında değişiklikler
- İnsülin alan hastalarda enteral ya da parenteral beslenmesin kesilmesi
- Böbrek ya da karaciğer fonksiyonunda bozukluklar
- Kontr-regülatör hormonların azlığı
- Demans
- 65 yaş ve üzerinde olmak
- Sepsis ve genel durum bozukluğu
- Hipoglisemi episodlarını fark edememek.

Genel olarak non-diyabetik hastalarda hipoglisemi tanısı “whipple triadı” ile konulmaktadır. Whipple triadı; plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dL‘nin altına düşmesi, hipoglisemi semptomlarının bulunması ve bu semptomların glukoz düzeyinin düzeltilmesi ile kaybolması olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği tarafından diyabetik hastalar için hipoglisemi sınırının 70 mg/dL olarak kabul edilmesi önerilmektedir [1].

Hipoglisemi durumunda otonom sinir sisteminin ve adrenal medullanın aktivasyonu ile titreme, terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, uyuşma gibi adrenerjik semptomlar ve serebral kortekse glukoz sunumunun azalması ile baş dönmesi, baş ağrısı, konuşmada güçlük, halsizlik, konfüzyon, konsantre olamama gibi nöroglikopenik semptomlar görülür [1].

Amerikan Diyabet Derneği ve Endokrin Cemiyeti hipoglisemi için bazı tanımlamalarda bulunmuştur. Aşağıda bu tanımlamalardan bahsedilecektir [60].

Ciddi hipoglisemi; karbonhidrat, glukagon uygulaması ya da diğer plazma glukozunu düzeltici diğer müdahaleler için hastanın başka birine ihtiyaç duyduğu durumlardır. Ölçüm yapılamamış olsa da tedavi ile nörolojik semptomların düzelmesi düşük plazma glukoz konsantrasyonlarını kanıtlayıcı niteliktedir.

Dokümente semptomatik hipoglisemi; 70 mg/dL’nin altında ölçülmüş plazma glukoz değerleri ile tipik hipoglisemi semptomların görüldüğü durumlardır.

Asemptomatik hipoglisemi; plazma glukoz değerleri 70 mg/dL altında ancak hastada herhangi bir semptom olmayan durumlardır.

Muhtemelen semptomatik hipoglisemi; tipik hipoglisemi semptomları olan ancak plazma glukoz değerlerinin ölçülmediği durumlardır.

Psödohipoglisemi; tipik herhangi bir hipoglisemi semptomu var iken ölçülen plazma glukoz değerinin 70 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumlardır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, "Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nda ise klinik olarak hafif, orta ve ağır hipoglisemi olarak sınıflandırılmıştır [1]. Hafif ve orta derecede hipoglisemide hasta kendi kendini tedavi edebilir. Orta dereceli hipoglisemi hastanın hayatını ve aktivitelerini etkilemektedir. Ağır hipoglisemide ise hasta dışardan yardıma ve bazen parenteral tedavilere ihtiyaç duyar. Bazen komaya bile neden olabilir.

Bilinci açık ve yutabilen hastalarda, 15-20 gram glukoz (3-4 adet glukoz tablet, 4-5 kesme şeker, 150-200 ml meyve suyu) oral verilmelidir. Çikolata gibi yağlı ürünler verilmemelidir. Hipoglisemi atağı sonrası öğün planında 30 dakika içinde ek olarak 15-20 gram kompleks karbonhidrat alınmalıdır.

Çiğneme yutma fonksiyonları bozulmuş, bilinci kapalı hastalarda parenteral tedavi verilmeli, özellikle tip 1 diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda bazen hayat kurtarıcı olan glukagon enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastaya 75-100 ml %20 dekstroz uygulanır. Sülfonilürelere bağlı gelişen hipoglisemilerde diazoksid ya da oktreotidin faydalı olduğu gösterilmiştir. Yaşlı ve riskli gruptaki hastalarda sülfonilüre tedavilerine dikkat edilmelidir [1], [61].

Hipoglisemik epizodların pek çoğu önlenebilir ya da hafif hipoglisemiye kısıtlı hale getirilebilir. İnsülin ya da insülin sekretegogları alan tüm hastalar risk için bilinçlendirilmeli; hipoglisemi semptom bulgu ve tedavileri hakkında hasta ve yakınlarına eğitim verilmelidir [62].

Farmakolojik stratejilerin değişimi de hipoglisemi epizodlarının sıklığı ve ciddiyetini önemli ölçüde azaltmaktadır. İnsülin ile tedavi edilen tip 1 ya da tip 2 diyabetes mellitus hastalarında uzun ya da kısa etkili insülin analoglarına

geçiş yapılması hipoglisemi riskini azaltabilir. İnsülin analogları, regüler insülinlere göre daha pahalı olsa da hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda özellikle faydalı olabilir. Hali hazırda insülin analogları ile tedavi edilen ve hipoglisemi yaşayan hastalarda ise devamlı glukoz takip eden cihazlar faydalı olabilir [63–65].

Hipoglisemi semptomlarını hissedememe; (hypoglycemia unawareness), uzun süreli diyabet hastalarında, alkol alımı, sıkı glisemik kontrol, tekrarlayan gece hipoglisemileri hastanın hipoglisemiyi hissedememesine neden olabilir. Çocuk ve yaşlılarda ileri dönemde nefropati ve otonom nöropatisi olan olgularda sıkı glisemik kontrolden kaçınmalıdır. Hipoglisemi semptomlarını hissetmeyen hastalarda birkaç haftalığına glisemik kontrolün gevşetilmesi ile sorun çoğunlukla düzelmektedir [1].

2.6. Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

Diyabetik hastalarda, hastalığın seyri esnasında farklı birtakım değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler, genellikle vasküler yapıları içermesine karşın, nörolojik, dermatolojik ve oftalmolojik olarak da önemli komplikasyonlardır. Ayrıca diyabetik bireyler enfeksiyonlara da normal popülasyondaki bireylere kıyasla daha yatkındırlar [18].

Diyabetik vasküler komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere 2 alt başlıkta incelenecektir.

2.6.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Aterosklerotik temelde geliştiği düşünülen koroner hastalık, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalıklarını kapsayan aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik hastalardaki mortalite ve morbiditelerin en önemli sebebidir. Her yıl yaklaşık olarak 37,3 milyar dolar diyabetes mellitus ilişkili kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için harcanmaktadır [66], [67].

Diyabetes mellitusun kendisi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, diyabete eşlik eden

hipertansiyon, dislipidemi gibi komorbiditeler de ASKVH için önemli risk faktörleridir. Son dönemde Amerika Birleşik Devletleri'ndeki diyabetik erişkinlerin 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskinin, diyabetes mellitus ve komorbiditlerinde risk faktörlerinin agresif yönetimi ile ASKVH mortalite ve morbiditesinin önemli ölçüde azaldığına dair kanıtlar yayınlanmıştır [68–70].

Kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditenin bir diğer önemli sebebidir. Diyabetik hastalarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu ya da korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği görülebilir. Son çalışmalarla yaş ve cinsiyete göre düzenlendikten sonra, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışlarda diyabetik hastaların yatış oranlarının diyabetik olmayanlara göre 2 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü öyküsü ya da ASKVH öyküsü her iki tip için de önemli risk faktörleridir [71], [72].

ASKVH ve kalp yetmezliğinin önlenmesi ve yönetimi için diyabetes mellitus tanılı hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından yılda en az bir kez taranmalıdır. Bu risk faktörleri, diyabetes mellitusun süresi, obezite ya da fazla kilolu olma, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanmı, ailede koroner hastalık öyküsü, kronik böbrek yetmezliği ve albuminüriyi kapsamaktadır. Değiştirilebilir risk faktörleri, güncel rehberler ışığında tedavi edilmelidir. Diyabetes mellitus komplikasyonlarını önlemek için, yaşam tarzı değişiklikleri ve hasta eğitimi, glisemi yönetimi, kan basıncı yönetimi, lipid metabolizması yönetimi ve kardiyovasküler ve renal açıdan faydalı olabilecek tedaviler ile kanıta dayalı kapsamlı bir yaklaşım güdülmelidir [67].

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2019'da yayınladığı rehberinde diyabet ile birlikte herhangi kardiyovasküler hastalığı olan, başka uç organ hasarı olan (proteinüri, böbrek yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, retinopati) üç ya da daha fazla risk faktörü olan (yaş, hipertansiyon, sigara, obezite, dislipidemi), erken başlangıçlı tip 1 diyabetes mellitus ya da 20 yıldan daha uzun süreli diyabetes mellitus hastaları "çok yüksek riskli" olarak değerlendirilmiş ve 10 yıllık kardiyovasküler ölüm oranları %10'un üzerinde olarak belirtilmiştir. Aynı rehberde, herhangi bir uç organ hasarı olmayan, risk faktörü olmayan 10 yılın

üzerindeki diyabetes mellitus hastaları “yüksek riskli”; uç organ hasarı olmayan ya da diğer risk faktörleri olmayan 35 yaşın altında tip 1 diyabetes mellitus hastaları ya da 50 yaşın altındaki tip 2 diyabetes mellitus hastaları ise “orta riskli” olarak değerlendirilmiştir [73].

Amerikan Diyabet Derneği, asemptomatik hastalarda, risk faktörleri tedavi edildiği sürece sağ kalımı değiştirmediği gerekçesiyle tarama önermemektedir [67]. Avrupa Kardiyoloji Derneği rehberlerinde ise istirahat halinde elektrokardiyogram ile tarama önerilmektedir.

Açıklanamayan dispne, göğüste rahatsızlık hissi, karotisler de dahil vasküler hastalıklar, geçici iskemik atak, inme, kladikasyo, EKG anormalliği veya periferik arter hastalığı olan hastalar koroner arter hastalığı açısından araştırılmalıdır. Koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyler belirlenirken, kardiyovasküler sistem bulguları ve semptomları, yaşam tarzı düzensizlikleri (sigara, diyet uyumsuzluğu, sedanter yaşam), obezite, lipid profili, kan basıncı ve hipertansiyon, glisemik kontrol, retinopati ve periferik arter hastalığı varlığı ve glomerüler filtrasyon hızı değerlendirilmelidir [1].

Diyabetes mellitus tanılı hastalarda tarama istirahat EKG’si ile yapılmalı, semptom ve bulguları olanlara stres testi yapılmalı ve gerekli durumlarda kardiyoloğa yönlendirilmelidir [1].

Anjina ya da anjina benzeri semptomlar (göğüste-sırtta ağrı ve huzursuzluk, nefes darlığı, soğuk terleme), miyokard enfarktüsü, dislipidemi, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi klinik durumlar görülebilir. Hali hazırda akut koroner sendrom nedeniyle yoğun bakım ünitelerine başvuran koroner arter hastalarının da yarısından çoğunda yeni tanı diyabet ya da bozulmuş glukoz toleransı saptanmaktadır [1].

Bilinen diyabeti olmayan ve akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda ilk birkaç gün stres hiperglisemisi görülebilmektedir. Birkaç gün içinde bu tablo gerilemekle birlikte, akut koroner sendrom nedeniyle izlenen hastalarda HbA1c ve rastgele plazma glukoz düzeyi ölçümleri yapılmalıdır. HbA1c’si %5,7 ile 6,4 arasında bulunan hastalar taburcu edildikten sonra diyabet taraması yapılmalı

ve diyabet açısından riskli olmayanlar rutin diyabet tarama programına göre takip edilmelidir. HbA1c düzeyleri %6,5 ve üzerinde olan ya da rastgele plazma glukoz ölçümleri 200 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda 2 gün boyunca her öğün öncesi ve gece kapiller kan glukoz takipleri yapılmalı, sonuçları tümüyle 180 mg/dL olan hastalarda rutin diyabet tarama programına uygun takip edilmelidir. Kapiller glukoz düzeyleri 180 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda ise plazma glukozu 120-180 mg/dL olacak şekilde uygun tedavi edilmelidir [1] [74].

2.6.1.1. Diyabetik Hastalarda Kardiyovasküler Korunma

Amerikan ve Avrupa rehberleri yaşam tarzı değişikliklerini diyabetes mellitusun önlenmesi ve yönetimi için ilk önlem olarak önerilmektedir [75], [76]. Kilo vermenin prediyabetten diyabetes mellitusa ilerlemeyi yavaşlattığı ve geciktirdiği ortaya konulmuştur. 63 çalışmayı içeren bir meta-analiz sonucunda verilen her bir kilo ile tip 2 diyabetes mellitus riskinde %43 azalma olduğu gösterilmiştir [77].

Tanı konulmuş diyabetes mellitus hastalarında daha düşük kalori alımı ile HbA1c düzeylerinde düşüş ve yaşam kalitesinde yükselme olduğu gösterilmiştir. Kilo kaybının 5 yıl boyunca devamı ile HbA1c ve lipid düzeylerinde kalıcı düzelmeler olduğu görülmüştür [78], [79].

Yüksek kardiyovasküler riski olan ve %49'u da diyabetik olan hastalarla yapılan Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) çalışmasında zeytin yağı ve yemişler ile desteklenen bir Akdeniz diyetinin majör kardiyovasküler olay gelişme riskini azalttığı görülmüştür [80].

Fiziksel aktivite, bozulmuş glukoz toleransının tip 2 diyabetes mellitusa ilerlemesini geciktirmekte; glisemik kontrolü iyileştirmekte ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemektedir. Aerobik ve direnç egzersizleri ile insülinin etkisinin arttığı, bu egzersizlerin glisemik kontrol, lipid düzeyleri ve arteriel tansiyon üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [81], [82].

Sigara, diyabetes mellitus ile kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskini artırdığı bilinen önemli bir risk faktörüdür. Pasif içicilik de dahil olmak üzere sigara kullanımından uzak durulmalıdır. Bu şekilde yönlendirmeler yetersiz olacak olursa, bupropion, vareniklin gibi ilaç tedavileri ve nikotin tedavileri de denenmeli ve hastanın sigarayı bırakması sağlanmalıdır [83], [84].

ACCORD, ADVANCE ve VADT çalışmalarının incelendiği bir meta-analizde, tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda HbA1c düzeylerinde %1 kadar bir düşüşün non-fatal miyokard enfarktüsü, inme ve tüm mortalite sebeplerinde rölatif olarak %15 risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Hastalara göre tedavi ve glisemik kontrol hedefi değişmekle birlikte HbA1c düzeyinin %7'nin altında tutulması mikrovasküler komplikasyonları azaltmaktadır. DCCT, UKPDS ve VADT çalışmalarında da makrovasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etkileri gözlemleyebilmek için 20 yıla varan uzun süreli izlemlerin yapılması gerektiği, erken glisemik kontrolün uzun dönem kardiyovasküler fayda sağlayabileceği gösterilmiştir [85], [86]. Glisemik kontrol ve HbA1c hedefleri hastaya göre kişiselleştirilmeli, kalp yetmezliği olan, ileri yaştaki başka komorbiditeleri de olan hastalarda daha esnek glisemik kontrol hedeflenmeli ve hipoglisemiden kaçınılmalıdır.

Diyabetik hastalarda hipertansiyon prevalansı yüksek olup 30 yıllık tip 1 diyabetes mellitus hastalarında %67, tip 2 diyabetes mellitus hastalarında ise %60'a kadar yükselmektedir [87]. Randomize kontrollü çalışmalarda diyabetik hastalarda, sistolik kan basıncının 140 mmHg ve diastolik kan basıncının 90 mmHg altına düşürülmesi ile böbrek hastalığı, koroner hastalıklar ve inme riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. 13 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta analizde diyabetik ve prediyabetik hastalarda sistolik kan basıncının 131-135 mmHg arasına düşürülmesinin tüm sebepli mortalite oranlarında %13 azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak daha yoğun kan basıncı kontrolü ile sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın da altına düşürülmesinin yalnızca inme oranlarında azalma sağladığı ve diğer olayları azaltmadığı gösterilmiştir [88]. Diyetle sodyum alımının azaltılması, meyve sebze alımının artırılması, düşük yağlı beslenme ve Akdeniz diyeti ile kan basıncı kontrolünün sağlandığı gösterilmiştir [89], [90], [91].

Kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın ve diastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde ise nonfarmakolojik tedaviler ile birlikte, antihipertansif tedavi de başlanmalıdır. Tüm antihipertansifler tedavide kullanılabilir ancak, sol ventrikül hipertrofisi ya da albuminüri gibi uç organ hasarını gösteren bulgular var ise renin-aldosteron sistemi blokajı yapan antihipertansifler kullanılması önerilmektedir [92–94].

Pek çok diyabetik hastada lipid ve apolipoprotein anormallikleri de tabloya eşlik etmektedir. Açlık ve toklukta yüksek plazma trigliserit düzeyleri ve HDL düşüklüğü, şilomikron, VLDL ve LDL yükseklikleri görülmektedir. Lipid yüksekliklerini uygun farmakolojik tedavi ile tedavi etmek komplikasyonların önlenmesinde önem arz etmektedir. Kardiyovasküler olayları ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmada statinler oldukça etkilidir. 18686 diyabetik hastayı içeren bir meta-analizde statinler kullanılarak LDL düzeyinde sağlanan 40 mg/dL düşüş ile tüm sebepli mortalitelerde %9 düşüş ve majör kardiyovasküler olaylarda %21 azalma sağlandığı gösterilmiştir [95]. Statinler genellikle güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Kas yan etkileri haricinde nadiren miyopati ve rabdomiyoliz nadiren görülmektedir. Daha yüksek dozda statin ve statin-gemfibrozil kombinasyonunda ilaç etkileşimleri de görülmektedir. Statin tolere edemeyen hastalarda ilaç kesilip sonra tekrar verilmek istediğinde hastaların uyum sağladığı gösterilmiştir [96–98].

Diyabetes mellitus tanılı hastalarda in-vivo ve ex-vivo platelet fonksiyonlarda pek çok bozukluk tanımlanmıştır. Hipergliseminin hafif dereceli inflamasyon ve oksidasyon artışları ile platelet aktivasyonunu artırdığı ve anti-platelet tedavilere yanıtsızlığa sebep olabileceği gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda dismegakaryopoez de olduğu gösterilmiştir [99–101].

10 yıllık kardiyovasküler olay riski %10 üzerinde olan, diyabet dışında bir risk faktörü daha bulunan (kardiyovasküler hastalık öyküsü, HT, sigara, dislipidemi, albuminüri) 50 yaş üzerindeki hastalarda primer koruma amacı ile asetilsalisilik asit (ASA) 80-150 mg verilmelidir. Kardiyovasküler olay riski orta olan hastalarda, klinik tabloya göre ASA verilebilir. Düşük riskteki hastalarda ise ASA önerilmez [1]. Son çalışmalarda diyabetik hastalarda, primer

korumada ASA'nın yararı ile ilgili çelişkili sonuçlar saptanmış ve özellikle ASA ile gastrointestinal kanama riskinde artış gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek diyabetes mellitus hastalarında kar/zarar oranı gözetilerek primer koruma amacıyla ASA 75-150 mg verilmesi düşünülebilir. 70 yaş ve üzeri hastalarda kanama riskinin daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetes mellitus ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda sekonder koruma amacıyla ASA verilebilir. ASA allerjisi olan hastalarda klopidogrel verilebilir. Ayrıca proton pompa inhibitörleri de gastrointestinal kanama riskini azaltmak amacı ile verilebilir [1].

2.6.1.2. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı, aorta, koroner arterler ve intrakraniyal arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen tüm dünyada yüksek bir ekonomik yüke de sebep olan bir halk sağlığı sorunudur. Bu durum artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir ve tip 2 diyabetes mellitus hastalarında da yaygın olarak görülmektedir [102–105].

Alt ekstremitenin arteriel hastalığı diyabetik hastalarda çok sık görülmektedir. Hastalarda kladikasyo, ülserasyon hatta gangrenöz lezyonlar dahi görülebilir. Diyabetik hastalar; yılda bir, hikâye, semptom değerlendirilmesi ve nöropati muayenesi yapılarak periferik arter hastalığı açısından değerlendirilmelidir.

Tipik ya da atipik alt ekstremite semptomları olan hastalarda ilk basamakta, ayak bileği-brakiyal basınç indeksi kullanılmalıdır. Bu indeksin 0,90'ın altında olması alt ekstremite arteriel hastalığı düşündürmelidir.

Diyabetik hastalarda alt ekstremite arteriel hastalığa yaklaşım ve tedavi genel popülasyonla benzerdir. Sigaranın bırakılması, uygun diyet ve egzersiz programlarına uyulması, antiplatelet tedavi, hasta için ideal glisemik kontrol ve uygun lipid kontrolü önerilmektedir. Revaskülarizasyon ise kronik iskemi durumunda ve uygun hastalarda düşünülmelidir [1], [103].

2.6.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.6.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda spesifik bir vasküler komplikasyon olmakla birlikte, prevalansı diyabetes mellitusun süresi ve glisemik kontrolün düzeyi ile yakın olarak ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arası yetişkinlerde yeni gelişen körlüklerin de en sık sebebinin diyabetik retinopati olduğu gösterilmiştir [106].

Diyabetes mellitusun süresine ek olarak kronik hiperglisemi, nefropati, hipertansiyon ve dislipidemisi olan hastalarda retinopati riskinin arttığı gösterilmiştir [107–111]. Prospektif randomize çalışmalarda normogliseminin hedeflendiği yoğun diyabetes mellitus tedavisi ile diyabetik retinopati başlangıcı ve retinopatiye ilerlemesinin önlendiği ya da geciktiği, oftalmolojik cerrahi ihtiyacında azalma görüldüğü, hastaların görsel fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir [112–115].

Tip 1 diyabetik hastaların diyabetik retinopati taraması tanı anından itibaren 5 yıl içinde yılda bir yapılmalıdır. Çocuklukta başlayan vakalarda puberteden ya da 15 yaşından itibaren tarama yapılmalıdır. Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ise hasta tanı alana kadar uzun süre hatta yıllar geçmiş olabileceğinden dolayı tanı anında diyabetik retinopati taraması yapılmalıdır. Retinopatisi olmayan ya da minimal olan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3 ya da 6 ayda bir kontrol önerilmektedir. Bulgular tamamen normalse 1 yıl sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir [1], [116].

Gebelik, diyabetik retinopati gelişimi riskini ve progresyonunu hızlandırdığından dolayı, tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus tanılı gebe ya da gebelik planlayan hastalarda diyabetik retinopati açısından değerlendirme yapılması önem arz etmektedir. Her trimestrda göz dibi muayenesi yapılmalı ve retinopatinin durumuna göre postpartum da takip yapılmalıdır [117], [118].

Diyabetik retinopati klinik olarak 2 evrede incelenmektedir. Nonproliferatif retinopatide mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, kanamalar görülür iken, proliferatif retinopatide patolojik preretinal neovaskülarizasyon ve frajil kan

damarları görülmektedir. Başka bir klinik bulgu ise maküla ödemidir. Diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir ve görme keskinliğini azaltmaktadır [1].

Optimal glisemik kontrolün ve kan basıncı kontrolünün sağlanması, lipid düzeyleri yüksek ise uygun tedavinin verilmesi ile diyabetik retinopati gelişiminin önlenmesi ya da gelişiminin yavaşlatılması sağlanabilir. Gerekli vakalarda lazer fotokoagülasyon, vitrektomi yapılabilir veya anti vasküler endotelyal büyüme faktörü enjeksiyonu ve diğer farmakolojik tedaviler verilebilir [1].

2.6.2.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati ya da birçok kaynakta anıldığı gibi diyabetik böbrek hastalığı, genellikle tip 1 diyabetes mellitus hastalarında 10 yıllık bir hastalık sürecinden sonra gelişmekle birlikte, tip 2 diyabetes mellitus hastalarında ise tanı anında mevcut olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebi diyabetik böbrek hastalığıdır [119]. Ayrıca tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus hastalarında kronik böbrek yetmezliği varlığı kardiyovasküler riskleri ve sağlık bakımı masraflarını artırmaktadır [120].

Albüminüri taraması için yapılabilecek en kolay test spot idrarda albümin/kreatinin oranının tetkik edilmesidir. 24 saatlik idrar tetkikleri tanıya daha kesinlik katar. Spot idrarda albümin/kreatinin oranının 30 mg/gram'ın üzerinde saptanması yüksek albümin atılımı anlamına gelir [121].

Geleneksel olarak eGFR ölçümleri kabul edilmiş ve kullanılan formüller ile serum kreatinin ölçümleri ile yapılmaktadır. Genellikle CKD-EPI (The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) hesaplaması kullanılmaktadır [122].

Diyabetik böbrek hastalığı, albüminüri varlığı ve eGFR'de düşüş olmakla birlikte böbrek hastalığına sebep olacak başka bir sebebin yokluğu ile tanımlanmaktadır. Hastalık tipik olarak uzun süreli diyabetes mellitus,

retinopati varlığı, hematüri olmaksızın albüminüri ve eGFR'de düşüş olarak seyreder [123].

Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez; tip 2 diyabetes mellitus tanılılarda ise tanıdan itibaren yılda bir kez eGFR ve idrar albümin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Mikroalbüminüri mevcut ise hasta daha yakından takip edilmelidir [1].

Diyabetik böbrek hastalığı, hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetmezliği ile seyretmektedir. Aktif üriner sediment bulguları varlığı, hızla artan albuminüri ya da nefrotik sendrom varlığı, eGFR'de hızla düşüş, retinopati eşlik etmemesi durumlarında böbrek hastalığının diğer sebepleri de ayırıcı tanıda araştırılmalıdır [1], [123].

Tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda, nefropatiyi önlemek ya da nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmak için en iyi glisemik kontrolü hedefleyen yoğun diyabet tedavisi yapılması gerekmektedir. Optimal kan basıncı kontrolünün sağlanması, mikroalbüminüri açısından uygun ACEİ ya da ARB tedavisi verilmesi, ilaç dozlarının eGFR'ye göre düzenlenmesi, diyabetik böbrek hastalığına uygun diyet programlarının uygulanması gerekmektedir.

2.6.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropatiler, farklı klinik göstergeleri olan farklı ve heterojen bir grup bozukluğu kapsamaktadır. Tip 1 ya da tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda nöropatinin erken tanınması ve uygun yönetimi önem arz etmektedir. Diyabetik nöropati bir dışlama tanısıdır, diyabetik hastalarda non-diyabetik nöropatiler de görülebilmektedir. Ayrıca %50'ye kadar diyabetik periferal nöropatiler asemptomatik olabilir. Erken dönemde saptanamaz ise hissedilemeyen alt ekstremitelerde yaralanmalar, ülserasyonlar ve hatta diyabetik ayak enfeksiyonları görülebilir. Otonomik nöropatinin de tanınması ve tedavisi, semptomları iyileştirmekte, sekelleri azaltmakta ve hastaların yaşam kalitesinin artışına katkıda bulunmaktadır [124].

Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda tanıdan 5 yıl sonra tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ise tanı anından itibaren her yıl diyabetik periferik polinöropati açısından hastaların değerlendirilmesi önemlidir [125]. Fizik muayene ile birlikte, 10 gramlık bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit yardımcı tanı yöntemleri kullanılabilir [1]. Dengesiz yürüme, el ve ayak kaslarında zayıflık görülür. Bu durum pozisyon ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir. Dokunma duyusundaki değişiklikler duyu kaybına kadar ilerleyebilir. Eldiven-çorap tarzında distalden proksimale doğru tutulum ile kendini gösterir. Hafif dokunmaya karşı aşırı hassaslık, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı özellikle geceleri hastayı oldukça rahatsız edici bir hal alabilir. Diyabetik ayak tablosunun gelişmesine de katkıda bulunan bu durumda hastaların yarısına yakını asemptomatiktir [1].

Nöropatiye dönük detaylı anamnez alınmasının ardından duyusal ve motor bulgular değerlendirilmelidir. Sıcak-soğuk hissi veya iğne batma hissi değerlendirilmeli, vibrasyon algılama ve 10 g monofilaman testi yapılmalıdır. Nöropatinin B 12 eksikliği, enfeksiyonlar, maligniteler gibi diğer nedenleri de göz önünde bulundurularak doğru tanı hızlı şekilde konulmalıdır.

Nöropatik ağrılar için nonspesifik analjezikler ile tedaviye başlanmalı yanıtsız durumlarda spesifik analjeziklere geçilmelidir. Alfa lipoik asitin de antioksidan etkisi ile hastaların yanma, uyuşma, parestezi gibi subjektif bulgularında gerileme sağladığı bilinmektedir. Korunma için glisemik kontrolün en iyi düzeyde yapılması önemlidir [1], [125].

Hızlı ve ani başlangıçlı, birkaç hafta içinde spontan olarak düzelen mononöropatiler de diyabetik hastalarda görülebilir. Kraniyal sinirlerden 3., 4., 6. ve 7. sinirler tutulabilir, en sık 3. kraniyal sinir tutulumu görülmektedir. Periferik mononöropati ile median, ulnar, radial ya da femoral sinirler tutulabilir. Radikülopati ya da pleksopati ile ekstremitelere yayılan ağrılar görülebilir [1].

Hastalar otonom nöropati açısından da detaylı değerlendirilmeli; anamnez ve fizik muayene esnasında otonom nöropati bulgu ve semptomlarına dikkat edilmelidir. Dinlenme halinde taşikardi, hipogliseminin farkına varamama,

ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, konstipasyon, diyare, gaita inkontinansı erektril disfonksiyon gibi klinik özellikler görülebilir.

Kardiyak otonom nöropati, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir [126], [127]. Erken dönemde asemptomatik olabilir; ileri evrelerde ise dinlenme hali taşikardisi ve ortostatik hipotansiyon ve hatta ani kardiyak ölüm ve sessiz miyokard enfarktüsleri görülebilir [124].

Gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmı tutulabilmekle birlikte, özofagial dismotilite, gastroparezi, konstipasyon, diyare ya da gaita inkontinansı ile gastrointestinal nöropati görülebilir. Üst gastrointestinal sistem yakınmaları olan hastalarda, peptik ülser ya da gastrik çıkış obstrüksiyonu endoskopi ile dışlandıktan sonra gastroparezi düşünülebilir. Gastroparezinin de etkisiyle besinlerin emilimi ve dolayısıyla glisemik kontrol bozularak “brittle diyabetes mellitus” görülebilir [1], [124].

Diyabetik otonom nöropatide, seksüel disfonksiyon ve mesane disfonksiyonu ile genitoüriner nöropati de görülebilir. Üriner inkontinans, noktüri, poliüri gibi semptomlar olabilir. Rekürren üriner enfeksiyonlar, piyelonefrit, inkontinans gibi bulguları olan hastalarda mesane fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Hipoglisemiye kontr-regülatör hormon yanıtının etkilenmesi ile hipoglisemilerin farkına varamama, ter bezlerinin sempatik aktivitesinin azalması ile sıcağa tahammülsüzlük ve anhidroz görülebilir [1].

Otonom nöropati tanısı, semptomlara yönelik detaylı öykü alma ve tutulan sistemlere göre tanı yöntemleri ile konulmaktadır. Kardiyak otonom nöropati açısından istirahat taşikardisi kontrol edilmeli, ayağa kalkma ve handgrip dinamometre ile kas kasılmalarına kan basıncı yanıtının değerlendirilmesi gastrointestinal nöropati tanısında ise sintigrafik tetkikler kullanılabilir [1].

Diyabetes mellitus tanılı erkeklerin seksüel fonksiyon öyküleri belli aralıklarla takip edilmeli, gerekli durumlarda uygun tedavi veya yönlendirme yapılmalıdır [124].

2.7. Diyabetes Mellitusun Önlenmesi ve Hastalıktan Korunma

Çalışmamızda daha önce “Diyabetes Mellitus Klinik, Tanı ve Laboratuvar Tetkikleri” bölümünde diyabetes mellitus açısından tarama önerilen hasta grupları ve popülasyondan detaylı olarak bahsedilmişti. Prediyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı olan ya da diyabetes mellitus açısından riskli grupta olan bireylerin klinik ve laboratuvar değerlendirmesi diyabetes mellitus ve komplikasyonları gelişmeden yapılacak ve hastalığın gelişimini engelleyecek ya da progresyonunu yavaşlatacak klinik müdahalelerin yapılmasına imkân sağlayacaktır [75].

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan Diyabet Koruma Programı (DPP) [128], Finlandiya’da yapılan Fin Diyabet Koruma Programı [129] ve Çin’deki Da Qing Diyabet Koruma Programı [130] çalışmalarında yaşam tarzı ve davranışsal değişiklikler ile kişiselleştirilmiş azaltılmış kalorili diyet programı ile tip 2 diyabetes mellitus gelişimini önlediği ya da geciktirdiği ve kan basıncı, lipid düzeyleri gibi diğer kardiyometabolik belirteçlerde düzelme sağladığı gösterilmiştir [75], [131]. Amerika Birleşik Devletleri’nde diyabetes mellitusun önlenmesi konusundaki en önemli kanıtlar DPP çalışmasından sağlanmaktadır [128]. DPP çalışmasındaki yoğun yaşam tarzı müdahaleleri en az %7 kilo kaybının sağlanması ve devamı ile haftada 150 dakika fiziksel aktiviteleri içermekteydi. Bu değişikliklerin tamamı hedefe yönelik idi, tüm katılımcılara benzer kilo kaybı ve egzersiz hedefleri verilmiş, spesifik bireysel metotların kullanılması engellenmişti [132]. Diyabetes mellitus riskinin azaltılmasında en önemli faktörün kilo kaybı olduğu belirtilse de haftada en az 150 dakika fiziksel aktivite ile kilo kaybı sağlanamasa dahi tip 2 diyabetes mellitus insidansında %44 azalma sağlandığı gösterilmiştir [133].

DPP çalışmasında yaşam tarzı değişikliği kolunda kilo kaybı diyet danışmanlığı ile alınan toplam yağ ve kalorilerin azaltılması hedeflenmişti [128], [133]. Güncel kanıtlar ışığında diyet ile alınan karbonhidrat, yağ ya da protein miktarlarının ideal bir oranı bulunmadığı her hastanın kendi diyet düzeni, tercihleri ve metabolik hedeflerine göre kişiselleştirilmiş bir diyet programı olması gerektiği bilinmektedir [134]. Akdeniz tipi diyet ya da düşük

karbonhidrat alınan diyet programları farklı yeme-içme paternlerine sahip diyabetik ya da prediyabetik hastalar için uygun olabilmektedir [135–138]. Gözlemsel çalışmalarda vejetaryen ve bitkisel temelli beslenmelerle ve Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension) temelli diyet planları ile tip 2 diyabetes mellitus gelişme riskinin azaldığı da gösterilmiştir [139–142].

Yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlanan kilo kaybının uzun dönemde korunması bazen zor olduğundan dolayı ek farmakolojk tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçlar, diyabetes mellitustan korunmak için de değerlendirilmektedir. Metformin, alfa glukozidaz inhibitörleri, liraglutid, thiazolidinedionlar ve insülin tedavilerinin diyabetes mellitus insidansını azalttığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından diyabetes mellitusun önlenmesi için onaylanan herhangi bir ilaç bulunmamakla birlikte, metforminin uzun dönemde güvenlik çalışmaları mevcut olup en güçlü kanıt düzeyine sahiptir [143].

Prediyabeti olan hastalar sıklıkla hipertansiyon, dislipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerine de sahiptir ve kardiyovasküler hastalık açısından daha risklidir. Sigara kullanan hastalarda sigaranın bırakılmasının önerilmesi ya da sigara bırakılması için uygun yönlendirmelerin yapılması diyabetes mellitus açısından riskli olan bireylerde rutin bakımın bir parçası olmalıdır [144–147].

Diyabetes mellitusun önlenmesinde kar/zarar oranı gözetilerek bireyselleştirilmiş tarama, müdahale ve izlem yapılmalıdır. Yaş, vücut kitle indeksi ve diğer komorbiditeler dahil olmak üzere birçok faktör, diyabete ilerleme riskini ve yaşam boyu komplikasyon riskini etkileyebilir [148], [149] .

2.8. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Tanımı ve Fizyopatolojisi

Ekzokrin pankreas yetmezliği, pankreastan salgılanan sindirim enzimlerinde ve bikarbonattan zengin sıvıda azalma ya da eksiklik anlamına gelmekte olup, yağ ve yağlı gıdaların emiliminde bozulma, steatore ve malnütrisyona kadar varabilecek klinik sonuçlara neden olan bir durumdur

[150]. Hazımsızlık, sindirim bozukluklarının önemli bir sebebi olan pankreatik ekzokrin yetmezlik genellikle kronik pankreatit hastalarında görülen önemli bir semptomdur [151].

Fizyolojik sindirimin gerçekleşebilmesi için, pankreatik sekresyonların uygun şekilde uyarılması ile, pankreatik asiner hücrelerden sindirim enzimlerinin üretilmesi ve üretilen enzimlerin herhangi bir obstrüksiyon olmadan pankreatik kanaldan akışı ve sindirilmekte olan gıdalar ile karışması gerekmektedir [151]. Bu basamaklardaki herhangi bir aksaklık pankreatik ekzokrin yetmezliği ile sonuçlanmakta ve kilo kaybı, steatore, malnütrisyon ve malnütrisyon ilişkili osteoporoz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

Ekzokrin pankreas yetmezliği belirgin semptomları olmadan da görülebilir. 40 yıl önce yapılan bir çalışmada Di Magno ve arkadaşları pankreatik lipaz salgısının normalin %5-10 arasına düşene kadar steatore görülmediğini göstermiştir [152]. Pankreas parankiminin hastalıkları, kronik pankreatit, kistik fibrozis, akut pankreatit sonrası nekrotizan pankreatit, ekzokrin pankreas yetmezliğinin en yaygın sebepleridir. Pankreatik kanalı obstrükte eden lezyonlar, tümör ya da striktürler, tedavisiz kalan çölyak ya da crohn hastaları, Zollinger Ellison sendromu, geçirilmiş üst gastrointestinal sistem cerrahisi de ekzokrin pankreas yetmezliğine sebep olabilmektedir [153], [154].

Sindirim ve besin maddelerinin emiliminde pankreatik salgı kilit bir rol oynamaktadır [155]. Pankreatik enzimlerin salgılanması, sindirimin sefalik ve gastrik evrelerinde de uyarılsa da en önemli uyarı intestinal fazda, sindirilen gıdaların duodenuma girişi ile olmaktadır. Duodenumda yağ asitleri, amino asitler ve mide salgısının varlığı ekzokrin pankreas enzimlerinin salgılanması için en önemli uyarıcıdır. Sefalik ve gastrik fazlarda ise pankreatik enzimlerin salgılanması vagal ve nöral refleksleri ile uyarılmaktadır [156–158].

Pankreatik salgı içeriği; duktal hücrelerden salgılanan bikarbonat ve su ile asiner hücrelerden salgılanan çok sayıda enzimden oluşmaktadır. Bu enzimler aracılığı ile yağ, karbonhidrat ve proteinlerin sindirimi sağlanmaktadır. Ekzokrin pankreas enzimlerinin eksikliği durumunda pankreatik salgıdaki majör olarak lipolitik enzim eksikliği görülür ve hastanın semptomlarını

belirleyen yağların sindirilebilmesi ya da bu yetinin kaybıdır. Lipaz, gastrointestinal sistemdeki en kararsız enzimlerden biridir ve kronik pankreatit hastalarında sıkça olduğu gibi pankreastan yetersiz bikarbonat salgısı ile mide asitlerinin tamponize edilememesi sonucu asidik ortamda daha da kolay bozulabilmektedir [159].

Ekzokrin pankreas yetmezliği, kronik pankreatitlerin en önemli komplikasyonlarından biridir ve tüm kronik pankreatit hastalarında değerlendirilmelidir. Kronik pankreatit hastalarında hastalığın süresi ile ekzokrin pankreas yetmezliği gelişme riski orantılı olup hastaların yaklaşık yarısında hastalığın başlangıcından 12 yıl sonra ekzokrin pankreas yetmezliği geliştiği gösterilmiştir. Genel popülasyonda ise ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığına dair güvenilir bir tahmin bulunmamaktadır [160].

Tedavi edilmemiş ekzokrin pankreas yetmezliği hastalarında, steatore, kilo kaybı, karında rahatsızlık hissi gibi hayat kalitesini düşüren semptomların yanı sıra hastalarda yağda çözünen vitaminlerin eksiklikleri görülebilir ve hatta osteoporoz gibi bu eksikliklere bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Ekzokrin pankreas yetmezliğinin erken tanısı oldukça önemlidir [161–163].

Ekzokrin pankreas yetmezliği tanısının altın standart tanı yöntemi sekretin-serulein ile uyarılarak yapılan direkt pankreatik testler olmakla birlikte 3 günlük gaitada fekal yağ ölçümleri ve yağ absorbsiyonunun yeterliliği değerlendirilebilmektedir. Ancak hastalar tarafından biriktirilmesi ve laboratuvar personelleri tarafından çalışılması çok zor olacağından dolayı, bu tetkikte pek çok kısıtlamalar mevcuttur [151]. Pankreatik elastaz-1, ekzokrin pankreatik salgılardan biri olup, gastrointestinal pasaj boyunca yüksek oranda stabil olarak kalmaktadır. Elastaz -1 konsantrasyonları spot gaita örnekleri üzerinde basit enzim ilişkili immünosorbent assay (ELISA) ile ölçülebilmektedir. Fekal elastaz-1 (FE-1) düzeyleri sekretin testi gibi daha duyarlı testler ile de daha korele görülmektedir [164–166]. Daha önce Vantrappen ve arkadaşları tarafından önerilen ^{13}C-trigliserit nefes testi trigliseritlerin degredasyonunun tayini ile ekzokrin pankreatik fonksiyonları ölçmektedir. Bu test için bir gece önceden aç tutulan hastaya ^{13}C işaretlenmiş

trigliseritlerin verilmesi ve ^{13}C işaretlenmiş trigliseritlerin intestinal lümende yıkımı, absorbsiyonu, karaciğerde metabolize edilmesi sonrası ekshale edilen havada $^{13}CO_2$ ölçümü yapılmaktadır [167]. Bu tetkik için belirlenmiş farklı protokoller mevcut olsa da Dominguez-Munoz ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan protokol pek çok çalışma grubu tarafından kullanılmakta ve %29'un altındaki düzeyler patolojik olarak kabul edilmektedir [168]. Bu tetkik ile yağ emilimi bozuklukları %90'ın üzerinde bir hassaslık ile tespit edilebilmektedir [169].

Ekzokrin pankreatik fonksiyonlar direkt pankreatik testler olarak da adlandırılan bazı invaziv testler ile de değerlendirilebilmektedir. Bu tetkiklerde sekretin ya da serulein ile veya standart bir test öğününü verilmesi ile pankreatik sekresyon uyarılmaktadır. Uyarı sonrası duodenuma yerleştirilmiş olan bir tüp aracılığıyla pankreatik salgılar aspire edilmekte ve bikarbonat ve diğer pankreatik enzimlerin düzeyi ölçülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar ile endoskopik direkt pankreatik fonksiyon testleri ile ya da manyetik rezonans görüntüleme ile sekretin uyarısı sonrası duodenal dolumun derecesinin gözlenmesi ile de ekzokrin pankreas yetmezliği açısından değerlendirmeler yapılabileceği gösterilmiştir [170], [171].

Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda semptomlar, yetmezliğin derecesi ve hastalığın etiyolojisi ile yakından ilişkilidir. Klasik olarak hastalarda, kötü kokulu ve cıvık kıvamlı gaita, kilo kaybı, kas atrofisi, şişkinlik gibi abdominal semptomlar görülmektedir. Hastanın klinik bulguları ekzokrin pankreas yetmezliğini yüksek derecede destekler durumda ise pankreatik enzim replasman tedavisi başlanması pek çok ulusal çalışma grubu tarafından önerilmektedir [172], [173].

Yalnızca semptomların giderilmesi, ekzokrin pankreas yetmezliğinin overdiagnose olarak da anılan aşırı tanı konulması durumuna ya da yetersiz teşhis konulması durumuna neden olabilmektedir. Kilo kaybı ve diyare gibi diğer sebeplere bağlı olabileceği gibi steatore görülmeden ekzokrin pankreas yetmezliği de görülebilir.

Hastalarda klinik semptom ve bulguların saptanarak takip ve tedavilerinin yapılması ve ekzokrin pankreatik yetmezliğin erken tanısı, malnütrisyona bağlı komplikasyonların gelişme riskini de azaltacaktır. Malnütrisyon ilişkili komplikasyonlar, makro ya da mikro düzeyde vitamin ya da mineral eksikliklerine sebep olacaktır. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan kronik pankreatit hastalarında apolipoproteinlerin, total kolesterol, yağda çözünen vitaminlerin, retinol bağlayıcı proteinin, kalsiyum, çinko ya da selenyum eksikliklerinin görülebileceği gösterilmiştir. Özellikle yağda çözünen vitamin eksiklikleri, daha yüksek ekzokrin pankreas yetmezliği olasılığı ile ilişkilendirilmiştir [174–177].

Ekzokrin pankreas yetmezliği tanısında optimal tetkik yüksek sensitivite ve spesifite ile yağların sindiriminin bozulduğunu tespit edebilmelidir. Daha önce bahsettiğimiz tetkikler arasında, ^{13}C-MTG nefes testi ve fekal yağ miktarının ölçümü bu tariflere uyan önerilen tetkiklerdir. Ancak bu tetkiklerin uygulanmasının hasta ve tetkikleri yapacak laboratuvar için zorluklarından dolayı ekzokrin pankreas yetmezliği tanısına yönelmek için detaylı bir klinik değerlendirme yapılması ve daha yaygın ve basit laboratuvar tetkikleri yapılması gerekmektedir. Spot gaita örneğinde fekal elastaz düzeylerinin ölçümü bu açıdan öne çıkmaktadır.

Ekzokrin pankreas yetmezliği için klinik şüphe oluştuğunda serum nutrisyonel değerlerinin ve fekal elastaz düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Fekal elastaz düzeyi 100 mcg/gram'ın altında ise ekzokrin pankreas yetmezliğinin yüksek oranda varlığından söz edilebilir. Fekal elastaz düzeyi 200 mcg/gram'ın üzerinde ise düşük bir ekzokrin pankreas yetmezliği ihtimali vardır. Fekal elastaz düzeyi 100-200 mcg arasında ise hafif orta düzeyde bir ekzokrin pankreas yetmezliği düşünülmektedir. Fekal elastaz düzeyi, 200 mcg/gram üzerinde ancak nutrisyonel belirteçler anormal olduğunda pankreas görüntülemesi yapılmalı ve ana pankreas kanalda genişleme ya da pankreasta kalsifikasyon halinde ekzokrin pankreas yetmezliği açısından daha yüksek bir olasılıktan söz edilebilir. Sözü edilen algoritma bilimsel olarak valide edilmemiş olsa da ekzokrin pankreas yetmezliği için yüksek negatif prediktif değere sahiptir [151], [178], [179].

Ekzokrin pankreas yetmezliği tedavisinde köşe taşı niteliğindeki noktalar, pankreas enzim replasman tedavisinin yanı sıra, hastanın sigarayı bırakma konusunda yüreklendirilmesi ya da uygun medikal desteği almak üzere yönlendirilmesi, alkol kullanımın azaltılması ya da mümkünse kesilmesi açısından hastanın yeterli derecede bilgilendirilmesi, diyetisyen ile uygun ve yağdan fakir bir diyet verilebilmesi açısından görüştürülerek uygun diyet programları açısından bilgilendirilmesidir. Tedavinin optimal yanıtının izlenebilmesi için hastanın sistematik olarak takipte kalması gerekmektedir. Bu tedavi ile sindirimin normal hale getirilmesi, ekzokrin pankreas yetmezliği ilişkili semptomların giderilmesi ve malnütrisyon ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesi hedeflenmektedir [151].

2.9. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Diyabetes Mellitus İlişkisinin Değerlendirilmesi

Ekzokrin ve endokrin pankreas anatomik ve fizyolojik olarak çok yakından birbirleriyle ilişkilidir. Dolayısıyla ekzokrin pankreas dokusunu etkileyen durumlar endokrin pankreas fonksiyonlarını da etkileyebilmekte ya da tam tersi bir durumda bizim de araştırmamızda olduğu gibi endokrin pankreatik dokudaki bozulmalar ekzokrin pankreas fonksiyonlarını da etkileyebilmektedir [180]. Ekzokrin pankreas yetmezliğinin en sık sebebi daha önce de tartıştığımız üzere kronik pankreatit olsa da diyabetes mellitus tanılı hastaların da azımsanmayacak kadarında görülebildiği ve hatta bu durumun diyabetes mellitusun bir komplikasyonu olabileceğini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus tanılı hastalarda %10-74 arasında ekzokrin pankreas yetmezliği da görülebildiği gösterilmiştir [5], [181].

Diyabetes mellitusta ekzokrin pankreas yetmezliğinin görülme mekanizması multifaktöriyeldir. Pankreas atrofisi, ekzokrin pankreas yetmezliğinde merkez rolü oynamaktadır [182]. İnsülin, insülin-asiner portal sistem üzerinden pankreatik asiner doku üzerine trofik etkilidir ve insülin düzeylerinde azalma ile pankreatik atrofi gelişebilir. Ayrıca, diyabetik

hastalarda pankreas hacminde azalma ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasında ilişki gösterilmiştir [183–185].

1962'de Hellmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile pankreatik adacıkların etrafında "halo etkisi" görüldüğü raporlanmıştır. Bu çalışmada kapiller ağlar ile adacığın etrafındaki asiner hücrelerin adacıktan salgılanan "sekrotom" ile ilk temas eden doku olduğu gösterilmiştir. Pankreasın karmaşık vasküler yapısında ekzokrin kısmına kıyasla daha yüksek oranda arteriel kan akımının olduğu adacıklar ve bu kanın da büyük kısmını adacık-asiner hücreler arası portal sistem ile alan ekzokrin pankreas yer almaktadır [186–188]. Bu vasküler yapıdan dolayı adacık etrafındaki lokal insülin düzeyleri sistemik düzeylere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Portal vendeki dilüsyona karşın, insülin düzeyleri sistemik dolaşımın neredeyse iki katı düzeyde saptanmıştır [189]. Asiner hücreler üzerinde insülinin trofik etkisi, insülinin asiner hücrelerdeki reseptörlerini down regüle ederek, sindirim enzimlerinin sentezini ve salgılanmasını artırması olarak açıklanmaktadır [190]. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastaların otopsi çalışmalarında insülin eksik olan pankreatik adacıklardaki asiner atrofinin gösterilmesi, insülinin asiner hücreler üzerine trofik etkisinin altını bir kez daha çizmektedir [187].

Pankreastaki organ içindeki adacıklar ve ekzokrin asini arasındaki bu yakın ilişkiye rağmen, bu iki kısım arasındaki büyük bir boyut farkı mevcuttur. Pankreas endokrin adacıkları organın yalnızca %1-2'sini oluşturmaktadır [191]. Genel olarak tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda muhtemel olarak insülinin trofik etkisinin yokluğuna bağlı olarak ortalama pankreas volümünde önemli derecede bir azalma gösterilmiştir [192]. Ancak yine benzer şekilde tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastaların da sağlıklı grup ile kıyaslandığında pankreas boyutlarının daha küçük olduğu görülmüştür [193]. Phillippe ve arkadaşları da ekzokrin pankreas yetmezliği ile ilişkili olarak tip 1 ya da tip 2 diyabetes mellitus fark etmeksizin diyabetes mellitus tanılı hastalarda pankreas boyutlarında küçülme bildirmiştir [183].

Akut hiperglisemi durumlarında da bazal ve kolesistokinin ilişkili pankreas salgılarının insülin salgısından bağımsız bir şekilde inhibe olduğu çalışmalarla

gösterilmiştir [194]. Pankreatik fibroziste en önde gelen rolü oynayan pankreatik stellat hücrelerinin de hiperglisemi ile aktive olduğu ve bu hücrelerin proliferasyonunun uyarıldığı bilinmektedir. Bu hücreler aracılığı ile kollajen sentezi gerçekleşmekte ve sonuç olarak pankreatik fibrozis gelişmektedir [195]. Yani pankreasın boyut olarak değerlendirilmesi bir yana bırakıldığında, yapılan hayvan çalışmaları ile de gösterilmiş olduğu gibi [196], artmış anjiogenez ve adacık-asiner hücre ilişkileri ile ekstraselüler matrikste pankreatik stellat hücrelerin ürettiği kollajenin depolanması ile oluşan pankreatik fibrozis de ekzokrin pankreas yetmezliğinde rol oynamaktadır. Bir meta-analiz çalışmasında tip 1 ya da tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastaların %59.4'ü gibi büyük bir oranında pankreasın ekzokrin kısmında fibrozis ve fibrozisin patolojik belirteçleri görüldüğü ortaya konulmuştur [197]. Ayrıca fibrozisin yanı sıra, diyabetes mellitus, pankreasta ektopik yağ depolanması ile de ilişkilidir. Literatürde pankreatik steatozisin beta hücre yıkımı ve hipergliseminin bir sebebi mi yoksa sonucu mu olduğuna dair çok geniş bilgi olmamakla birlikte, ekzokrin pankreas yetmezliği ile ilişkisi açıklanamamıştır [198].

İnsülinin yanında pankreas adacıklarından salgılanan glukagon, somatostatin, pankreatik polipeptit, ghrelin gibi diğer hormonlar da ekzokrin pankreas enzimlerinin yönetiminde etkili olup, bu hormonların eksikliği ya da fazlalığı de enzim sentezinde bozulmaya ve ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olabilir [182]. Glukagon düzeylerindeki devam eden yükseklikler ekzokrin dokunun hasarına yol açabilmektedir. Somatostatin de ekzokrin salgı üzerinde kısmi kontrol edici bir hormondur. Bu hormon düzeylerindeki değişimler ekzokrin pankreas yetmezliği ile ilişkili olsa da diyabetik hastalardaki ekzokrin pankreas yetmezliği fenomenini açıklamak için yeterli değildir [199].

Diyabetik kronik mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik mikroanjiopati, lokal mikroanjiopatiler ile yetersiz kanlanma ve dolaşım bozukluğuna neden olarak ekzokrin pankreatik dokuda iskemiye neden olabilir. İskemi sonucunda pankreatik fibrozis, atrofi ya da ekzokrin pankreas yetmezliği gelişebilir [200]. Yine diyabetin kronik mikrovasküler

komplikasyonlarından olan diyabetik otonom nöropati, enteropatik refleksleri bozabilir ve ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olabilir [199], [201]. Diyabetik nöropati prevalansı hastalığın tanı anında %4-7.5 civarında iken, tanıdan 20-25 yıl sonra neredeyse %50'lere ulaşmaktadır. Kardiyovasküler sistem etkilenebileceği gibi, gastrointestinal sistem de etkilenmekte ve gastroparezi, diyare, konstipasyon, fekal inkontinans gibi semptomlar görülebilmektedir [199]. Pankreasın ekzokrin enzimleri, diğer hormonlara bağlı olduğu gibi lokal nöronlara da bağlı olduğundan dolayı, ekzokrin pankreas yetmezliğinin sebebi diyabetik nöropati de olabilir. Birçok çalışmada bu konu ele alınmış olsa da daha önce yapılan çalışmalarda diyabetin süresi ve ekzokrin pankreas yetmezliği arasında net bir korelasyon bulunamamasından dolayı bu konudaki soru işaretleri devam etmektedir. Ancak bu konudaki bazı çalışmalarda ise diyabetin süresi ve ekzokrin yetmezlik arasında ters orantı gösterilmiştir. Ewald ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 307 diyabetik hasta incelenmiş ve diyabetes mellitusun süresi ve fekal elastaz düzeyleri arasında ters orantı, C-peptit düzeyleri ve fekal elastaz düzeyleri arasında ise doğru orantı olduğu gösterilmiştir [202]. Diyabetik nöropati ve ekzokrin pankreas yetmezliği arasındaki bağlantı, enteropankreatik reflekslerin kaybı ve gastrointestinal peptitlerde değişim ile açıklanabilir. Enteropankreatik refleksler, bir öğüne karşı yanıt olarak uyarılan ekzokrin pankreatik salgının neredeyse %50'sini sağlanmakta olduğundan dolayı, otonom nöropati nedeniyle enteropankreatik reflekslerin kaybı ile ekzokrin pankreas yetmezliği gelişebileceği düşünülmektedir [203].

Viral enfeksiyonlar, otoimmünite ve bazen tek baz delesyonu olan genetik değişiklikler pankreasın ekzokrin ve endokrin dokusuna hasar verebilmektedir [204]. Tip 1 diyabetes mellitusta pankreatik adacıklardaki immün hücre infiltrasyonu bilinmekle birlikte, Rodriguez-Calvo ve arkadaşları tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ekzokrin pankreatik dokuda da CD8+ T hücre infiltrasyonu olduğunu belirtmişlerdir [205]. Uzun süreli diyabetes mellitusta ise yalnızca CD8+ hücreler değil, CD4+ T hücreleri de ekzokrin pankreasta bulunmuştur. Bu T hücrelerin asiner atrofi ve fibrozis üzerindeki rolü net değildir. Ayrıca tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda da ekzokrin pankreatik

dokuda artmış immün hücre infiltrasyonları gösterilmiştir. Ayrıca ekzokrin pankreas doku antijenlerine karşı antikor gelişimi tip 1 diyabetes mellitus hastalarının %39'unda, tip 2 diyabetes mellitus hastalarının ise %0.9'unda görülmektedir [205], [206]. Ekzokrin dokuya karşı gelişen antisitokeratin antikorlarının da saptanması ile, otoimmün durumların da ekzokrin pankreas yetmezliğine yol açabileceğini göstermiştir [207].

Ayrıca, tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda pankreatik aterosklerozun pankreasın endokrin ve ekzokrin kısmı üzerine etkisi bilinmemektedir. Böbreklerde olduğu gibi pankreasın da hipoperfüzyonunun pankreatik fibrozis ve ekzokrin yetmezliğe sebep olabileceği düşünülmektedir [208].

Diyabetes mellitus tanılı hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliğine yol açan faktörler aşağıda özetlenmiştir [6]:

- İnsülinin trofik etkisinin yokluğu
- Diğer pankreatik adacık hormonlarının regülasyonunun bozulması
- Diyabetik anjiopati ile fibrozis ve atrofi gelişimi
- Diyabetik otonom nöropati ile enteropankreatik reflekslerin bozulması
- Hiperglisemi ile stellat hücrelerin aktivasyonu
- Viral enfeksiyonlar, otoimmün ve genetik bozukluklar ile ekzokrin ve endokrin dokunun hasarı.

Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığının daha yüksek olması, insülinin mutlak yokluğu, daha uzun hastalık süresi ve mikrovasküler komplikasyonların daha sık görülmesi ile ilişkilendirilmiştir [6]. Diyabetin süresi ve ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı arasındaki ilişkide bazı çelişkiler mevcuttur. Önceki çalışmalarda düşük fekal elastaz 1 düzeyi ile diyabetin süresi, glikolize hemoglobin düzeyi yüksekliği arasında düşük bir korelasyon olduğu gösterilmiş olup bu durum ekzokrin pankreas yetmezliğinin diyabetin uzun dönem bir komplikasyonu olabileceğini düşündürmektedir [202], [209].

Ekzokrin pankreas yetmezliği, diyabetes mellitus tanılı hastalarda sık görülüyor olmasına karşın semptomlarının sıklığına dair bilgiler kısıtlıdır. Tip 1

ve tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda hazımsızlık, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, şişkinlik gibi gastrointestinal sistem semptomları oldukça yaygındır [210]. Cummings ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diyabetik mellitus tanılı hastaların %24'ünde bir ya da daha fazla gastrointestinal sistem yakınması olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların arasında da %42'sinde ekzokrin pankreas yetmezliği düşündürecek şekilde düşük fekal elastaz düzeyi saptanmıştır. Buradan hareketle, ekzokrin pankreas yetmezliği düşündürecek gastrointestinal sistem semptomları olan diyabetik hastalarda fekal elastaz düzeyine bakılması faydalı olacağı söylenebilir [5].

Azalmış ya da normal fekal elastaz-1 düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamış olmasına karşın, obez bireylerde ekzokrin pankreas yetmezliği daha sık bulunmuştur. Bu sebeple kilo fazlalığı olan, vücut kitle indeksi 25 kg/m^2'nin üzerindeki hastaların ekzokrin pankreas yetmezliği için artmış riskli olarak değerlendirilebilir [5], [207], [211].

Gastrointestinal sistem semptomları olan, uygun diyet, antidiyabetik tedavi ve hasta uyumuna karşın kötü glisemik kontrolü olan hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği düşünülebilir [3], [13]. Fekal elastaz düzeylerinin ölçümü azalmış fekal elastaz-1 düzeyleri, orta ve ciddi ekzokrin pankreas yetmezliği tanısında duyarlı ve direkt pankreatik testler ile korele sonuç vermesi nedeniyle ekzokrin pankreas yetmezliği için en uygun ve kullanışlı tetkik olarak göze çarpmaktadır [212], [213]. Fekal elastaz -1 düzeylerinin 200 mcg/gram'ın altında olması hafif-orta düzeyde ekzokrin pankreatik yetmezlik, 100 mcg/gram'ın altında olması ise ciddi ekzokrin pankreatik yetmezlik olarak değerlendirilmektedir [214]. Hafif düzeyde ekzokrin pankreatik yetmezliklerde fekal elastaz ölçümleri yeterince duyarlı değildir. Ancak yine de fekal elastaz düzeyi düşük saptanması halinde klinik olarak da ekzokrin pankreas yetmezliği değerlendirilmelidir.

Önceki bölümde detaylı bahsettiğimiz üzere direkt pankreatik fonksiyon testleri ekzokrin pankreas yetmezliği için altın standart tanı yöntemleridir. Ancak zaman alması, pahalılığı, hasta için uygulama zorluğu gibi sebeplerden dolayı bazı akademik merkezler dışında yaygın kullanılmamaktadır. 72 saatlik

gaitada yağ ölçümleri ya da ^{13}C mikst trigliserit nefes testi ekzokrin pankreas yetmezliği için kullanılabilecek diğer tetkiklerdir [215], [216].

Pankreatik enzim replasman tedavileri steatore gibi malabsorbsiyon semptomlarını gidermekte ve bozulmuş olan sindirimi düzelterek fizyolojik gıda, vitamin ve mineral emilimlerini sağlamaktadır. Pankreatik enzim replasman tedavilerinin diyabetes mellitus ilişkili ekzokrin pankreas yetmezliği tedavisinde etkinliğini araştıran çalışmalar kısıtlı ve bu çalışmalardaki veriler çelişkilidir. Kronik pankreatit ilişkili diyabetes mellitus hastalarındaki pankreas enzim replasman tedavisini değerlendiren küçük çaplı üç çalışmada bu tedavi ile postprandial plazma glukozu ve glikolize hemoglobin düzeylerinde önemli derece düşüş saptanmıştır [217]. Çok merkezli, çift kör randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada fekal elastaz düzeyi 100 mcg/gram'ın altında olan diyabetik hastalarda pankreatik enzim replasman tedavisinin güvenli olduğu ancak glisemik kontrol üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir [218]. Yakın zamanda yapılan son iki çalışmada pankreas enzim replasman tedavisi ile artmış insülin ve inkretin yanıtı ile glisemik kontrolün iyileştiği gösterilmiştir [219], [220]. Yine yakın zamanda tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalar ile yapılan prospektif bir çalışmada enzim replasman tedavisinin glisemik kontrol üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir [218].

Fransa'da Larger ve arkadaşları tarafından yapılan 667 diyabetes mellitus tanılı hastanın incelendiği bir çalışmada, tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalara kıyasla daha düşük fekal elastaz düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalar da kendi içinde incelenmiş ve insülin ile tedavi edilen hastalarda oral antidiyabetikler ile tedavi edilenlere kıyasla daha düşük fekal elastaz düzeyleri olduğu ortaya konulmuştur. Yine aynı çalışmada tip 1 ya da 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliğinin retinopati, nefropati ya da nöropati ile ilişkili olmadığı ve hatta glikolize hemoglobin düzeyleri ile de ilişkisiz olduğu ortaya konulmuştur [201].

İnsülin ile tedavi edilen, uzun süreli diyabetes mellitus tanılı hastaların pek çoğunda ekzokrin enzimlerde önemli derecede azalma olsa da semptomlar

görülmemektedir [211]. Fekal elastaz düzeyi düşük olan, ancak ekzokrin pankreas yetmezliği semptomları göstermeyen hastalarda halen sindirim bozukluğu, D vitamini eksikliği, yağ malabsorbsiyonu gibi ekzokrin pankreas yetmezliğinin sonuçları görülebilmektedir. Ayrıca, kırık riski de diyabetik hastalarda artmıştır. Pankreas enzim replasman tedavisi ile serum D vitamini düzeylerinde yükselme ve kırık riskinin azalması sağlanmaktadır [218], [221].

Çalışmamızda, Ege bölgesinde merkezimizde takip edilen tip 1 ya da tip 2 diyabetes mellitus hastalarında fekal elastaz 1 düzeyi ölçülerek ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı araştırılmıştır. Bu bölümde daha önce bahsedildiği üzere, diyabetes mellitusun tipi, süresi, kullanılan antidiyabetik ajan ve diyabetes mellitusun retinopati, nefropati, nöropati gibi komplikasyonları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve literatürde çelişkili sonuçlar bulunan bu konuların merkezimizde değerlendirilmesi yapılmıştır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.05.2021 tarihli ve 20.478.486/814 sayılı izni ile yapılmıştır.

Çalışmamızda 15 Eylül 2021 ve 20 Eylül 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı kliniğinde takipli olan diyabetes mellitus tanılı rutin takip ve kontrol için başvuran toplamda 249 hasta dâhil edilmiştir.

Araştırmaya geçirilmiş gastrointestinal sistem cerrahisi olan hastalar, geçirilmiş pankreatit ya da kronik pankreatit öyküsü olan hastalar, biliyer taş ya da hastalık öyküsü olan hastalar, batın USG'de pankreas kalsifikasyonu görülen hastalar, kronik diyare ya da inflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalar, malignite öyküsü olan hastalar ve kronik alkol tüketimi olan hastalar (Alkol alımı 40 g/gün yani 2 bira /gün ya da eşleniğini tüketen hastalar) dâhil edilmemiştir.

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğimizde fizik muayene, rutin tıbbi öykü alınması ve sistem-şikâyet sorgulamasının ardından diyabetes mellitus tanılı hastalardan rutin tetkikler istenmektedir. (Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, lipid paneli, albümin, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, hemogram, 25 Hidroksi D vitamini düzeyi, Sedimentasyon Hızı, Amilaz, Lipaz, ALT, AST, HbA1c – 3 ayda bir). Makro ve mikrovasküler komplikasyonları yönünden tip 1 diyabeti olan hastalarda tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabette ise tanı anında komplikasyon taramaları rutin olarak yapılmaktadır.

Tüm bu rutin tetkiklere ek olarak hastaların yazılı aydınlatılmış onamı alınarak fekal elastaz-1 düzeyi ölçümü için hastalardan bir gaita kabına gaita örneği alınmıştır.

Hasta gaita numuneleri -80 C^0'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Gaita örneklerinde Pankreatik Elastaz konsantrasyonu Enzim Linked İmmunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edilmiştir. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA

okuyucusunda (BioTekEpoch,BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir.

Serum Pankreatik Elastaz düzeyleri IDK Pancreatic Elastase ELİSA Kit Ref K6915 (Immundiagnostik AG, Bensheim,Germany) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 1.884 ng/mL (18.84 µg/mL)'dir. Kitin ölçüm aralığı 4-72 ng/mL (40-720 µg/mL)'dir. Kitin intra-assay precision CV değeri %4, inter-assay precision CV değeri %7.4 olarak bulunmuştur.

Tüm analizler Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ELISA biriminde Prof. Dr. Fatma Taneli gözetiminde gerçekleştirilmiştir.

Fekal elastaz düzeyi 200 mcg/mL üzeri normal pankreas fonksiyonu, 100-200 mcg/mL arası hafif-orta düzeyde pankreas yetmezliği, 100 mcg/mL altı ise ciddi pankreas ekzokrin yetmezliği olarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Versiyon 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik veriler Ki-kare testi ile, laboratuvar değerleri ise Independent T test ve Kruskal Wallis Testi ile değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya yukarıda belirtilen dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak yaşları 19 ve 82 arasında olan 249 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 97'si erkek, 152'si kadındır. Bu hastaların 21'i tip 1 diyabetes mellitus, 2 tanesi gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti olarak tanımlanan MODY, 226 hasta ise tip 2 diyabetes mellitus tanılıdır. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastaların yaş median değeri 33 iken, tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastaların yaş median değeri 59; MODY tanılı hastalarda ise 27.5 olarak saptanmış ve hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur **(p=0.000).** Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastaların vücut kitle indeksi median değeri 25.34 kg/m^2 saptanmış iken tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastaların median vücut kitle indeksi 29.55 kg/m^2, MODY tanılı hastaların ise 22.92 kg/m^2 saptanmıştır. Vücut kitle indeksleri arasındaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur **(p=0.000)**. Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı hastaların bel çevresi median değeri 92 cm iken, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) tanılı hastaların bel çevresi median değeri 106 cm, MODY tanılı hastaların median bel çevresi 81.5 cm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark yine istatistiksel olarak anlamlıdır **(p=0.001)**. Hasta gruplarının kilo ölçümlerinin istatistiksel analizi yapıldığında yine gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur **(p=0.039)**. **Tablo 2**'de çalışmadaki hastaların demografik verileri görülmektedir.

Tablo 2. Demografik Veriler

	T1DM (n=21)	**T2DM (n=226)**	**MODY (n=2)**	**P Değeri**
Yaş-				
Median	33	59	27.5	
Minimum	22	28	19	***0.000**
Maksimum	61	82	36	
Cinsiyet				
Erkek	9 (%43)	86 (%38)	2 (%100)	**0.188
Kadın	12 (%57)	140 (%62)	0 (%0)	
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)				
Median	25.34	29.55	22.92	***0.000**
Minimum	20.31	17.43	17.43	
Maksimum	34.54	58.16	58.16	
Bel Çevresi (cm)				
Median	92	106	81.5	***0.000**
Minimum	70	70	73	
Maksimum	120	144	90	
Boy (m)				
Median	1.65	1.65	1.78	*0.109
Minimum	1.45	1.10	1.75	
Maksimum	1.96	1.87	1.81	
Kilo (kg)				
Median	69	80	73	***0.039**
Minimum	50	47	60	
Maksimum	107	130	86	

*Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. **Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

4.2. Hastaların Klinik Verileri ve Komplikasyonlar Açısından Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki T1DM tanılı 21 hastanın tamamı ve T2DM tanılı hastaların 121'i (%53.5) insülin tedavisi almaktaydı. MODY tanılı 2 hasta yine insülin kullanmaktaydı. T1DM tanılı 2 hasta (%9.5) ve T2DM tanılı 181 hasta (%80.1) metformin kullanmaktaydı. T2DM hastalarının 125'i (%55.3) bir DPP-4 inhibitörü grubu ilaç ile tedavi edilirken, 59 hasta ise (%26.1) bir SGLT-2 inhibitörü grubu ilaç kullanmaktaydı. 2 hasta ise akarboz kullanmaktaydı. (%0.9) Metformin, DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü grubu oral antidiyabetikler T2DM hastalarında daha sık kullanılırken, T1DM ve MODY tanılı hastaların tamamı insülin tedavisi altındaydı. ($p<0.05$) **Tablo 3**'te çalışmadaki diyabetes mellitus hastalarına verilen tedaviler ve oranları görülmektedir.

Tablo 3. Çalışmadaki Hastaların Tedavi Tipleri ve Oranları

	T1DM (n=21) n(%)	**T2DM (n=226) n(%)**	**MODY (n=2) n(%)**	**P Değeri**
Metformin				
Evet	2 (%9.5)	181 (%80.1)	0 (%0)	***0.000**
Hayır	19 (%90.5)	45 (%19.9)	2 (%100)	
DPP-4				
Evet	0 (%0)	125 (%55.3)	0 (%0)	***0.000**
Hayır	21 (%100)	101 (%44.7)	2 (%100)	
SGLT-2				
Evet	0 (%0)	59 (%26.1)	0 (%0)	***0.020**
Hayır	21 (%100)	167 (%73.9)	2 (%100)	
İnsülin				
Evet	21 (%100)	121 (%53.5)	2 (%100)	***0.000**
Hayır	0 (%0)	105 (46.5)	0 (%0)	
Akarboz				
Evet	0 (%0)	2 (%0.9)	0 (%0)	*0.902
Hayır	21 (%100)	224 (%91.9)	2 (%100)	

*Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmadaki T1DM, MODY ve T2DM tanılı hastalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik retinopati (p=0.339), nefropati (p=0.224) ve nöropati (p=0.197) görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir. Koroner arter hastalığı ise T2DM tanılı hastalarda daha sık bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. **(p=0.012)** Çalışmadaki T1DM ve T2DM tanılı hastalarda komplikasyon oranları **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Çalışmadaki Hastaların DM Komplikasyon Oranları

	T1DM (n=21) n(%)	**T2DM (n=226) n(%)**	**MODY (n=2) n(%)**	**P Değeri**
Retinopati				
Evet	4 (%19)	70 (%31)	0 (%0)	*0.339
Hayır	17 (%81)	156 (%69)	2 (%100)	
Nefropati				
Evet	1 (%4.8)	42 (%18.6)	0 (%0)	*0.224
Hayır	20 (%95.2)	184 (%81.4)	2 (%100)	
Nöropati				
Evet	2 (%9.5)	57 (%25.2)	0 (%0)	*0.197
Hayır	19 (%90.5)	169 (%74.8)	2 (%100)	
Koroner Arter Hastalığı				***0.012**
Evet	0 (%0)	64 (%28.3)	0 (%0)	
Hayır	21 (%100)	162 (%61.7)	2(%100)	

*Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

4.3. Pankreas Enzimlerinin Değerlendirilmesi

Genel bilgiler kısmında da daha önce bahsedildiği üzere, fekal elastaz düzeyleri 100 mcg/mL altında olan olgular ağır ekzokrin pankreatik yetmezlik, 100-200 mcg/mL arasında olanlar hafif-orta ekzokrin pankreatik yetmezlik olarak, 200 mcg/mL üzeri ise normal ekzokrin pankreatik fonksiyon olarak değerlendirilmiştir. Fekal elastaz düzeyleri kantitatif olarak değerlendirildiğinde T1DM tanılı hastalarda ortalama 323.32 mcg/mL, T2DM tanılı hastalarda 281.20 mcg/mL saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir (p=0.195).

Çalışmadaki 249 hastanın 20'sinde ağır ekzokrin pankreatik yetmezlik, 57'sinde ise hafif-orta ekzokrin pankreatik yetmezlik saptanmıştır. Ağır ekzokrin pankreas yetmezliği görülen hastaların 8'i erkek (%40), 12'si kadın (%60) olarak görülürken, hafif orta ekzokrin pankreas yetmezliği görülen hastaların 26'sı erkek (%45) 31'i kadındır (%55). Cinsiyet ve ekzokrin pankreas yetmezliği arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0.481). Genel olarak ekzokrin pankreas yetmezliği olan hasta grubuna da bakıldığında 77 hastanın 34'ü (%44.2) erkek, 43'ü (%55.8) kadın olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0.260).

Ağır ekzokrin pankreas yetmezliği saptanan hastaların yaş ortalaması 57.45±10.57 iken, hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği saptanan hastaların yaş ortalaması 55.60±10.11 olarak bulunmuştur. Normal ekzokrin pankreas fonksiyonları görülen hastalarda ise ortalama yaş 55.36±12.33 olarak bulunmuştur. Ağır ve hafif-orta düzeyde ekzokrin pankreas yetmezliği görülen hastalar ile normal fekal elastaz düzeyi saptanan hastalar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.753).

Ağır ekzokrin pankreas yetmezliği saptanan hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 31.93±7.15 iken, hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği saptanan hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 29.54±4.79 olarak bulunmuştur. Normal ekzokrin pankreas fonksiyonları görülen hastalarda ise ortalama vücut kitle indeksi 29.73±5.77 olarak bulunmuştur. Ağır ve hafif-orta düzeyde ekzokrin pankreas yetmezliği görülen hastalar ile normal fekal elastaz düzeyi saptanan hastaların vücut kitle indeksleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.235). Güncel vücut kitle indeksi sınıflama kriterlerine göre sınıflandırma yapılarak karşılaştırıldığında da fazla kilolu olmanın ya da obezitenin ekzokrin pankreas yetmezliği üzerinde etkileri saptanamamıştır (p= 0.182). Yine aynı şekilde ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda bel çevresi ölçümleri ile de herhangi bir ilişki saptanamamıştır (p=0.874).

T1DM tanılı hastalardan 1'inde ağır ekzokrin pankreatik yetmezlik, (%4.7) 3'ünde (%14.2) ise hafif- orta ekzokrin pankreatik yetmezlik saptanmıştır.

T2DM tanılı hastalardan ise 19'unda ağır ekzokrin pankreatik yetmezlik (%8.4) 54'ünde (%23.8) ise hafif-orta ekzokrin pankreatik yetmezlik saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p=0.648).

Tablo 5'te ekzokrin pankreas yetmezliği saptanan hastaların demografik verileri görülmektedir.

Tablo 5. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Görülen Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Ağır Ekzokrin Pankreatik Yetmezlik (n=20) n(%)	**Hafif-Orta Pankreatik Yetmezlik (n=57) n(%)**	**Normal Ekzokrin Pankreatik Enzim Düzeyi (n=172) n(%)**	**P Değeri**
Diyabet Türü				
T1DM	1 (%5)	3 (%5)	17 (%10)	
T2DM	19 (%95)	54 (%95)	153 (%89)	*0.648
MODY	0	0	2 (%1)	
Diyabet Süresi				
<15 Yıl	10 (%50)	39 (%68)	129 (%75)	*0.054
>15 Yıl	10 (%50)	18 (%32)	43 (%25)	
Yaş (Ortalama)	57.45±10.57	55.60±10.11	55.36±12.33	**0.753
VKİ (Ortalama) (kg/m^2)	31.93±7.15	29.54±4.79	29.73±5.77	**0.235
VKİ (Kategorik)				
<25	0 (%0)	10 (%17.5)	39 (%22.7)	
25-30	9 (%45)	20 (%35.1)	59 (%34.3)	*0.158
30-35	8 (%40)	20 (%35.1)	43 (%25)	
35-40	1 (%5)	6 (%10.5)	24 (%14)	
>40	2 (%10)	1 (%1.8)	7 (%4.2)	
Bel Çevresi (cm)	105.55±12.70	104.96±12.42	104.15±14.81	*0.874

*Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. **Independent Samples T test ile değerlendirilmiştir.

T1DM tanılı hastalarda amilaz düzeylerinin median değeri 42.5 U/l, T2DM tanılı hastalarda median değer 55 U/l, MODY tanılı hastalarda ise 34 U/l saptanmıştır. T2DM tanılı hastalarda amilaz düzeyleri daha yüksek görülmektedir ve gruplar arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı görülmüştür **(p=0.032).** Lipaz düzeyleri ise T1DM tanılı hastalarda median değeri 16.5 U/l, T2DM tanılı hastalarda ise ortalama 27 U/l, MODY tanılı hastalarda ise 24 olarak saptanmıştır. Lipaz düzeylerindeki gruplar arasındaki fark yine istatistiksel olarak anlamlıdır **(p=0.042).** Çalışmadaki hastaların C-peptit düzeyleri incelendiğinde T1DM tanılı hastalarda C-peptit düzeyleri median değeri 0.13 ng/mL, T2DM tanılı hastalarda ise 1.61 ng/mL, MODY tanılı hastalarda ise 2.34 olarak saptanmış olup beklendiği üzere T2DM tanılı hastalarda daha yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır **(p=0,000).** Fekal elastaz düzeylerinin median değerleri ise gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.279).

Tablo 6. Hastaların Pankreatik Enzim Düzeylerinin Diyabet Tipine Göre Dağılımları

	T1DM (26) Median (Minimum-Maksimum)	**T2DM (221) Median (Minimum-Maksimum)**	**MODY (2) Median (Minimum-Maksimum)**	**P Değeri**
Amilaz (mg/dL)	42.50 (17-75)	55 (17-195)	34 (34-34)	***0.032**
Lipaz (mg/dL)	16.5 (6-144)	27 (3-181)	24 (24-24)	***0.042**
C-Peptit (ng/mL)	0.13 (0-2.78)	1.61 (0.04-5.64)	2.34 (0.42-4.27)	***0.000**
Fekal Elastaz (mikrogram/ml)	311.43 (87.60-598.91)	272.58 (12.07-642.61)	382.48 (297.73-467.23)	*0.279

*Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 7. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Diyabetes Mellitus Tipleri

	T1DM n=21 n (%)	**T2DM n=226 n (%)**	**MODY n=2 n (%)**	**P Değeri**
Normal FE-1 Düzeyi (>200 mcg/g)	17 (%91.1)	153 (%67.8)	2 (%100)	*0.648
Hafif-Orta Ekzokrin Pankreatik Yetmezlik (100-200 mcg/g)	3 (%14.2)	54 (%23.8)	0 (%0)	
Ağır Ekzokrin Pankreatik Yetmezlik (<100 mcg/g)	1 (%4.7)	19 (%8.4)	0 (%0)	

*Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

4.4. Fekal Elastaz Düzeyleri, Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Literatürde de görüldüğü ve giriş kısmında bahsedildiği üzere ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olan ve fekal elastaz–1 düzeylerini etkileyen çok sayıda faktör bulunmakla birlikte, glisemik kontrol ve diyabetes mellitus süresi diyabetik hastalarda bu faktörler arasında öne çıkmaktadır. HbA1c düzeyleri ile ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, HbA1c düzeyleri %8.5 ve altında olan ve %8.5 üzerinde olan diyabetik hastalar kıyaslanmıştır. HbA1c düzeyleri %8.5 üzerinde olan hastaların %11.4'ünde ağır ekzokrin pankreas yetmezliği ve 28.6'sında hafif-orta düzeyde ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır. HbA1c düzeyleri %8.5 ve altında olan hastaların ise %5.6'sında ağır ekzokrin pankreas yetmezliği, %18.2'sinde ise

hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği görülmüştür. HbA1c'si %8.5 üzerinde olan hastalarda hafif-orta ve ağır ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve arada lineer bir ilişki olduğu çalışmamızda ortaya konulmuştur **(p=0.007).**

Diyabetes mellitusun süresi göz önünde bulundurularak tüm hastalarda değerlendirme ve analizler yapılmıştır. Ağır ve hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği görülen 77 hasta ortalama olarak 11.34±9.42 yıllık diyabetes mellitus hastası iken, ekzokrin pankreas yetmezliği görülmeyen ve fekal elastaz düzeyleri normal saptanan 172 hastanın ortalama hastalık süresi 9.06±7.81 yıl olarak bulunmuştur. Bu durumda çalışmamızda daha uzun süreli diyabetes mellitus hastalarında, ekzokrin pankreas yetmezliği riskinin ve sıklığının arttığı saptanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0.047**). 15 yıl ve üzeri diyabetes mellitus tanılı hastaların %14.1'inde ağır ekzokrin pankreas yetmezliği, %25.4'ünde hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği görülmesine karşın, 15 yılın altındaki diyabetes mellitus tanılı hastaların %5.6'sında ağır ekzokrin pankreas yetmezliği, %21.9'unda ise hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0.054).

Ağır ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalar ile normal ekzokrin pankreas fonksiyonları olan hastalar karşılaştırıldığında 15 yıl ve daha üzerindeki diyabetes mellitus seyrinde ağır ekzokrin pankreatik yetmezlik sıklığının, 15 yılın altındaki diyabetes mellitus hastalarına oranla daha fazla olduğu yine çalışmamızda saptanmıştır (**p=0.018**).

Literatürde açlık kan şekeri düzeylerinin de ekzokrin pankreas yetmezliği gelişiminde rol oynadığı gösterilmiş olsa da çalışmamızda açlık kan şekeri düzeyleri ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır (p=0.844).

Biyokimyasal tetkikler değerlendirildiğinde hafif-orta ya da ağır ekzokrin pankreas yetmezliği saptanan hastalar ile saptanmayan hastaların açlık kan şekeri, ALT, AST, ALP, GGT, amilaz, lipaz, albümin düzeyi, 25-hidroksi D vitamini düzeyi ve C-peptit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık

saptanmamıştır. Normal dağılıma sahip olmayan bu tetkiklerin sonuçları Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. **Tablo 8**'de median değerler ve istatistiksel veriler görülmektedir.

Hastaların hali hazırda kullanmakta olduğu oral antidiyabetik ajanlar ya da insülin ile bu tedavinin ekzokrin pankreas yetmezliği üzerine etkileri değerlendirildiğinde, insülin, metformin, DPP-4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü kullanma durumlarının ekzokrin pankreas yetmezliği ile ilişkisi saptanamamıştır. Tüm oral antidiyabetik ajanlar bir grup olarak incelendiğinde yine fekal elastaz düzeyleri ve ekzokrin pankreas yetmezliği üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. İnsülin kullanan hastaların %33.3'ünde ekzokrin pankreas yetmezliği görülürken insülin kullanmayan hastalarda bu oran %27.6 olarak saptanmıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p=0.355).

Tablo 8. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Olan Hastaların Laboratuvar Değerleri

	Ağır Pankreatik Yetmezlik (n=20) Median (min-max)	**Hafif-Orta Pankreatik Yetmezlik (n=57) Median (min-max)**	**Normal Fekal Elastaz Düzeyleri (n=172) Median (min-max)**	**P Değeri**
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	144 (85-401)	141 (45-346)	133 (71-522)	*0.612
Kreatinin (mg/dL)	0.62 (0.44-1.64)	0.66 (0.38-2.34)	0.65 (0.37-5.39)	*0.992
ALT (U/l)	17.5 (8-65)	18 (9-110)	18 (5-184)	*0.949
AST (U/l)	19.5 (9-33)	20 (8-77)	18,5 (8-160)	*0.452
ALP (U/l)	82 (32-189)	72,5 (24-429)	75 (34-240)	*0.347
GGT (U/l)	23.5 (15-77)	23 (10-219)	21 (3-384)	*0.493
Trigliserit (mg/dL)	146 (64-340)	132 (59-386)	146 (55-843)	*0.927
LDL (mg/dL)	106.5 (36-195)	109 (34-166)	106 (26-204)	*0.831
Amilaz (mg/dL)	50.5 (24-85)	52 (20-116)	56 (17-195)	*0.305
Lipaz (mg/dL)	21 (3-51)	24 (3-136)	28 (3-181)	*0.186
C-Peptit (ng/mL)	0.47 (0.23-4.90)	1.17 (0.04-4.28)	1.36 (0-5.64)	*0.977
25-Hidroksi Vitamin D (ng/mL)	16 (4-54)	19 (7-40)	15 (4-54)	*0.287
Albümin Düzeyi (g/dL)	4 (3.5-4.8)	4.3 (3.4-4.8)	4.3 (2.4-5)	*0.168
HbA1c (%)	8.8 (5.9-17.8)	8.9 (5.9-19.5)	7.85 (5.6-16.5)	*0.085

*Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 9. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Olan Hastalar ve Aldıkları Tedaviler

	Ağır Pankreatik Yetmezlik (n=20) n(%)	**Hafif-Orta Pankreatik Yetmezlik (n=57) n(%)**	**Normal Fekal Elastaz Düzeyleri (n=172) n(%)**	**P Değeri**
Metformin				
Evet	14 (%70)	43 (%75.4)	126 (%73.3)	*0.886
Hayır	6 (%30)	14 (%24.6)	46 (%26.7)	
DPP-4 İnhibitörü				
Evet	11 (%55)	29 (%50.9)	85 (%49.4)	*0.888
Hayır	9 (%45)	28 (%49.1)	87 (%50.6)	
SGLT-2 İnhibitörü				
Evet	2 (%10)	16 (%28.1)	41 (%23.8)	*0.262
Hayır	18 (%90)	41 (%71.9)	131 (%76.2)	
Akarboz				
Evet	0 (%0)	1 (%1.8)	1 (%0.6)	*0.633
Hayır	20 (%100)	56 (%98.2)	171 (%99.4)	
İnsülin				
Evet	13 (%65)	35 (%61.4)	96 (%55.8)	*0.604
Hayır	7 (%35)	22 (%38.6)	76 (%44.2)	

*Ki kare testi ile değerlendirilmiştir.

Diyabetin komplikasyonları ile ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı değerlendirildiğinde; diyabetik retinopati varlığına göre ekzokrin pankreas yetmezliği olan ve olmayan hastalar kıyaslanmıştır. Diyabetik retinopatisi olan 74 hastanın 30'unda yani %40.5'inde ekzokrin pankreas yetmezliği saptanırken, diyabetik retinopatisi olmayan 175 hastanın 47'sinde yani

%26.9'unda ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda derecesi fark etmeksizin daha sık ekzokrin pankreas yetmezliği olduğu çalışmada ortaya konulmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p=0.033**).

Tablo 10. Diyabetik Retinopati ve Ekzokrin Pankreas Yetmezliği İlişkisi

		Ekzokrin Pankreas Yetmezliği		**P değeri**
		Var (n=77)	**Yok (n=172)**	
Diyabetik Retinopati	**Var (n =74) n (%)**	30 (%40.5)	44 (%59.5)	**0.033**
	Yok (n=175) n (%)	47 (%26.9)	128 (%73.1)	

Diyabetik nöropati varlığı ile ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı karşılaştırıldığında diyabetik nöropatisi olan hastaların %33.9'unda, diyabetik nöropatisi olmayan hastaların ise %30'unda ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır ancak her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p= 0.571). Ayrıca diyabetik nöropatisi olan hastaların %10.2'sinde olmayan hastaların ise %7.4'ünde ağır ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır. Ancak ekzokrin pankreas yetmezliği ile diyabetik nöropati varlığı arasında da yine anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p= 0.464).

Diyabetik nefropati varlığı ile ekzokrin pankreas yetmezliği kıyaslandığında diyabetik nefropatisi olan olgularda ekzokrin pankreas yetmezliğinin daha sık görüldüğü gösterilememiştir (p=0.907). Ağır ekzokrin pankreas yetmezliği ile yapılan alt grup analizinde (p=0.777) ve derecesi fark etmeksizin tüm ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalar ile yapılan analizlerde de diyabetik nefropati

ve ekzokrin pankreas yetmezliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.914).

Koroner arter hastalığı ile hafif-orta ve ağır ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı karşılaştırıldığında yine istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır. Koroner arter hastalığı olan hastaların %9.4'ünde ağır, %29.7'sinde hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği görülürken, koroner arter hastalığı olmayan hastaların %7.6'sında ağır, %20.5'inde hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır. Ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0.252). Ağır ekzokrin pankreas yetmezliği ile kıyaslandığında da koroner arter hastalığı varlığı ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasında anlamlı istatistiksel bulgular bulunamamıştır (p=0.464).

Sonraki sayfadaki **Tablo 11**'de diyabetin komplikasyonları ve ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığına ilişkin veriler görülmektedir.

Tablo 11. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Diyabetin Komplikasyonları

	Ağır Ekzokrin Pankreas Yetmezliği (n=20) n (%)	**Hafif-Orta Ekzokrin Pankreas Yetmezliği (n=57) n (%)**	**Normal Ekzokrin Pankreas Fonksiyonları (n=172) n (%)**	**P Değeri**
Diyabetik Retinopati				
Evet	8 (%40)	22 (%38)	44 (%25)	*0.102
Hayır	12 (%60)	35 (%62)	128 (%75)	
Diyabetik Nefropati				
Evet	4 (%20)	9 (%15)	30 (%17)	*0.907
Hayır	16 (%80)	48 (%85)	142 (%83)	
Diyabetik Nöropati				
Evet	6 (%30)	14 (%24)	39 (%22)	*0.755
Hayır	14 (%70)	43 (%76)	133 (%78)	
Koroner Arter Hastalığı				*0.252
Evet	6 (%30)	19 (%33)	39 (%22)	
Hayır	14 (%70)	38 (%67)	133 (%78)	

*Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Pandemi döneminde yaptığımız bu çalışmada, çalışmaya alınan hastaların Covid-19 geçirme durumu ve Covid-19 aşıları ile aşılanma durumları da değerlendirilmiştir. Covid-19 geçirmiş olmak, favipravir kullanım öyküsü veya Covid-19 aşı çeşidi ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sonraki sayfadaki **Tablo 12**'de Covid-19 ve ekzokrin pankreas yetmezliği hastalarının verileri görülmektedir.

Tablo 12. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği ve Covid-19

	Ağır Pankreatik Yetmezlik (20)	**Hafif-Orta Pankreatik Yetmezlik (57)**	**Normal Fekal Elastaz Düzeyleri (172)**	**P Değeri**
Covid-19 Geçirme Durumu				
Evet	8 (%40)	21 (%36.8)	64 (%37.2)	*0.967
Hayır	12 (%60)	36 (%63.2)	108 (%62.8)	
Favipravir Alma Durumu				
Evet	4 (%20)	13 (%22.8)	46 (%26.7)	*0.714
Hayır	16 (%80)	44 (%77.2)	126 (%73.3)	
Covid-19 Aşı Durumu				
Bİontech	11 (%55)	28 (%49.1)	87 (%50.6)	*0.832
Biontech+Sinovac	5 (%25)	20 (%35.1)	49 (%28.5)	
Sinovac	4 (%20)	9 (%15.8)	36 (%20.9)	

*Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

V. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus pankreasın endokrin fonksiyonlarındaki bozukluklar, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma hastalığıdır [1]. Tüm dünyada giderek artan sıklığı ile önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.

Ekzokrin pankreas yetmezliği, akut veya kronik pankreatit, kistik fibrozis, pankreas operasyonları, pankreas tümörleri ya da pankreatik kanalı obstrükte eden lezyonlar nedeniyle meydana gelebildiği gibi, endokrin ve ekzokrin pankreas dokusunun adacık ve asini-duktuslar arasındaki yakın ilişkisinden dolayı diyabetes mellitus hastalarında da sıkça görülmektedir [3], [6]. Diyabetes mellitus hastalarında ekzokrin pankreas yetmezliğine yol açan mekanizmalar halen araştırılmaktadır. Çalışmamızda tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda klinik ve laboratuvar bağlantılı olarak ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı, diyabetin süresi ve komplikasyonları ile ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

Ekzokrin pankreas yetmezliğini saptanması için altın standart yöntemler sekretin-serulein ile uyarılan direkt pankreas testleri olmakla birlikte, bu yöntem invaziv, pahalı ve komplekstir [211]. Bu nedenlerden dolayı klinik rutinde, indirekt pankreas fonksiyonlarının ölçülmesi tercih sebebi olmaktadır. Fekal elastaz, oral enzim preparatları ile interferans vermemesi ve gastrointestinal sistem boyunca stabil kalması ve inaktive olmaması nedeniyle tercih edilmektedir. Fekal kimotripsin ölçümleri ile kıyaslandığında da daha duyarlı olduğu çalışmalara gösterilmiştir [222]. Tüm bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda ekzokrin pankreas yetmezliğinin değerlendirilmesi için spot gaitada fekal elastaz-1 düzeyi ölçümleri yapılması tercih edilmiştir.

Tüm diyabetes mellitus hastalarında ekzokrin pankreas yetmezliği prevalans çalışmalarına bakıldığında bu oranın %10 ile 74 arasında değiştiği

görülmektedir [5], [181], [204]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde katılan 249 hastanın 77'sinde yani %30.9'unda ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır. Çalışmamızda da gösterildiği gibi Tip 1 diyabetes mellitus, tip 2 diyabetes mellitusa oranla daha genç yaşlarda görülmektedir. Tip 1 diyabetes mellitus hastalarının vücut kitle indeksleri ve bel çevreleri daha düşüktür. Çalışmamızda tip 1, tip 2 diyabetes mellitus ve MODY tanılı hastaların boy ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Literatürde toplamda 3662 hastanın dahil olduğu 17 çalışmanın meta-analizinde T1DM tanılı hastaların %38.6'sında T2DM tanılı hastaların ise %28.1'inde ekzokrin pankreas yetmezliği görüldüğü ve T1DM tanılı hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliğinin daha sık saptandığı gösterilmiştir [197], [223]. Bizim çalışmamızda ise T1DM tanılı hastaların %19'unda, T2DM tanılı hastaların ise %32.3'ünde ekzokrin pankreas yetmezliği saptanmıştır. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Diyabetes mellitusun süresi ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasındaki ilişki irdelendiğinde literatürdeki çelişkili bazı sonuçlar görülmektedir. Softeland ve arkadaşlarının 102 hasta ile yaptıkları çalışmada, fekal elastaz düzeyleri 200 mikrogram/mL altında olan hastaların ortalama diyabetes mellitus süresi 27.5 yıl iken 200 mikrogram/mL üzerinde olan hastalarda 13 yıl olarak saptanmıştır ve diyabetes mellitusun süresi uzadıkça ekzokrin pankreas yetmezliğinin daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır [223]. Hardt ve arkadaşları tarafından 1021 hastanın incelendiği çok merkezli büyük bir çalışmada ekzokrin pankreas yetmezliğinin, diyabetik mikroanjiopati ve nöropati ilişkili bir diyabetes mellitus komplikasyonu olabileceği hipotezine dayanarak yapılan incelemelerde; düşük fekal elastaz düzeyleri ile diyabetes mellitus süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır [209]. Nunes ve arkadaşlarının çalışmasında ise diyabetes mellitus süresi ile düşük fekal elastaz düzeyleri arasında bir bağlantı bulunamamıştır [211]. Bizim çalışmamızda ise, 15 yıl ve daha üzerindeki hastalarda ağır ekzokrin pankreas yetmezliğinin daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur **(p=0.018)**. Ayrıca çalışmamızdaki tüm ekzokrin pankreas yetmezliği görülen hastaların ortalama

diyabet süresinin, normal fekal elastaz düzeyi saptanan hastaların diyabet süresine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu bulgularımız ışığında diyabetes mellitusun anjiopatik ve nöropatik komplikasyonları da göz önünde bulundurularak ekzokrin pankreas yetmezliğinin diyabetes mellitusun bir komplikasyonu olabileceği düşünülmektedir.

Glisemik kontrol açısından bakıldığında ise Larger ve arkadaşları Fransa'da 667 hasta ile yaptıkları çalışmada HbA1c düzeylerinin ekzokrin pankreas yetmezliği ile ilişkisinin bulunamadığını ortaya koymuşlardır [201]. Lam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise akut hipergliseminin bazal ve kolesistokinin ile uyarılan ekzokrin pankreas salgısında azalmalara neden olduğu, kötü glisemik kontrolün de asiner hücrelerde glukotoksisite ile ekzokrin pankreas salgısında azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca daha önce de bahsedildiği üzere insülinin trofik etkisinin yokluğunun da pankreas sindirim enzimlerinin azalmasına neden olduğu belirtilmiştir [194]. Lv. ve arkadaşları tarafından Çin'de 85 T2DM tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada HbA1c düzeyleri ile fekal elastaz düzeylerinin ters korele olduğu belirtilmiştir [224]. Cavalot ve arkadaşlarının çalışmasında ise HbA1c düzeyleri %8'in üzerinde olan hastalarda, %8'in altında olan hastalara göre fekal elastaz düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur [13]. Terzin ve arkadaşlarının çalışmasında ise HbA1c düzeyleri %7'nin üzerinde olan hastalarda %7'nin altında olan hastalara kıyasla fekal elastaz düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [200]. Literatürdeki tüm bu çelişkili sonuçlara karşın çalışmamızda HbA1c düzeyleri "Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin "Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu"'nda diyabetes mellitus tedavi planında önemli bir sınır olarak kabul edilen %8.5'in üzerinde olan hastalarda hafif-orta ve ağır ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığının arttığı dolayısıyla glisemik kontrolün bozulması ile daha sık ekzokrin pankreas yetmezliği görüldüğü ortaya konulmuştur **(p=0.021)**. Çalışmamızda açlık kan şekeri ile ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Yine literatüre bakıldığında Hardt ve arkadaşlarının 1021 hasta ile yaptıkları çok merkezli çalışmada azalmış ya da normal fekal elastaz-1 düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda da vücut kitle indeksi ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Nunes ve arkadaşlarının 80 hasta ile yaptıkları çalışmada vücut kitle indeksi 25 kg/m$^{2'}$den büyük olan obez diyabetik bireylerde daha sık ekzokrin pankreas yetmezliği görüldüğü gösterilmiştir [211], [212]. Çalışmalar arasındaki bu farklılık alınan hasta sayısı ile ilişkilendirilebilir.

Beklendiği üzere T2DM tanılı hastalar, sıklıkla metformin, DPP-4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü ya da akarboz gibi oral antidiyabetikler kullanırken, T1DM tanılı hastaların tamamı insülin kullanmaktadır. Danimarka'da Softeland ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada insülin kullanan ve kullanmayan gruplar incelenmiş ve insülin kullanan diyabetik hastaların ekzokrin pankreas yetmezliği açısından daha riskli olduğu ortaya konulmuştur [223]. Nunes ve arkadaşları tarafından Portekiz'de yapılan bir çalışmada da yine diyabetes mellitus hastalarına verilen tedavi tipinin yani oral antidiyabetik ajanlar ve insülin kullanımının fekal elastaz düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır [211]. Bizim çalışmamızda insülin kullanan hastaların %33.3'ünde ekzokrin pankreas yetmezliği görülürken insülin kullanmayan hastalarda bu oran %27.6 olarak saptanmıştır ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.355). Bulgularımızın ışığında insülin kullanan hasta grubunda daha sık ekzokrin pankreas yetmezliği görülmesi, diyabetes mellitusun insülin gerektirecek düzeyde kötü glisemik kontrolü ve uzun diyabet süresi ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda hastalara verilen oral antidiyabetik tedaviler arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların biyokimyasal tetkiklerine bakıldığında T2DM tanılı hastalarda serum amilaz ve lipaz düzeyi T1DM tanılı hastalara göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Serum C-peptit düzeyleri beklendiği üzere T1DM tanılı hastalarda düşük, T2DM tanılı hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Literatürde de Madole ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum amilaz ve lipaz düzeyi ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. T1DM ve T2DM tanılı hastalarda

serum amilaz ve lipaz düzeylerinde azalma görüldüğü ortaya konulmuştur [225]. Başka bir çalışmada ise C-peptit düzeyleri ile fekal elastaz düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiş olsa da [202] bizim çalışmamızda ekzokrin pankreas yetmezliği ile C-peptit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum çalışmamızdaki T1DM tanılı hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızdaki hastaların trigliserit düzeyi, LDL, ALT, AST, ALP, GGT, düzeyleri ile ekzokrin pankreas yetmezliği görülme sıklığı arasında ilişki saptanamamıştır.

Ekzokrin pankreas yetmezliği kliniğinde, karın ağrısı, şişkinlik ve yağ emiliminde bozulma ile birlikte steatore görülmektedir. Literatürde de gösterildiği gibi yağ emilimindeki bozulma ile kilo kaybı, malnütrisyon bulguları, mikromineral ve yağda eriyen vitaminlerin eksikliği (A,D,E,K) görülebilmektedir [163], [200]. Bizim çalışmamızda ise nutrisyonel birer parametre olan albümin düzeyleri ve yağda eriyen bir vitamin olan 25-OH D vitamini düzeyleri ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Ekzokrin pankreas yetmezliği ile diyabetes mellitusun diğer komplikasyonları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Larger ve arkadaşlarının çalışmasında ekzokrin pankreas yetmezliği ile diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati ilişkisi gösterilememiştir [201]. Hardt ve arkadaşlarının çalışmasında ise ekzokrin pankreas yetmezliğinin, enteropankreatik reflekslerinin bozulması ve diyabetik otonomik nöropati ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [202]. Bizim çalışmamızda ise diyabetik retinopatisi olan hastalarda derecesinden bağımsız olarak ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı daha yüksek saptanmıştır. **(p=0.033)** Diyabetik nöropati, nefropati ve koroner arter hastalığı ise sayısal olarak daha sık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ciddi ekzokrin pankreas yetmezliği görülen hastalara Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi (PERT) verilebilmektedir. Pankreatik enzim replasman tedavisinin glisemik kontrol üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili ve farklı sonuçlara varılmıştır. Çok merkezli, randomize ve plasebo

kontrollü bir çalışmada fekal elastaz-1 düzeyleri 100 mikrogram/gram'ın altında olan insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda PERT'in güvenli olduğu ancak glisemik kontrol üzerine etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur [218]. Hardt ve arkadaşları ise, kendi kişisel tecrübelerini de paylaştıkları makalelerinde, ekzokrin pankreas yetmezliği olan diyabetik hastalarda PERT ile insülin ihtiyacında azalma olabileceği ve daha iyi glisemik kontrol sağlanabileceğini belirtmişlerdir [181]. Ciddi ekzokrin pankreas yetmezliği olan diyabetik hastalarda PERT konusunda çelişkili sonuçlar mevcut olup, daha geniş çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yanları da bulunmaktaydı. Çalışmamızın en önemli limitasyonlarından birisi, dahil edilen hastalarımızdan yalnızca 21'inin T1DM tanılı ve 2'sinin MODY tanılı olmasıdır. Ayrıca bu hastaların ekzokrin pankreas yetmezliğinin neden olabileceği gastrointestinal sistem yakınmalarının valide edilmiş bir anket ile değerlendirilmesi yapılması düşünülebilirdi. Ek olarak ekzokrin pankreas yetmezliği düşünülen hastalara PERT verilmesi ve verilen tedavinin glisemik kontrol üzerine etkileri değerlendirilebilirdi.

Sonuç olarak bulgularımız ışığında diyabetes mellitus süresi uzadıkça ve glisemik kontrol bozuldukça daha sık ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı görüldüğü ortaya konulmuştur. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda da ekzokrin pankreas yetmezliğinin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ekzokrin pankreas yetmezliği diyabetes mellitusun bir komplikasyonu olabileceği değerlendirilmeli, gastrointestinal sistem semptomları olan, riskli hastalarda gözden kaçırılmamalıdır.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ekzokrin pankreas yetmezliğinin diyabetes mellitusun bir komplikasyonu olup olamayacağı tartışma konusu olmaktadır. Bazı yayınlarda diyabetes mellitusun süresi ve glisemik kontrolün düzeyi ile fekal elastaz düzeyinin yani ekzokrin pankreas fonksiyonlarının düzeyinin etkilendiği gösterilmiştir. Bazı yayınlarda ise bu iki antite arasında anlamlı ilişkiler saptanamadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu tartışmalı ve çelişkili durumlar aydınlatılmaya çalışılmış, ekzokrin pankreas yetmezliğinin diğer diyabetes mellitus komplikasyonları ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Ekzokrin pankreas yetmezliği olan tüm hastalar ile normal fekal elastaz düzeyi olan hastalar kıyaslandığında ortalama diyabetes mellitus süresinin ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda daha uzun olduğu saptanmıştır. Diyabetes mellitusun süresi uzadıkça, ekzokrin pankreas yetmezliği riskinin ve sıklığının arttığı ortaya konulmuştur.

HbA1c düzeyleri %8.5'in üzerinde olan hastalarda, %8.5 ve altında olan hastalara kıyasla ekzokrin pankreas yetmezliği görülme sıklığı daha fazla saptanmıştır.

Ağır ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalar ve normal ekzokrin pankreatik fonksiyonu olan hastalar karşılaştırıldığında, 15 yıl ve üzerindeki diyabetes mellitus tanılı hastalarda ağır ekzokrin pankreas yetmezliğinin daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur. Bu durum ekzokrin pankreas yetmezliğinin diyabetes mellitusun bir komplikasyonu olabileceğini düşündürmektedir.

T1DM, T2DM ya da MODY tanılı hastalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik nöropati, retinopati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarının görülme sıklığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Koroner arter hastalığı ise T2DM tanılı hastalarda daha sık görülmektedir. Diyabetik nefropati, nöropati ve koroner arter hastalığı ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda ise ekzokrin pankreas yetmezliği görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda ekzokrin

pankreas yetmezliği yönünden değerlendirme yapılmasının önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak diyabetes mellitusun göz ardı edilen, sıklıkla fark edilmeyen ve yaşam kalitesini de oldukça düşüren bir komplikasyonu olan ekzokrin pankreas yetmezliğinin diyabetes mellitus süresi uzun, glisemik kontrolü bozuk, özellikle diyabetik retinopatisi olan hastalarda değerlendirilmesinin ve spot gaita örneğinde fekal elastaz-1 düzeylerinin taranmasının uygun bir yaklaşım olabileceğini söyleyebiliriz.

VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda diyabetes mellitus tanılı hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı, diyabetin süresi ve glisemik kontrolün düzeyi ve diyabetin diğer komplikasyonları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya, 15 Eylül 2021 ve 20 Eylül 2022 tarihleri arasında, 21'i tip 1 diyabetes mellitus, 2'si MODY ve kalan 226'sı tip 2 diyabetes mellitus tanılı olmak üzere toplam 249 diyabetik hasta alınmıştır. Ekzokrin pankreas yetmezliği sıklığı spot gaitada fekal elastaz-1 ölçümleri kullanılarak araştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler T test, ki-kare testi ve Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır.

Bulgular: 20 hastada fekal elastaz-1 düzeyleri 100 mcg/mL'nin altındadır ve bu durum ağır ekzokrin pankreas yetmezliği olarak değerlendirilmiştir. 57 hastada ise fekal elastaz-1 düzeyleri 100-200 mcg/mL arasında saptanmış hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği olarak değerlendirilmiştir. Toplamda ise 77 hastada (%30.9) ekzokrin pankreas yetmezlik saptanmıştır. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan 77 hastanın diyabetes mellitus süresi 11.34±9.42 yıl iken, fekal elastaz düzeyi normal saptanan 172 hastanın ortalama hastalık süresi 9.06±7.81 yıl bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur **(p=0.047)**. Glisemik kontrol ve diyabetes mellitusun süresi ile ekzokrin pankreas yetmezliği değerlendirildiğinde HbA1c düzeyi %8.5 üzerinde olan hastalarda **(p=0.007)** ve 15 yıldan daha uzun süreli diyabetes mellitusu olan hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği daha sık saptanmıştır **(p=0.018)**. Ayrıca diyabetes mellitus komplikasyonları ve ekzokrin pankreas yetmezliği değerlendirildiğinde, diyabetik retinopatisi olan hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği daha sık saptanmıştır **(p=0.033)**. Nöropati, nefropati ve koroner arter hastalığı ile arasında ise ilişki saptanamamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda diyabet süresi uzadıkça, glisemik kontrol kötüleştikçe ekzokrin pankreas yetmezliğine daha sık rastlandığı ortaya konulmuştur. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda yine ekzokrin pankreas yetmezliği daha sık bulunmuştur. Ekzokrin pankreas yetmezliğinin diyabetes mellitusun kronik

komplikasyonlarından biri olabileceği düşünülmekle birlikte daha çok hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Diyabetes Mellitus, Ekzokrin Pankreas Yetmezliği, Fekal Elastaz.

VIII. ABSTRACT

Introduction and Aim: In our study, the frequency of exocrine pancreatic insufficiency,and its relationship with the duration of diabetes and the level of glycemic control and other complications of diabetes were investigated in patients with diabetes mellitus.

Materials and Methods: A total of 249 diabetic patients, 21 with type 1 diabetes mellitus, 2 with MODY, and the remaining 226 with type 2 diabetes mellitus, were included in this prospective study, between 15 September 2021 and 20 September 2022. The frequency of exocrine pancreatic insufficiency was investigated using fecal elastase-1 measurements in stool. Statistical evaluations were made with T test, Chi-square test and Kruskal Wallis test.

Results: In 20 patients, fecal elastase-1 levels were below 100 mcg/mL and this was considered as severe exocrine pancreatic insufficiency. In 57 patients, fecal elastase-1 levels were found to be between 100-200 mcg/mL and it is evaluated as mild-moderate exocrine pancreatic insufficiency. In total, exocrine pancreatic insufficiency was detected in 77 patients (30.9%). While mean duration of diabetes mellitus in 77 patients with exocrine pancreatic insufficiency was 11.34±9.42 years, the mean disease duration of 172 patients with normal fecal elastase levels was 9.06±7.81 years. The difference was found to be statistically significant **(p=0.047)**. When glycemic control, duration of diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency were evaluated, exocrine pancreatic insufficiency was found more frequently in patients with HbA1c level above 8.5% **(p=0.007)** and in patients with diabetes mellitus for more than 15 years **(p=0.018)**. In addition, when diabetes mellitus complications and exocrine pancreatic insufficiency were evaluated, exocrine pancreatic insufficiency was found more frequently in patients with diabetic retinopathy **(p=0.033)**. No relation was found between neuropathy, nephropathy and coronary artery disease.

Conclusion: In our study, it was revealed that exocrine pancreatic insufficiency was more common as the duration of diabetes increased and

glycemic control worsened. Exocrine pancreatic insufficiency was also found more frequently in patients with diabetic retinopathy. Although it is thought that exocrine pancreatic insufficiency may be one of the chronic complications of diabetes mellitus, further studies with more patients are needed.

Keywords: Diabetes mellitus, Exocrine Pancreatic Insufficiency, Fecal Elastase.

IX. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu – 2022, Ankara.
2. R. Yadav, J. Prakash Bhartiya, S. Kumar Verma, and M. Kumar Nandkeoliar, “The evaluation of serum amylase in the patients of type 2 diabetes mellitus, with a possible correlation with the pancreatic functions,” J Clin Diagn Res, vol. 7, no. 7, pp. 1291–1294, Jul. 2013, doi: 10.7860/JCDR/2013/6016.3120.
3. V. Terzin et al., “Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control,” Pancreatology, vol. 14, no. 5, pp. 356–360, Sep. 2014, doi: 10.1016/J.PAN.2014.07.004.
4. J. E. Domínguez-Muñoz, “Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment,” J Gastroenterol Hepatol, vol. 26 Suppl 2, no. SUPPL. 2, pp. 12–16, 2011, doi: 10.1111/J.1440-1746.2010.06600.X.
5. M. H. Cummings, L. Chong, V. Hunter, P. S. Kar, D. R. Meeking, and I. C. P. Cranston, “Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetes,” Practical Diabetes, vol. 32, no. 2, pp. 54–58, Mar. 2015, doi: 10.1002/PDI.1924.
6. G. Zsóri, D. Illés, V. Terzin, E. Iványi, and L. Czakó, “Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review,” Pancreatology, vol. 18, no. 5, pp. 559–565, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.PAN.2018.05.006.
7. C. Shivaprasad, A. A. Pulikkal, and K. M. Prasanna Kumar, “Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetics of Indian origin,” Pancreatology, vol. 15, no. 6, pp. 616–619, 2015, doi: 10.1016/J.PAN.2015.09.018.
8. E. Søfteland et al., “Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics,” Eur J Intern Med, vol. 68, pp. 18–22, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.EJIM.2019.07.021.
9. M. G. Schäppi, V. v. Smith, D. Cubitt, P. J. Milla, and K. J. Lindley, “Faecal elastase 1 concentration is a marker of duodenal enteropathy,” Arch Dis Child, vol. 86, no. 1, pp. 50–53, Jan. 2002, doi: 10.1136/ADC.86.1.50.
10. J. Walkowiak and K. H. Herzig, “Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease,” Eur J Clin Invest, vol. 31, no. 5, pp. 425–430, 2001, doi: 10.1046/J.1365-2362.2001.00822.X.

11. S. Naruse et al., “Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency,” J Gastroenterol, vol. 41, no. 9, pp. 901–908, Sep. 2006, doi: 10.1007/S00535-006-1884-0.

12. I. Molinari et al., “Fecal chymotrypsin and elastase-1 determination on one single stool collected at random: Diagnostic value for exocrine pancreatic status,” Clin Biochem, vol. 37, no. 9, pp. 758–763, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.03.010.

13. F. Cavalot et al., “Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual beta-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects,” Diabetes Care, vol. 27, no. 8, pp. 2052–2054, Aug. 2004, doi: 10.2337/DIACARE.27.8.2052.

14. Current Medical Diagnosis & Treatment, LANGE, 2021.

15. www.idf.org (International Diabetes Federation). (Erişim Tarihi: 10.09.2022)

16. “Harrison’s Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition by Dennis L. Kasper Anthony S. Fauci Stephen L. Hauser Dan L. Longo J. Larry Jameson Joseph Loscalzo”.

17. “2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022,” Diabetes Care, vol. 45, pp. S17–S38, Jan. 2022, doi: 10.2337/dc22-S002.

18. U. Masharani and M. S. German, “Chapter 17: Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus.” Greenspan’s Basic and Clinical Endocrinology

19. C. C. Cowie et al., “Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006,” Diabetes Care, vol. 33, no. 3, pp. 562–568, Mar. 2010, doi: 10.2337/DC09-1524.

20. D. M. Nathan et al., “International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes,” Diabetes Care, vol. 32, no. 7, p. 1327, Jul. 2009, doi: 10.2337/DC09-9033.

21. W. H. Herman et al., “Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program,” Diabetes Care, vol. 30, no. 10, pp. 2453–2457, Oct. 2007, doi: 10.2337/DC06-2003.

22. M. J. Picón, M. Murri, A. Muñoz, J. C. Fernández-García, R. Gomez-Huelgas, and F. J. Tinahones, “Hemoglobin A1c Versus Oral Glucose Tolerance Test in Postpartum Diabetes Screening,” Diabetes Care, vol. 35, no. 8, p. 1648, Aug. 2012, doi: 10.2337/DC11-2111.

23. M. Cappellini and G. Fiorelli, “Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency,” Lancet, vol. 371, no. 9606, pp. 64–74, Jan. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60073-2.

24. C. Kim, K. M. K. Bullard, W. H. Herman, and G. L. Beckles, “Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006,” Diabetes Care, vol. 33, no. 4, pp. 780–785, Apr. 2010, doi: 10.2337/DC09-0836.

25. E. Selvin, A. M. Rawlings, R. M. Bergenstal, J. Coresh, and F. L. Brancati, “No racial differences in the association of glycated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes,” Diabetes Care, vol. 36, no. 10, pp. 2995–3001, Oct. 2013, doi: 10.2337/DC12-2715.

26. R. Kahn, “Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,” Diabetes Care, vol. 20, no. 7, pp. 1183–1197, 1997, doi: 10.2337/DIACARE.20.7.1183.

27. X. Zhang et al., “A1C level and future risk of diabetes: a systematic review,” Diabetes Care, vol. 33, no. 7, pp. 1665–1673, Jul. 2010, doi: 10.2337/DC09-1939.

28. A. D. A. P. P. Committee, “15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022,” Diabetes Care, vol. 45, no. Supplement_1, pp. S232–S243, Jan. 2022, doi: 10.2337/DC22-S015.

29. K. Evans, “Diabetic ketoacidosis: Update on management,” Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London, vol. 19, no. 5, pp. 396–398, 2019, doi: 10.7861/clinmed.2019-0284.

30. Z. H. Wang, E. Kihl-Selstam, and J. W. Eriksson, “Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes--a population-based study from Northern Sweden,” Diabet Med, vol. 25, no. 7, pp. 867–870, Jul. 2008, doi: 10.1111/J.1464-5491.2008.02461.X.

31. A. Lapolla et al., “Diabetic Ketoacidosis: A Consensus Statement of the Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP). Ravenna Diabetes Clinic, Romagna Diabetes Network, Internal DPT of Romagna Local Health Autorithy, Italy.”

32. E. A. Nyenwe and A. E. Kitabchi, “Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus,” Diabetes Res Clin Pract, vol. 94, no. 3, pp. 340–351, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.diabres.2011.09.012.

33. A. Rewers, “Acute Metabolic Complications in Diabetes,” Diabetes in America, 2018, Accessed: Sep. 02, 2022. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567993/

34. K. K. Dhatariya, “Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults,” Diabetes Res Clin Pract, vol. 155, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.DIABRES.2019.107797.

35. T. Danne et al., “International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors,” Diabetes Care, vol. 42, no. 6, pp. 1147–1154, 2019, doi: 10.2337/DC18-2316.

36. N. D. Barwell, G. A. McKay, and M. Fisher, “Drugs for diabetes: Part 7 insulin,” British Journal of Cardiology, vol. 18, no. 5–6, pp. 224–228, Oct. 2011, doi: 10.5837/BJC.2011.003.

37. J. S. Flier, M. J. Moore, D. W. Foster, and J. D. McGarry, “The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis,” N Engl J Med, vol. 309, no. 3, pp. 159–169, Jul. 1983, doi: 10.1056/NEJM198307213090307.

38. J. D. McGarry, K. F. Woeltje, M. Kuwajima, and D. W. Foster, “Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyltransferase,” Diabetes Metab Rev, vol. 5, no. 3, pp. 271–284, 1989, doi: 10.1002/DMR.5610050305.

39. F. B. Stentz, G. E. Umpierrez, R. Cuervo, and A. E. Kitabchi, “Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises,” Diabetes, vol. 53, no. 8, pp. 2079–2086, Aug. 2004, doi: 10.2337/DIABETES.53.8.2079.

40. G. Umpierrez and M. Korytkowski, “Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia,” Nat Rev Endocrinol, vol. 12, no. 4, pp. 222–232, Apr. 2016, doi: 10.1038/NRENDO.2016.15.

41. A. E. Kitabchi et al., “Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes,” Diabetes Care, vol. 24, no. 1, pp. 131–153, 2001, doi: 10.2337/DIACARE.24.1.131.

42. L. Randall et al., “Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors,” Diabetes Care, vol. 34, no. 9, pp. 1891–1896, Sep. 2011, doi: 10.2337/DC11-0701.

43. M. Muneer and I. Akbar, “Acute Metabolic Emergencies in Diabetes: DKA, HHS and EDKA,” Adv Exp Med Biol, vol. 1307, pp. 85–114, 2021, doi: 10.1007/5584_2020_545.

44. J. C. G. de Alencar, G. W. da Silva, S. C. da C. Ribeiro, J. F. M. Marchini, R. A. B. Neto, and H. P. de Souza, “Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy,” Clin Pract Cases Emerg Med, vol. 4, no. 1, p. 26, 2020, doi: 10.5811/CPCEM.2019.9.43624.

45. A. L. Peters, E. O. Buschur, J. B. Buse, P. Cohan, J. C. Diner, and I. B. Hirsch, “Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition,” Diabetes Care, vol. 38, no. 9, pp. 1687–1693, Sep. 2015, doi: 10.2337/DC15-0843.

46. B. W. Nugent, “Hyperosmolar hyperglycemic state,” Emergency Medicine Clinics of North America, vol. 23, no. 3 SPEC. ISS. W.B. Saunders, pp. 629–648, 2005. doi: 10.1016/j.emc.2005.03.006.

47. M. F. Delaney, A. Zisman, and W. M. Kettyle, “Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome,” Endocrinol Metab Clin North Am, vol. 29, no. 4, pp. 683–705, 2000, doi: 10.1016/S0889-8529(05)70159-6.

48. “Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state - PubMed.” https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3827427/ (accessed Sep. 04, 2022).

49. “Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state - PubMed.” https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12668546/ (accessed Sep. 04, 2022).

50. G. E. Umpierrez, M. Khajavi, and A. E. Kitabchi, “Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome,” Am J Med Sci, vol. 311, no. 5, pp. 225–233, May 1996, doi: 10.1097/00000441-199605000-00006.

51. A. D. Association, “Hyperglycemic Crises in Diabetes,” Diabetes Care, vol. 27, no. suppl_1, pp. s94–s102, Jan. 2004, doi: 10.2337/DIACARE.27.2007.S94.

52. S. R. Salpeter, E. Greyber, G. A. Pasternak, and E. E. Salpeter, “Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus,” Cochrane Database of Systematic Reviews, vol. 2017, no. 12, Apr. 2010, doi: 10.1002/14651858.CD002967.pub4.

53. A. D. A. P. P. Committee, “13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022,” Diabetes Care, vol. 45, no. Supplement_1, pp. S195–S207, Jan. 2022, doi: 10.2337/DC22-S013.

54. C. M. Rhee and K. Kalantar-Zadeh, “Diabetes mellitus: Complex interplay between metformin, AKI and lactic acidosis,” Nat Rev Nephrol, vol. 13, no. 9, pp. 521–522, Sep. 2017, doi: 10.1038/NRNEPH.2017.105.

55. E. J. Fadden, C. Longley, and T. Mahambrey, “Metformin-associated lactic acidosis,” BMJ Case Rep, vol. 14, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.1136/BCR-2020-239154.

56. T. Salvatore et al., “Metformin lactic acidosis: Should we still be afraid?,” Diabetes Res Clin Pract, vol. 157, Nov. 2019, doi: 10.1016/J.DIABRES.2019.107879.

57. R. S. Weinstock et al., “Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry,” J Clin Endocrinol Metab, vol. 98, no. 8, pp. 3411–3419, Aug. 2013, doi: 10.1210/JC.2013-1589.

58. C. D. Miller, L. S. Phillips, D. C. Ziemer, D. L. Gallina, C. B. Cook, and I. M. El-Kebbi, “Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus,” Arch Intern Med, vol. 161, no. 13, pp. 1653–1659, 2001, doi: 10.1001/ARCHINTE.161.13.1653.

59. G. Umpierrez and M. Korytkowski, “Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia,” Nat Rev Endocrinol, vol. 12, no. 4, pp. 222–232, Apr. 2016, doi: 10.1038/NRENDO.2016.15.

60. E. R. Seaquist et al., “Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society,” Diabetes Care, vol. 36, no. 5, p. 1384, May 2013, doi: 10.2337/DC12-2480.

61. C. M. Deusenberry, K. C. Coley, M. T. Korytkowski, and A. C. Donihi, “Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas,” Pharmacotherapy, vol. 32, no. 7, pp. 613–617, Jul. 2012, doi: 10.1002/J.1875-9114.2011.01088.X.

62. M. S. Kirkman et al., “Diabetes and aging,” Diabetes Spectrum, vol. 26, no. 1, pp. 3–5, Jan. 2013, doi: 10.2337/DC12-1801).

63. T. Tylee and I. B. Hirsch, “Costs Associated With Using Different Insulin Preparations,” JAMA, vol. 314, no. 7, pp. 665–666, Aug. 2015, doi: 10.1001/JAMA.2015.7032.

64. E. Yeoh, P. Choudhary, M. Nwokolo, S. Ayis, and S. A. Amiel, “Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis,” Diabetes

Care, vol. 38, no. 8, pp. 1592–1609, Aug. 2015, doi: 10.2337/DC15-0102.

65. J. H. DeVries, “Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia.,” N Engl J Med, vol. 369, no. 15, pp. 1473–4, Oct. 2013, doi: 10.1056/NEJMc1310365.

66. W. Yang et al., “Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017,” Diabetes Care, vol. 41, no. 5, pp. 917–928, May 2018, doi: 10.2337/DCI18-0007/-/DC1.

67. “Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022,” Diabetes Care, vol. 45, pp. S144–S174, Jan. 2022, doi: 10.2337/dc22-S010.

68. A. MK, B. KM, and G. EW, “Achievement of Goals in U.S. Diabetes Care, 1999–2010,” New England Journal of Medicine, vol. 369, no. 3, pp. 287–288, Jul. 2013, doi: 10.1056/nejmc1306652.

69. J. B. Buse et al., “Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association,” Diabetes Care, vol. 30, no. 1, pp. 162–172, Jan. 2007, doi: 10.2337/DC07-9917.

70. P. Gæde, H. Lund-Andersen, H.-H. Parving, and O. Pedersen, “Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes,” N Engl J Med, vol. 358, no. 6, pp. 580–591, Feb. 2008, doi: 10.1056/NEJMOA0706245.

71. D. A. McAllister et al., “Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus,” Circulation, vol. 138, no. 24, pp. 2774–2786, 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986.

72. M. A. Cavender et al., “Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry,” Circulation, vol. 132, no. 10, pp. 923–931, Sep. 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796/-/DC1.

73. F. Cosentino et al., “2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASDThe Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD),” Eur Heart J, vol. 41, no. 2, pp. 255–323, Jan. 2020, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ486.

74. J. C. Tardif, P. L. L'Allier, and D. H. Fitchett, "Management of Acute Coronary Syndromes," Can J Diabetes, vol. 42 Suppl 1, pp. S190–S195, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.JCJD.2017.10.029.

75. A. D. A. P. P. Committee, "3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022," Diabetes Care, vol. 45, no. Supplement_1, pp. S39–S45, Jan. 2022, doi: 10.2337/DC22-S003.

76. S. E. Inzucchi et al., "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes," Diabetes Care, vol. 38, no. 1, pp. 140–149, Jan. 2015, doi: 10.2337/DC14-2441.

77. K. I. Galaviz, M. B. Weber, A. Straus, J. S. Haw, K. M. Venkat Narayan, and M. K. Ali, "Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose," Diabetes Care, vol. 41, no. 7, pp. 1526–1534, Jul. 2018, doi: 10.2337/DC17-2222.

78. O. Hamdy et al., "Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study," BMJ Open Diabetes Res Care, vol. 5, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1136/BMJDRC-2016-000259.

79. M. J. Franz et al., "Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process," J Acad Nutr Diet, vol. 117, no. 10, pp. 1659–1679, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.JAND.2017.03.022.

80. R. Estruch et al., "Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts," New England Journal of Medicine, vol. 378, no. 25, p. e34, Jun. 2018, doi: 10.1056/NEJMOA1800389/SUPPL_FILE/NEJMOA1800389_DISCLOSURES.PDF.

81. V. L et al., "Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II," Eur J Prev Cardiol, vol. 19, no. 5, pp. 1005–1033, 2012, doi: 10.1177/1741826711430926.

82. D. Sluik et al., "Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis," Arch Intern

Med, vol. 172, no. 17, pp. 1285–1295, Sep. 2012, doi: 10.1001/ARCHINTERNMED.2012.3130.

83. S. Cao, C. Yang, Y. Gan, and Z. Lu, “The Health Effects of Passive Smoking: An Overview of Systematic Reviews Based on Observational Epidemiological Evidence,” PLoS One, vol. 10, no. 10, Oct. 2015, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0139907.

84. C. Jennings et al., “Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial,” Eur Heart J, vol. 35, no. 21, pp. 1411–1420, Jun. 2014, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHU051.

85 N. Laiteerapong et al., “The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study),” Diabetes Care, vol. 42, no. 3, pp. 416–426, Mar. 2019, doi: 10.2337/DC17-1144.

86. “Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews - NCBI Bookshelf.” https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK77956/ (accessed Sep. 06, 2022).

87. D. M. Nathan et al., “Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions,” Diabetes, vol. 62, no. 12, pp. 3976–3986, Dec. 2013, doi: 10.2337/DB13-1093.

88. S. Bangalore, S. Kumar, I. Lobach, and F. H. Messerli, “Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials,” Circulation, vol. 123, no. 24, pp. 2799–2810, Jun. 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337.

89. R. Estruch et al., “Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013;368:1279-90,” N Engl J Med, vol. 378, no. 25, pp. 2441–2442, Jun. 2018, doi: 10.1056/NEJMC1806491.

90. C. M. Kastorini, H. J. Milionis, K. Esposito, D. Giugliano, J. A. Goudevenos, and D. B. Panagiotakos, “The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals,” J Am Coll Cardiol, vol. 57, no. 11, pp. 1299–1313, Mar. 2011, doi: 10.1016/J.JACC.2010.09.073.

91. F. M. Sacks et al., “Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet.

DASH-Sodium Collaborative Research Group," N Engl J Med, vol. 344, no. 1, pp. 3–10, Jan. 2001, doi: 10.1056/NEJM200101043440101.

92. M. A. Weber et al., "Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes," J Am Coll Cardiol, vol. 56, no. 1, pp. 77–85, Jun. 2010, doi: 10.1016/J.JACC.2010.02.046.

93. L. H. Lindholm et al., "Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol," Lancet, vol. 359, no. 9311, pp. 1004–1010, Mar. 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)08090-X.

94. L. Niskanen, T. Hedner, L. Hansson, J. Lanke, and A. Niklason, "Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project," Diabetes Care, vol. 24, no. 12, pp. 2091–2096, 2001, doi: 10.2337/DIACARE.24.12.2091.

95. B. Mihaylova et al., "The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials," Lancet, vol. 380, no. 9841, pp. 581–590, Aug. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.

96. A. L. Catapano et al., "2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias," Eur Heart J, vol. 37, no. 39, pp. 2999–3058, Oct. 2016, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHW272.

97. G. HN et al., "Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus," N Engl J Med, vol. 362, no. 17, pp. 1563–1574, Apr. 2010, doi: 10.1056/NEJMOA1001282.

98. W. M. Mampuya et al., "Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience," Am Heart J, vol. 166, no. 3, pp. 597–603, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.AHJ.2013.06.004.

99. F. Zaccardi et al., "Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A case-control study," Nutr Metab Cardiovasc Dis, vol. 27, no. 10, pp. 902–909, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.NUMECD.2017.06.016.

100. G. Davì et al., "Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus," N Engl J Med, vol. 322, no. 25, pp. 1769–1774, Jun. 1990, doi: 10.1056/NEJM199006213222503.

101. K. Hess and P. J. Grant, "Inflammation and thrombosis in diabetes," Thromb Haemost, vol. 105 Suppl 1, no. SUPPL. 1, pp. 43–54, 2011, doi: 10.1160/THS10-11-0739.

102. A. D. Shah et al., “Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people,” Lancet Diabetes Endocrinol, vol. 3, no. 2, pp. 105–113, Feb. 2015, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.

103. E. Selvin and T. P. Erlinger, “Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000,” Circulation, vol. 110, no. 6, pp. 738–743, Aug. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0.

104. E. B. Jude, S. O. Oyibo, N. Chalmers, and A. J. M. Boulton, “Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome,” Diabetes Care, vol. 24, no. 8, pp. 1433–1437, 2001, doi: 10.2337/DIACARE.24.8.1433.

105. K. Mohammedi et al., “Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study,” Cardiovasc Diabetol, vol. 15, no. 1, Sep. 2016, doi: 10.1186/S12933-016-0446-X.

106. S. D. Solomon et al., “Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association,” Diabetes Care, vol. 40, no. 3, pp. 412–418, Mar. 2017, doi: 10.2337/DC16-2641.

107. S. Eid et al., “New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism,” Diabetologia, vol. 62, no. 9, pp. 1539–1549, Sep. 2019, doi: 10.1007/S00125-019-4959-1.

108. J. W. Y. Yau et al., “Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy,” Diabetes Care, vol. 35, no. 3, pp. 556–564, Mar. 2012, doi: 10.2337/DC11-1909.

109. R. O. Estacio, E. McFarling, S. Biggerstaff, B. W. Jeffers, D. Johnson, and R. W. Schrier, “Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in hispanics with NIDDM,” American Journal of Kidney Diseases, vol. 31, no. 6, pp. 947–953, 1998, doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631838.

110. I. M. Stratton et al., “UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis,” Diabetologia, vol. 44, no. 2, pp. 156–163, 2001, doi: 10.1007/S001250051594.

111. N. DM et al., “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, vol. 329, no. 14, pp. 977–986, Sep. 1993, doi: 10.1056/NEJM199309303291401.

112. R. A. Gubitosi-Klug et al., “Effects of Prior Intensive Insulin Therapy and Risk Factors on Patient-Reported Visual Function Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort,” JAMA Ophthalmol, vol. 134, no. 2, pp. 137–145, Feb. 2016, doi: 10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2015.4606.

113. C. EY et al., “Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes,” N Engl J Med, vol. 363, no. 3, pp. 233–244, Jul. 2010, doi: 10.1056/NEJMOA1001288.

114. A. LP et al., “Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes,” N Engl J Med, vol. 372, no. 18, pp. 1722–1733, Apr. 2015, doi: 10.1056/NEJMOA1409463.

115. R. Turner, “Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33),” Lancet, vol. 352, no. 9131, pp. 837–853, Sep. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.

116. P. Hooper et al., “Canadian Ophthalmological Society Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy - executive summary,” Can J Ophthalmol, vol. 47, no. 2, pp. 91–101, 2012, doi: 10.1016/J.JCJO.2012.01.022.

117. R. M. Best and U. Chakravarthy, “Diabetic retinopathy in pregnancy,” Br J Ophthalmol, vol. 81, no. 3, pp. 249–251, 1997, doi: 10.1136/BJO.81.3.249.

118. R. Axer-Siegel et al., “Diabetic retinopathy during pregnancy,” Ophthalmology, vol. 103, no. 11, pp. 1815–1819, 1996, doi: 10.1016/S0161-6420(96)30421-1.

119. K. L. Johansen et al., “US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States,” Am J Kidney Dis, vol. 77, no. 4 Suppl 1, pp. A7–A8, Apr. 2021, doi: 10.1053/J.AJKD.2021.01.002.

120. C. S. Fox et al., “Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis,” Lancet, vol. 380, no. 9854, pp. 1662–1673, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6.

121. K. R. Tuttle et al., “Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference,” Diabetes Care, vol. 37, no. 10, pp. 2864–2883, Oct. 2014, doi: 10.2337/DC14-1296.

122. “Official Journal Of the International Society Of Nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of

Chronic Kidney Disease.” [Online]. Available: www.publicationethics.org

123. “11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022,” Diabetes Care, vol. 45, pp. S175–S184, Jan. 2022, doi: 10.2337/dc22-S011.

124. “Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022,” Diabetes Care, vol. 45, pp. S185–S194, Jan. 2022, doi: 10.2337/dc22-S012.

125. R. Pop-Busui et al., “Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association,” Diabetes Care, vol. 40, no. 1, pp. 136–154, Jan. 2017, doi: 10.2337/DC16-2042.

126. R. Pop-Busui et al., “Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications),” J Am Coll Cardiol, vol. 61, no. 4, pp. 447–454, Jan. 2013, doi: 10.1016/J.JACC.2012.10.028.

127. R. Pop-Busui et al., “Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial,” Diabetes Care, vol. 33, no. 7, pp. 1578–1584, Jul. 2010, doi: 10.2337/DC10-0125.

128. K. WC et al., “Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin,” N Engl J Med, vol. 346, no. 6, pp. 393–403, Feb. 2002, doi: 10.1056/NEJMOA012512.

129. J. Lindström et al., “Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study,” Lancet, vol. 368, no. 9548, pp. 1673–1679, Nov. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69701-8.

130. G. Li et al., “Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study,” Lancet Diabetes Endocrinol, vol. 2, no. 6, pp. 474–480, 2014, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70057-9.

131. D. M. Nathan et al., “Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes?,” Diabetologia, vol. 62, no. 8, pp. 1319–1328, Aug. 2019, doi: 10.1007/S00125-019-4928-8.

132. “The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention,” Diabetes Care, vol. 25, no. 12, pp. 2165–2171, Dec. 2002, doi: 10.2337/DIACARE.25.12.2165.

133. R. F. Hamman et al., “Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes,” Diabetes Care, vol. 29, no. 9, pp. 2102–2107, 2006, doi: 10.2337/DC06-0560.

134. A. B. Evert et al., “Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report,” Diabetes Care, vol. 42, no. 5, pp. 731–754, 2019, doi: 10.2337/DCI19-0014.

135. F. B. Stentz et al., “Remission of pre-diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial,” BMJ Open Diabetes Res Care, vol. 4, no. 1, Oct. 2016, doi: 10.1136/BMJDRC-2016-000258.

136. R. Estruch et al., “Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts,” N Engl J Med, vol. 378, no. 25, p. e34, Jun. 2018, doi: 10.1056/NEJMOA1800389.

137. J. Salas-Salvadó, M. Guasch-Ferré, C. H. Lee, R. Estruch, C. B. Clish, and E. Ros, “Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome,” J Nutr, vol. 146, no. 4, p. 920S, Apr. 2016, doi: 10.3945/JN.115.218487.

138. H. E. Bloomfield, E. Koeller, N. Greer, R. MacDonald, R. Kane, and T. J. Wilt, “Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis,” Ann Intern Med, vol. 165, no. 7, pp. 491–500, Oct. 2016, doi: 10.7326/M16-0361.

139. K. Esposito, P. Chiodini, M. I. Maiorino, G. Bellastella, D. Panagiotakos, and D. Giugliano, “Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies,” Endocrine, vol. 47, no. 1, pp. 107–116, Sep. 2014, doi: 10.1007/S12020-014-0264-4.

140. F. Qian, G. Liu, F. B. Hu, S. N. Bhupathiraju, and Q. Sun, “Association Between Plant-Based Dietary Patterns and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis,” JAMA Intern Med, vol. 179, no. 10, pp. 1335–1344, Oct. 2019, doi: 10.1001/JAMAINTERNMED.2019.2195.

141. Y. Lee and K. Park, “Adherence to a Vegetarian Diet and Diabetes Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies,” Nutrients, vol. 9, no. 6, Jun. 2017, doi: 10.3390/NU9060603.

142. T. H. T. Chiu, W. H. Pan, M. N. Lin, and C. L. Lin, “Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: a prospective study,” Nutr Diabetes, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41387-018-0022-4.

143. G. A. Bray et al., “Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study,” Diabetes Care, vol. 35, no. 4, pp. 731–737, Apr. 2012, doi: 10.2337/DC11-1299.

144. Y. Huang, X. Cai, W. Mai, M. Li, and Y. Hu, “Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis,” BMJ, vol. 355, Nov. 2016, doi: 10.1136/BMJ.I5953.

145. H. C. Yeh, B. B. Duncan, M. I. Schmidt, N. Y. Wang, and F. L. Brancati, “Smoking, Smoking Cessation, and the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study,” Ann Intern Med, vol. 152, no. 1, p. 10, Jan. 2010, doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00005.

146. Y. Pan, W. Chen, and Y. Wang, “Prediabetes and Outcome of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis,” J Stroke Cerebrovasc Dis, vol. 28, no. 3, pp. 683–692, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2018.11.008.

147. M. K. Ali, K. M. K. Bullard, S. Saydah, G. Imperatore, and E. W. Gregg, “Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014,” Lancet Diabetes Endocrinol, vol. 6, no. 5, pp. 392–403, May 2018, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30027-5.

148. M. R. Rooney et al., “Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes,” JAMA Intern Med, vol. 181, no. 4, pp. 511–519, Apr. 2021, doi: 10.1001/JAMAINTERNMED.2020.8774.

149. K. J. Nadeau et al., “Youth-Onset Type 2 Diabetes Consensus Report: Current Status, Challenges, and Priorities,” Diabetes Care, vol. 39, no. 9, pp. 1635–1642, Sep. 2016, doi: 10.2337/DC16-1066.

150. D. A. Sangnes, E. Sandvik Bergmann, R. M. Moss, T. Engjom, and E. Søfteland, “Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes is associated with autonomic dysfunction,” Scand J Gastroenterol, vol. 56, no. 10, pp. 1222–1228, 2021, doi: 10.1080/00365521.2021.1957496.

151. B. Lindkvist, “Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency,” World J Gastroenterol, vol. 19, no. 42, pp. 7258–7266, Nov. 2013, doi: 10.3748/WJG.V19.I42.7258.

152. E. P. DiMagno, V. L. W. Go, and W. H. J. Summerskill, “Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency,” N Engl J Med, vol. 288, no. 16, pp. 813–815, Apr. 1973, doi: 10.1056/NEJM197304192881603.

153. J. G. Kingham, D. A. Levison, and P. D. Fairclough, “Diarrhoea and reversible enteropathy in Zollinger-Ellison syndrome,” Lancet, vol. 2, no. 8247, pp. 610–612, Sep. 1981, doi: 10.1016/S0140-6736(81)92746-X.

154. J. S. Leeds et al., “Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms?,” Aliment Pharmacol Ther, vol. 25, no. 3, pp. 265–271, Feb. 2007, doi: 10.1111/J.1365-2036.2006.03206.X.

155. J. Keller and P. Layer, “Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease,” Gut, vol. 54, no. Suppl 6, p. 1, Jul. 2005, doi: 10.1136/GUT.2005.065946.

156. S. Watanabe, K. Shiratori, T. Takeuchi, W. Y. Chey, C. H. You, and T. M. Chang, “Release of cholecystokinin and exocrine pancreatic secretion in response to an elemental diet in human subjects,” Dig Dis Sci, vol. 31, no. 9, pp. 919–924, Sep. 1986, doi: 10.1007/BF01303211.

157. “The effect of gastric distension on duodenal aspirates in man - PubMed.” https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14000362/ (accessed Sep. 21, 2022).

158. “Sham feeding and pancreatic secretion. Evidence for direct vagal stimulation of enzyme output - PubMed.” https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6724252/ (accessed Sep. 21, 2022).

159. E. P. DiMagno, J. R. Malagelada, V. L. W. Go, and C. G. Moertel, “Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules,” N Engl J Med, vol. 296, no. 23, pp. 1318–1322, Jun. 1977, doi: 10.1056/NEJM197706092962304.

160. P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthoff, J. E. Clain, L. J. Bakken, and E. P. DiMagno, “The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis,” Gastroenterology, vol. 107, no. 5, pp. 1481–1487, 1994, doi: 10.1016/0016-5085(94)90553-3.

161. A. S. Tignor et al., “High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis,” Am J Gastroenterol, vol. 105, no. 12, pp. 2680–2686, Dec. 2010, doi: 10.1038/AJG.2010.325.

162. E. C. M. Sikkens et al., “The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis,” Pancreatology, vol. 13, no. 3, pp. 238–242, 2013, doi: 10.1016/J.PAN.2013.02.008.

163. B. Lindkvist, J. E. Domínguez-Munoz, M. Luaces-Regueira, M. Castineiras-Alvarino, L. Nieto-Garcia, and J. Iglesias-Garcia, “Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in

chronic pancreatitis," Pancreatology, vol. 12, no. 4, pp. 305–310, 2012, doi: 10.1016/J.PAN.2012.04.006.

164. J. S. Leeds, K. Oppong, and D. S. Sanders, "The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease," Nat Rev Gastroenterol Hepatol, vol. 8, no. 7, pp. 405–415, Jul. 2011, doi: 10.1038/NRGASTRO.2011.91.

165. "Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function - PubMed." https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8595714/ (accessed Sep. 22, 2022).

166. C. Löser, A. Möllgaard, and U. R. Fölsch, "Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test," Gut, vol. 39, no. 4, pp. 580–586, 1996, doi: 10.1136/GUT.39.4.580.

167. G. R. Vantrappen, P. J. Rutgeerts, Y. F. Ghoos, and M. I. Hiele, "Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum," Gastroenterology, vol. 96, no. 4, pp. 1126–1134, 1989, doi: 10.1016/0016-5085(89)91632-6.

168. J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-García, M. Vilariño-Insua, and M. Iglesias-Rey, "13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis," Clin Gastroenterol Hepatol, vol. 5, no. 4, pp. 484–488, Apr. 2007, doi: 10.1016/J.CGH.2007.01.004.

169. J. Iglesias-Garcia, M. Vilarino-Insua, M. Iglesias-Rey, V. Lourido, and E. Dominguez-Munoz, "Accuracy of the optimized 13c-mixed triglyceride breath test for the diagnosis of steatorrhea in clinical practice," Gastroenterology, vol. 124, no. 4, p. A631, Apr. 2003, doi: 10.1016/S0016-5085(03)83197-9.

170. T. Stevens et al., "A randomized crossover study of secretin-stimulated endoscopic and dreiling tube pancreatic function test methods in healthy subjects," Am J Gastroenterol, vol. 101, no. 2, pp. 351–355, Feb. 2006, doi: 10.1111/J.1572-0241.2006.00407.X.

171. T. Stevens et al., "A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis," Gastrointest Endosc, vol. 67, no. 3, pp. 458–466, Mar. 2008, doi: 10.1016/J.GIE.2007.07.028.

172. J. Toouli, A. v. Biankin, M. R. Oliver, C. B. Pearce, J. S. Wilson, and N. H. Wray, "Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations," Med J Aust, vol. 193, no. 8, pp. 461–467, Oct. 2010, doi: 10.5694/J.1326-5377.2010.TB04000.X.

173. L. Frulloni et al., “Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis,” Dig Liver Dis, vol. 42 Suppl 6, no. SUPPL. 6, Dec. 2010, doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.

174. F. Marotta, D. Labadarios, L. Frazer, A. Girdwood, and I. N. Marks, “Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea,” Dig Dis Sci, vol. 39, no. 5, pp. 993–998, May 1994, doi: 10.1007/BF02087550.

175. C. M. Schnitzler, J. M. Mesquita, and R. Shires, “Cortical and trabecular bone microarchitecture and turnover in alcohol-induced chronic pancreatitis: a histomorphometric study,” J Bone Miner Metab, vol. 28, no. 4, pp. 456–467, Jul. 2010, doi: 10.1007/S00774-009-0151-X.

176. M. B. Sobral-Oliveira, J. Faintuch, D. R. Guarita, C. P. Oliveira, and F. J. Carrilho, “Nutritional profile of asymptomatic alcoholic patients,” Arq Gastroenterol, vol. 48, no. 2, pp. 112–118, Apr. 2011, doi: 10.1590/S0004-28032011000200006.

177. D. Hartmann et al., “Protein expression profiling reveals distinctive changes in serum proteins associated with chronic pancreatitis,” Pancreas, vol. 35, no. 4, pp. 334–342, Nov. 2007, doi: 10.1097/MPA.0B013E3180CAC723.

178. L. Benini et al., “Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection,” Pancreatology, vol. 13, no. 1, pp. 38–42, 2013, doi: 10.1016/J.PAN.2012.11.307.

179. J. Enrique Domínguez-Muñoz, A. Álvarez-Castro, J. Lariño-Noia, L. Nieto, and J. Iglesias-García, “Endoscopic ultrasonography of the pancreas as an indirect method to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis,” Pancreas, vol. 41, no. 5, pp. 724–728, Jul. 2012, doi: 10.1097/MPA.0B013E31823B5978.

180. L. Czakó, P. Hegyi, Z. Rakonczay, T. Wittmann, and M. Otsuki, “Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance,” Pancreatology, vol. 9, no. 4, pp. 351–359, 2009, doi: 10.1159/000181169.

181. P. D. Hardt et al., “Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus,” Acta Diabetol, vol. 37, no. 3, pp. 105–110, 2000, doi: 10.1007/S005920070011.

182. S. G. Barreto, C. J. Carati, J. Toouli, and G. T. P. Saccone, “The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin,” Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, vol. 299, no. 1, Jul. 2010, doi: 10.1152/AJPGI.00077.2010.

183. M. F. Philippe, S. Benabadji, L. Barbot-Trystram, D. Vadrot, C. Boitard, and E. Larger, “Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes,” Pancreas, vol. 40, no. 3, pp. 359–363, Apr. 2011, doi: 10.1097/MPA.0B013E3182072032.

184. K. Goda, E. Sasaki, K. Nagata, M. Fukai, N. Ohsawa, and T. Hahafusa, “Pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes mellitus,” Acta Diabetol, vol. 38, no. 3, pp. 145–149, 2001, doi: 10.1007/S005920170012.

185. M. Löhr and G. Klöppel, “Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy,” Diabetologia, vol. 30, no. 10, pp. 757–762, Oct. 1987, doi: 10.1007/BF00275740.

186. M. R. Hayden et al., “Ultrastructure of islet microcirculation, pericytes and the islet exocrine interface in the HIP rat model of diabetes,” Exp Biol Med (Maywood), vol. 233, no. 9, pp. 1109–1123, Sep. 2008, doi: 10.3181/0709-RM-251.

187. B. Radlinger, G. Ramoser, and S. Kaser, “Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes,” Curr Diab Rep, vol. 20, no. 6, Jun. 2020, doi: 10.1007/S11892-020-01304-0.

188. B. Hellman, A. Wallgren, and B. Petersson, “Cytological characteristics of the exocrine pancreatic cells with regard to their position in relation to the islets of Langerhans. A study in normal and obese-hyperglycaemic mice,” Acta Endocrinol (Copenh), vol. 39, no. 3, pp. 465–473, Dec. 1962, doi: 10.1530/ACTA.0.0390465.

189. F. Magkos, E. Fabbrini, B. W. Patterson, J. C. Eagon, and S. Klein, “Portal vein and systemic adiponectin concentrations are closely linked with hepatic glucose and lipoprotein kinetics in extremely obese subjects,” Metabolism, vol. 60, no. 11, pp. 1641–1648, Nov. 2011, doi: 10.1016/J.METABOL.2011.03.019.

190. J. Mossner, C. D. Logsdon, I. D. Goldfine, and J. A. Williams, “Regulation of pancreatic acinar cell insulin receptors by insulin,” Am J Physiol, vol. 247, no. 2 Pt 1, 1984, doi: 10.1152/AJPGI.1984.247.2.G155.

191. G. K. Gittes, “Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review,” Dev Biol, vol. 326, no. 1, pp. 4–35, Feb. 2009, doi: 10.1016/J.YDBIO.2008.10.024.

192. L. Alexandre-Heymann, R. Mallone, C. Boitard, R. Scharfmann, and E. Larger, “Structure and function of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes,” Rev Endocr Metab Disord, vol. 20, no. 2, pp. 129–149, Jun. 2019, doi: 10.1007/S11154-019-09501-3.

193. A. Alzaid, O. Aideyan, and S. Nawaz, “The size of the pancreas in diabetes mellitus,” Diabet Med, vol. 10, no. 8, pp. 759–763, 1993, doi: 10.1111/J.1464-5491.1993.TB00160.X.

194. W. F. Lam, H. A. J. Gielkens, M. Coenraad, J. H. M. Souverijn, C. B. H. W. Lamers, and A. A. M. Masclee, “Effect of insulin and glucose on basal and cholecystokinin-stimulated exocrine pancreatic secretion in humans,” Pancreas, vol. 18, no. 3, pp. 252–258, 1999, doi: 10.1097/00006676-199904000-00006.

195. Y. Nomiyama et al., “High glucose activates rat pancreatic stellate cells through protein kinase C and p38 mitogen-activated protein kinase pathway,” Pancreas, vol. 34, no. 3, pp. 364–372, Apr. 2007, doi: 10.1097/MPA.0B013E31802F0531.

196. M. R. Hayden et al., “Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities,” J Cardiometab Syndr, vol. 3, no. 4, pp. 234–243, 2008, doi: 10.1111/J.1559-4572.2008.00024.X.

197. S. Mohapatra et al., “Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions From a Review of Literature,” Pancreas, vol. 45, no. 8, pp. 1104–1110, Sep. 2016, doi: 10.1097/MPA.0000000000000609.

198. H. Miyake et al., “Correction: Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function,” PLoS One, vol. 15, no. 7, Jul. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0236915.

199. P. D. Hardt and N. Ewald, “Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes?,” Exp Diabetes Res, vol. 2011, 2011, doi: 10.1155/2011/761950.

200. V. Terzin et al., “Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control,” Pancreatology, vol. 14, no. 5, pp. 356–360, Sep. 2014, doi: 10.1016/J.PAN.2014.07.004.

201. E. Larger et al., “Pancreatic exocrine function in patients with diabetes,” Diabet Med, vol. 29, no. 8, pp. 1047–1054, Aug. 2012, doi: 10.1111/J.1464-5491.2012.03597.X.

202. N. Ewald, A. Raspe, C. Kaufmann, R. G. Bretzel, H. U. Kloer, and P. D. Hardt, “Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes mellitus,” Eur J Med Res, vol. 14, no. 3, pp. 118–122, Mar. 2009, doi: 10.1186/2047-783X-14-3-118.

203. H. el Newihi, C. P. Dooley, C. Saad, J. Staples, A. Zeidler, and J. E. Valenzuela, “Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy,” Dig Dis Sci, vol. 33, no. 6, pp. 705–710, Jun. 1988, doi: 10.1007/BF01540434.

204. G. Zsóri, D. Illés, V. Terzin, E. Iványi, and L. Czakó, “Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review,” Pancreatology, vol. 18, no. 5, pp. 559–565, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.PAN.2018.05.006.

205. T. Rodriguez-Calvo, O. Ekwall, N. Amirian, J. Zapardiel-Gonzalo, and M. G. von Herrath, “Increased immune cell infiltration of the exocrine pancreas: a possible contribution to the pathogenesis of type 1 diabetes,” Diabetes, vol. 63, no. 11, pp. 3880–3890, Nov. 2014, doi: 10.2337/DB14-0549.

206. T. Kobayashi et al., “Pancreatic cytokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus,” Diabetologia, vol. 33, no. 6, pp. 363–370, Jun. 1990, doi: 10.1007/BF00404641.

207. “Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients - PubMed.” https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16252196/ (accessed Oct. 12, 2022).

208. O. J. Pollak, “Human pancreatic atherosclerosis,” Ann N Y Acad Sci, vol. 149, no. 2, pp. 928–939, 1968, doi: 10.1111/J.1749-6632.1968.TB53847.X.

209. P. D. Hardt et al., “High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients,” Pancreatology, vol. 3, no. 5, pp. 395–402, 2003, doi: 10.1159/000073655.

210. C. A. Koch and G. I. Uwaifo, “Are gastrointestinal symptoms related to diabetes mellitus and glycemic control?,” Eur J Gastroenterol Hepatol, vol. 20, no. 9, pp. 822–825, Sep. 2008, doi: 10.1097/MEG.0B013E3282F5F75E.

211. A. C. R. Nunes, J. M. Pontes, A. Rosa, L. Gomes, M. Carvalheiro, and D. Freitas, “Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus,” Am J Gastroenterol, vol. 98, no. 12, pp. 2672–2675, 2003, doi: 10.1111/J.1572-0241.2003.08730.X.

212. P. D. Hardt et al., “Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis,” Pancreas, vol. 25, no. 1, 2002, doi: 10.1097/00006676-200207000-00004.

213. C. Löser, A. Möllgaard, and U. R. Fölsch, “Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test,” Gut, vol. 39, no. 4, pp. 580–586, 1996, doi: 10.1136/GUT.39.4.580.

214. J. S. Leeds, K. Oppong, and D. S. Sanders, “The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease,” Nat Rev Gastroenterol Hepatol, vol. 8, no. 7, pp. 405–415, Jul. 2011, doi: 10.1038/NRGASTRO.2011.91.

215. J. Enrique Domínguez-Muñoz, L. Nieto, M. Vilariño, M. V. Lourido, and J. Iglesias-García, “Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis,” Pancreas, vol. 45, no. 2, pp. 241–247, Feb. 2016, doi: 10.1097/MPA.0000000000000434.

216. A. J. Berry, “Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency,” Nutr Clin Pract, vol. 29, no. 3, pp. 312–321, 2014, doi: 10.1177/0884533614527773.

217. D. C. Whitcomb et al., “Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency and a Medical History of Diabetes Mellitus,” Pancreas, vol. 45, no. 5, pp. 679–686, 2016, doi: 10.1097/MPA.0000000000000514.

218. N. Ewald, R. G. Bretzel, I. G. Fantus, M. Hollenhorst, H. U. Kloer, and P. D. Hardt, “Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial,” Diabetes Metab Res Rev, vol. 23, no. 5, pp. 386–391, Jul. 2007, doi: 10.1002/DMRR.708.

219. F. K. Knop et al., “Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution,” Am J Physiol Endocrinol Metab, vol. 292, no. 1, Jan. 2007, doi: 10.1152/AJPENDO.00059.2006.

220. R. Ebert and W. Creutzfeldt, “Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution,” Diabetologia, vol. 19, no. 3, pp. 198–204, Sep. 1980, doi: 10.1007/BF00275269.

221. P. Jackuliak and J. Payer, “Osteoporosis, fractures, and diabetes,” Int J Endocrinol, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/820615.

222. S. Lüth, S. Teyssen, K. Forssmann, C. Kölbel, F. Krummenauer, and M. v. Singer, “Fecal elastase-1 determination: ‘gold standard’ of indirect pancreatic function tests?,” Scand J Gastroenterol, vol. 36, no. 10, pp. 1092–1099, 2001, doi: 10.1080/003655201750422729.

223. E. Søfteland et al., “Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics,” Eur J Intern Med, vol. 68, pp. 18–22, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.EJIM.2019.07.021.

224. Y. Lv et al., “Two sides of the pancreas: Exocrine insufficiency is correlated with endocrine dysfunction in type 2 diabetes,” Clin Chim Acta, vol. 523, pp. 81–86, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.CCA.2021.09.008.

225. M. B. Madole, C. M. Iyer, M. T. Madivalar, S. K. Wadde, and D. S. Howale, “Evaluation of Biochemical Markers Serum Amylase and Serum Lipase for the Assessment of Pancreatic Exocrine Function in Diabetes Mellitus,” J Clin Diagn Res, vol. 10, no. 11, pp. BC01–BC04, Nov. 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/23787.8900.