



**T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
DİYABET REGÜLASYONU İŞİTME VE TİNNİTUSUN
DEğERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mürüvvet Şeyda SEFEROğLU ÇETİNER

KAYSERİ – 2020



**T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
DİYABET REGÜLASYONU İŞİTME VE TİNNİTUSUN
DEğERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mürüvvet Şeyda SEFEROğLU ÇETİNER

**Danışman
Doç. Dr. Yasin ŞİMŞEK**

KAYSERİ – 2020

TEŞEKKÜR

En başta tezimin her aşamasında bana bilgisi ile yol gösteren, kişiliği ile bana örnek olan tez danışmanım hocam Doç. Dr. Yasin ŞİMŞEK'e,

Etik yol göstericiliği ile bana yardımcı olan hocam Doç. Dr. İbrahim ÖZCAN'a,

Bilgi ve kurallarıyla bana ışık tutan Dr. Ferhat GÖKAY'a,

Yaşadığım sıkıntılı süreçlerde bana elini uzatan arkadaşlarım başta Dr. Şerife EMRE ÜNSAL ve eşine,

Kayseri Şehir Hastanesi endokrinoloji polikliniği ve servisindeki tüm çalışanlarına, endokrinoloji servis sorumlu hemşiresi Betül Hanım ve ekibine, hemşire Ayşe Ablam'a, endokrinoloji hemşiresi Hayriye Ablam'a, endokrinoloji poliklininde Tansel Abi'me, her anımda yanımda olan endokrin hemşiresi Ayşenur Ablam'a,

Asistanlığımın ilk yarısını geçirdiğim Taksim Gaziosmanpaşa eğitim Araştırma Hastanesi başta öğrettiği her bir kelime için başta Dr. İsmail EKİZOĞLU olmak üzere İç hastalıkları bölümüne,

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim, hayatımın ana temellerinden biri, benim doktor olmama vesile olan babam Mehmet SEFEROĞLU'na,

Zor anlarımda her zaman benden sevgisini, fedakarlığını, emeğini esirgemeyen, her anında sevdikleri için çaba gösteren canım annem Vesile SEFEROĞLU'na,

Hayatımın tetikleyici insanı olan küçük kardeşim Muhammet Orkun SEFEROĞLU'na

Hayatımda en büyük destekçim, tüm zorluklarda yanımda olan, benimle her rüzgara yelken açan eşim Ramazan ÇETİNER'e,

En fazla da her zaman yanımda olmasını istediğim, minik yavrum RÜYA'm hayatımda olduğun için her gün şükrettiğim küçük kızım,

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Mürüvvet Şeyda SEFEROĞLU ÇETİNER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes Mellitus	4
2.1.1. Diyabet Tipleri	4
2.1.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	4
2.1.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	5
2.1.1.3. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet	7
2.1.1.4. Gestasyonel Diyabet (Gebelik Diyabeti)	7
2.2. Diyabet Semptomları	8
2.3. Diyabet Tanısı	8
2.4. Prediyabet	11
2.5. Diyabetin Önlenmesi	11
2.6. Diyabetin Tedavisi	13
2.6.1. Yaşam Tarzı Değişimi	13
2.6.2. Oral Antidiyabetikler ve İncretinmimetikler	14
2.6.3. İnsülin Tedavisi	15
2.7. Diyabetin Akut Komplikasyonları	16
2.7.1 Diyabetik Ketoasidoz	17
2.7.1.1. Diyabetik Ketoasidoz Patofizyolojisi	19
2.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz Laboratuvar Bulguları	19
2.7.1.3. Diyabetik Ketoasidoz Tedavi	21
2.7.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum	24
2.7.2.1. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum Patofizyolojisi	25
2.7.2.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum Tanısı:	26
2.7.2.3. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum laboratuvar ve tedavi:	26
2.7.2.4. Hiperglisemik Krizlerde Komplikasyonlar	27

2.7.3. Laktik Asidoz	28
2.7.4. Hipoglisemi	29
2.7.4.1. Akut hipoglisemi semptomları	30
2.7.4.2. Hipoglisemide Tedavi	32
2.7.4.3. Hipoglisemiden Korunma	32
2.8. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	32
2.8.1. Makrovasküler Hastalık (Hızlanmış Ateroskleroz)	35
2.8.1.1. Makrovasküler Hastalık Risk Faktörleri	36
2.8.1.2. Koroner Arter Hastalığı Taranması	37
2.8.1.3. Diyabetli Hastalarda Kardiyovasküler Koruma	39
2.8.1.4. Diyabet Ve Kalp Yetersizliği	41
2.8.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları	41
2.8.2.1. Diyabetik Retinopati	41
2.8.2.2. Diyabetik Nefropati	43
2.8.2.3. Diyabetik Nöropati	50
2.8.3. Diyabetes Mellitus Ve Kulak Burun Boğaz	55
2.8.3.1. İlerleyici İşitme Kaybı	55
2.8.3.2. Ani İşitme Kaybı	56
2.8.3.3. Vertigo	56
2.8.3.4. Tinnitus	56
2.8.4. Diyabet Ve İşitme -Tinnitus Değerlendirilmesi	56
3. GEREÇ ve YÖNTEM	58
3.1. Çalışma Dizaynı	58
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	58
3.3. Çalışmanın Dışlama Kriterleri	58
3.4. Veri Toplama Ve Hastaların Değerlendirilmesi	59
3.5. İşitme Testi	61
3.6. İstatiksel Analiz	61
4. TARTIŞMA	68
5. SONUÇLAR	72
6. KAYNAKLAR	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DKA ve HHD Asidoz ve Sıvı Elektrolit Metabolizması	17
Tablo 2. DKA Semptomları	17
Tablo 3. DKA Fizik Muayene Bulguları	18
Tablo 4. HHD DKA Laboratuar Değerleri Karşılaştırılması	20
Tablo 5. DKA Tedavisi	21
Tablo 6. DKA DA Potasyum Tedavisi.....	23
Tablo 7. Hipoglisemi Sınırları	30
Tablo 8. Diyabetin Komplikasyonları	33
Tablo 9. Diyabetik Nefropatide Patofizyoloji	47
Tablo 10. Diyabetik Nefropati Evreleri.....	48
Tablo 11. Diyabetik Nöropati Sınıflaması	51
Tablo 12. Distal Simetrik Polinöropati Tipleri, Özellikleri Ve Muayene Yöntemleri...	52
Tablo 13. HbA1c Gruplarına Göre Karşılaştırmalar	62
Tablo 14. HbA1c Gruplarına Göre Karşılaştırmaların Devamı	63
Tablo 15. HbA1c Grupları İçerisinde Cinsiyete Göre Karşılaştırmalar	64
Tablo 16. LDL'ye Göre İşitme Testini Karşılaştırma	65
Tablo 17. Trigliserid Düzeylerine Göre İşitme Testini Karşılaştırma.....	65
Tablo 18. Açlık Kan Şekerlerine Göre İşitme Testini Karşılaştırma	66

KISALTMALAR

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists)
ABR	: işitsel beyin sapı yanıtı
ADA	: American Diabetes Association
AGE	: Advanced Glycation End Products (İleri Glikozilasyon Ürünleri)
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DPN	: Diyabetik Periferel Nöropati
DPP 4	: Dipeptidil Peptidaz 4
DPP	: Diyabet Önleme Programı (Diabetes Prevention Program)
DSPN	: Distal Simetrik Polinöropati
EDICT	: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial
GAPDH	: Gliseraldehit 3-P Dehidrogenaz
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR-GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	: Glucagon Like Peptid 1
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HDL	: High Density Lipoprotein
HHD	: Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
HT	: Hipertansiyon
IADPSG	: Uluslararası Gebelik ve Diyabet Çalışma Grupları Birliği - International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

IDF	: International Diabetes Foundation (Uluslararası Diyabet Vakfı)
IL 18	: İnterlökin 18
IL 1β	: İnterlökin 1 beta
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LA	: Laktik Asidoz
LADA	: Erişkinde Latent Otoimmün Diyabet
LDL	: Low Density Lipoprotein
MNTT	: Michigan Nöropati Tarama Testi
MODY	: Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti(maturity onset diabetes of youngs)
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Redükte Form
NF Kappa Beta	: Nuclear Factor Kappa Beta
NLRP-3	: NLR Family Pyrin Domain Containing 3
NO	: Nitrik Oksit
OAD	: Oral Antidiyabetikler
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI 1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PARP	: Poli ADP Riboz Polimeraz
PCOS	: Polikistik over sendromu
PG	: Plazma Glukozu
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi
RAGE	: The Receptor of Advanced Glycation End Products
RDS	: Respiratuvar Distress Sendromu
RNS	: Reactive Nitrogen Species (Reaktif Nitrojen Ürünleri)
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Ürünleri)
SGLT 2	: Sodium Glucose Transporter 2
SVO	: Serebrovasküler Olay
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF Beta	: Transforming Growth Factor Beta

TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Çalışması
TZD	: Tiazolidindion
UDPG1cNAc	: Üridin Difosfat-N-Asetil Glikozamin
UKST	: United Kingdom Screening Test (Birleşik Krallık Tarama Testi)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YRG	: Yüksek Risk Grubu



ÖZET

Amaç:Diyabetes mellitus mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden uzun dönemde hayatı tehdit eden kronik metabolik bir hastalıktır. Tüm dünyada prevalansı giderek artan bu hastalıkta komplikasyonların ana başlığı nefropati, nöropati ve retinopati şeklinde ayrılmıştır. Aynı zamanda hem makrovasküler hem mikro vasküler komplikasyonlarla kardiyovasküler sistem, sinir sistemi üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Sensörinöral işitme kaybının metabolik nedenleri arasında da artık diyabetes mellitus ilk sırayı almıştır. Biz bu çalışmamızda kan şekeri regülasyonu iyi olan ve olmayan tip 2 diyabetes mellituslu sensörinöral işitme kaybının ve tinnitusun kan şekeri regülasyonu ile ilişkisini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem:Prospektif olarak tasarlanan çalışmamızda 27. 02. 2020-18. 03. 2020 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi İç hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniklerine başvuran 60 yaş altındaki hastalar alınmıştır. Hastaların toplam sayısı 59 olarak belirlenmiş olup 44 hasta HbA1c : 9 ve üzerinde(kötü regüle), 15 hastanın HbA1c 8 ve altında(iyi regüle) olarak gruplandırıldı. Hastaların polikliniklere gelişinde rutin tetkikleri alınırken BUN , kreatinin, eGFR(ckd-epi yöntemiyle hesaplanmış), AST, ALT ye ek olarak son 3 ayda alınmış demir demir bağlama kapasitesi, vitamin B12 düzeyi, folat, ferritin , vitamin D düzeyleri ile , parathormon ve ürik asit düzeyleri gönderilmiştir. Hastaların Kayseri Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniklerinde otoskopik muayeneden sonra yüksek frekanslı işitme testi ve tinnitus skorlamaları(Tinnitus Handicap index skorlaması ile) yapılmıştır. Daha önceden kulak operasyonu olanlar , bilinen işitme problemi olanlar, serebrovasküler hastalık geçirmiş olanlar , tip 1 diyabetes mellituslu hastalar , 60 yaşından büyük hastalar, ototoksik ilaç kullananlar, gestasyonel diyabetes mellituslu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk ile incelendi.

Bulgular:Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edildi. Ancak bir hastanın yaşı 60 yaşın üzerinde olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Hastalar HbA1c ye göre başlangıçta iki gruba ayrıldı. HbA1c 9 ve üzerinde olan hastalar kötü regülasyon grubuna alınıp toplam sayıları 44 iken, HbA1c 8 in altında olan 15 hastada iyi regüle hastalar grubuna dahil edildi. 34 hasta kadın, 25 hasta erkek olarak toplandı.

Sonuç:Hastalarda işitme kaybı ve tinnitusun diyabet regülasyonu ile ilişkili saptanmamıştır. Kötü regülasyondaki hastaların regülasyonları düzeldiğinde işitme kaybı ve tinnitus yönünden yeniden değerlendirilerek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler:tip 2 diyabetes mellitus, işitme kaybı, tinnitus



ABSTRACT

Purpose : Diabetes mellitus is a life-threatening chronic metabolic disease with micro and macrovascular complications. The main topic of complications is nephropathy, neuropathy and retinopathy, in this disease which has an increasing prevalence all over the world. It also has negative effects on the cardiovascular system and nervous system with both macrovascular and microvascular complications. Diabetes mellitus has taken the first place among the metabolic causes of sensorineural hearing loss.

In this study, we evaluated the comparison of sensorineural hearing loss and tinnitus with regulation by grouping patients with complicated and uncomplicated type 2 diabetes mellitus according to diabetes regulation

Materials and Methods: In our prospectively designed study, patients under the age of 60 who were admitted to Kayseri City Hospital Internal Medicine and Endocrinology and Metabolism Polyclinics between 27. 02. 2020-18. 03. 2020 were included.

The total number of patients was determined as 59, 44 patients were grouped as HbA1c 9 and above (poorly regulated), 15 patients as HbA1c 8 and below (well regulated)

While routine examinations are taken during the arrival of patients in polyclinics, iron-iron binding capacity, vitamin B12 level, folate, ferritin, vitamin D levels, parathormone and uric taken in addition to BUN, creatinine, eGFR (calculated with the cd-epi method), AST, ALT. acid levels are sent.

High frequency hearing test and tinnutus scores (with Tinnitus Handicap index scoring) were performed after otoscopic examination in Kayseri City Hospital Ear Nose and Throat polyclinics.

Patients with previous ear operations, known hearing problems, those with cerebrovascular disease, patients with type 1 diabetes mellitus, patients over 65 years old, those using ototoxic drugs, patients with gestational diabetes mellitus were not included in the study.

The data were analyzed with IBM SPSS V23. Compatibility with normal distribution was examined with Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk

Results: A total of 60 patients were included in the study. However, one patient was excluded from the study because he was over 60 years old. The patients were divided into two groups at the beginning according to HbA1c. While patients with HbA1c 9 and above were included in the poor regulation group and their total number was 44, 15 patients with HbA1c below 8 were included in the group of well-regulated patients. 34 patients were collected as women and 25 patients as men.

Result:Hearing loss and tinnitus were not associated with diabetes regulation in patients. When the regulations of patients with bad regulation improve, new studies are needed by re-evaluating in terms of hearing loss and tinnitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hearing loss, tinnitus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 2 diyabetes mellitus insülin salınımı, etkisinde bozulma ön planda olmak üzere hepatik glikoz üretimindeki artışla, inkretin etkide azalma birçok mekanizmayla oluşan kronik metabolik bir hastalıktır (116). Pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği; insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucu gelişen, hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir sendromdur (116). Günümüzde diyabet, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. 2017 IDF tahminlerine göre 20-79 yaş arası yetişkinlerin yaklaşık 425 milyonunda diyabet varken, 2045 yılına kadar diyabetli yetişkin sayısının 629 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (1). Bu artışın başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır. Beslenme ve yaşam tarzındaki yanlışlıklara bağlı olarak son yıllarda çocuklarda ve gençlerde de tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7. 2, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6. 7 olarak bulunmuştur (3). 2010da yayımlanan TURDEP-II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26. 499 kişi incelenmiş ve tip 2 diyabet sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve %13. 7'ye vardığı görülmüştür.

Birçok toplumda tip 1 diyabet sıklığının da arttığı ve bu artışın okul öncesi çağlarda daha belirgin olduğu bildirilmektedir (2).

Diyabet tüm dünyada ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı, inme, alt solunum yolu infeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyare ile ilişkili hastalıklar, insan immun eksiklik virüsü/akiz immun eksiklik sendromu (human immune deficiency virüs/acquired immune deficiency syndrome, HIV/AIDS) ve solunum yolu kanserlerinden sonra 8. sırada yer almaktadır (111). 2013 yılında tüm dünyada 5. 1 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği

rapor edilmiştir . Bu ölümlerin yaklaşık yarısı 60 yaş ve altı hastalarda görülmektedir ki bu oran az gelişmiş bölgelerde %75'e kadar çıkmaktadır.

Diyabetli hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar görülmektedir. Glisemik regülasyonu iyi olmayan hastalarda komplikasyon gelişme olasılığı artmaktadır. Diyabetin uzun dönemde semptom vermeden komplikasyon oluşturabileceği bilinci hastalara kazandırılmalıdır (111). Kronik dönemde hastayı komplikasyonlardan korumak maliyet açısından da önemlidir.

Kontrolsüz diyabet, hiperglisemiye yol açarak zamanla başta kalp-damar sistemi, göz, böbrek, sinir sistemi olmak üzere vücudun bütün sistemlerini etkileyen komplikasyonların gelişmesine neden olur. Ayrıca, diyabetli hastalarda infeksiyon gelişme riski, diyabeti olmayanlara oranla daha yüksektir. Kardiyovasküler hastalıkların prevalansı, insidansı ve mortalitesi diyabetli hastalarda, diyabeti olmayan akranlarına kıyasla 2-8 kat daha yüksektir (6, 7). Tüm dünyada böbrek yetersizliğinin ve travma dışı amputasyon olgularının en yaygın nedeni diyabettir. Diyabetli hastalarda alt ekstremitte amputasyon riski diyabeti olmayanlara oranla 25 kat yüksektir. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyabet en sık görme kaybı ve körlük nedenlerinden biridir (110).

Diyabet gelişmiş ülkelerde körlüklerin , kardiyovasküler mortalitenin, böbrek yetersizliklerinin en sık nedenleridir. Şeker regülasyonu ile multisistemik bir çok hastalık seyri yavaşlatılabilir (108).

Diyabetik nöropati ise nöropati yapan diğer nedenler dışlandıktan sonra periferik sinir hasarı bulgularının olması olarak tanımlanır (109). Ayak ülserlerinin bir nedeni de diyabetik nöropatidir (110).

Diyabetin komplikasyonlarının nedeni hücre dışında artan glikozun alternatif yollara yönlendirilmesi ve oluşan son ürünlerin sebep olduğu hasar mekanizmalarıdır. Oluşan bu oksidatif stres; proteinler, hücresel membranlar ve mitokondriyal DNA'da hasara sebebiyet verir. Mitokondri açısından zengin olan hücresel aksonların bu nedenle etkilendiği düşünülmektedir (111).

Diyabetin diğer bir komplikasyonu işitme kaybıdır. Tip I ve Tip II diyabetin işitme kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Hastaların yaşı ve hastalığın süresi işitme kaybı

derecesinde etkilidir. Etki mekanizmaları kohleada kapiller membranlarda kalınlaşma, dış ve iç titretilen tüylü hücrelerde kayıp, spiral ganglion hücrelerinde atrofi yaparak göstermektedir (112) . Zamanla gelişen nöropati, vasküler tromboz ve arterioller spazm işitme duyusunda kayba neden olabilir (113). Diyabete bağlı işitme kaybının yüksek frekansları tutan orta derecede sensörinöral tip işitme kaybı olduğu ve bu durumun her iki kulağı birden etkileyerek ilerleyici tip bir işitme kaybı neden olduğu bildirilmektedir (91).

Diyabetin işitsel beyin sapı yanıtı (ABR) eşiklerini yükselttiği gösterilmiştir (2). Sensörinöral işitme kaybının nedeni kohlear mikroanjiopatik değişiklikler ve diyabetik nöropati olduğu düşünülmektedir (91).

Diyabetli hastalarda görülen tinnitus tipi daha çok subjektif tinnitustur. Çoğu zaman altında yatan belirli bir neden bulunamamaktadır. Diyabetin yaptığı hasarın kohleada bulunan bazal membran, stria vaskülaris ve endolenfatik keseyi besleyen mikrovasküler sistemdeki anjiyopatik dejenerasyona bağlı olarak düşünülmektedir. Periferik ya da merkezi sinir sistemi ile ilgili değişiklikler de sorumlu tutulmaktadır (114).

Diyabete bağlı gelişen sensörinöral işitme kaybını ve tinnitusu diyabet regülasyonu ile karşılaştırmayı planlandık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabet ön planda insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu kanda glikoz seviyesinin yükselmesine bağlı olarak gelişen ve kronik ve akut komplikasyonlara neden olabilen sistemik bir hastalıktır (115). Hastalığın ortak sonucu olan kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi) kontrol altına alınamazsa zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişir. Diyabetin varlığı, ayrıca koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine de neden olabilir. Hem tip 1 ve hem de tip 2 diyabette metabolik kontrolün yeterince sağlanması ile bu komplikasyonların önlenebileceği veya geciktirilebileceği kanıtlanmıştır (12, 13).

2.1.1. Diyabet Tipleri

Diyabet; tip 1, tip 2, spesifik nedenlere bağlı diyabet ve gebelik diyabeti (gestasyonel diyabetes mellitus, GDM) olmak üzere başlıca dört gruba ayrılır. Diyabetli hastaların çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır.

2.1.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Geçmişte ‘insüline bağımlı diyabet’, ‘juvenil diyabet’, ‘çocukluk çağında başlayan diyabet’ veya ‘tip I diyabet’ olarak da adlandırılan tip 1 diabetes mellitusta pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün hasarına bağlı olarak mutlak insülin eksikliği vardır. Tip 1 diyabette immün hasarın belirteçleri olarak kanda adacık hücre otoantikorları (islet cell cytoplasmic antibody, ICA), insülin otoantikorları (insülin autoantibody, IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları ve tirozin fosfotaza karşı otoantikorlar (islet associated-2, IA-2) ve anti-fogrin (islet associated-2 beta, IA-2 beta) antikorları bulunabilir (117). Tip 1 diyabet gelişiminde genetik yatkınlık ve henüz net olarak ortaya konmamış birçok çevresel faktörün rol oynadığı düşünülmektedir (117).

Diyabet hastalarının %5-10'u tip 1 diyabetlidir ve tip 1 diyabetli hasta sayısı gittikçe artmaktadır (14). Tüm dünyada yaklaşık 497100 çocuğun tip 1 diyabet ile yaşadığı ve her yıl 15 yaş altı 79100 çocukta tip 1 diyabet geliştiği tahmin edilmektedir (1). Tip 1 diyabette beta hücre hasarı oldukça değişken olduğundan hastalar erken çocukluk döneminde diyabetin akut ve hayatı tehdit eden komplikasyonlarından biri olan diyabetik ketoasidoz (DKA) ile ilk tanısını alabilir veya orta derecede bir hiperglisemi ile erken dönemde tanı almadan ileri yaşlarda tanı konabilir. Orta derecede hiperglisemi; infeksiyon, stres veya travma gibi bir olay sonrasında tetiklenerek ciddi hiperglisemi ve/veya DKA olarak ortaya çıkabilir. Diyabetin bu tipi genellikle çocuklarda ve gençlerde görülmekle birlikte son yıllarda yetişkin yaşlarda saptanan tip 1 diyabet olguları da artmaktadır. Erişkin yaşta (genellikle 25 yaşından sonra) görülen tip 1 diyabet formu, 'erişkinde latent otoimmün diyabet' (latent autoimmune diabetes in adult, LADA) olarak adlandırılmaktadır (118).

Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği olduğundan tedavinin temelini dışarıdan verilen insülinle bu eksikliğin telafi edilmesi oluşturur. İnsülin tedavisinin uygulanmaya başlanması ile öldürücü hastalıklar arasında kabul edilen tip 1 diyabet kronik hastalıklar grubuna alınmıştır. Tip 1 diyabetli hastalar günlük insülin tedavisi, yakın izlem, sağlıklı bir diyet ve düzenli fizik aktivite ile normal ve sağlıklı bir yaşam sürebilirler (117).

2.1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Geçmişte 'insüline bağımlı olmayan diyabet', 'erişkin diyabet' veya 'tip II diyabet' olarak da isimlendirilen tip 2 diabetes mellitus tüm diyabet olgularının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır ve en yaygın görülen diyabet formudur (14). Tip 2 diyabet, obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak genellikle daha sık görülmektedir. Hastalığın temelinde genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen ve giderek artan insülin direnci ve zamanla azalan insülin salınımı söz konusudur (116). Tüm dünyada ortalamada toplumun %5-10'u tip 2 diyabetlidir (1). Tip 2 diyabet genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar ve yaşlanma ile sıklığı artar. Bununla beraber, son yıllarda yaşam ve günlük aktivitelerdeki değişiklikler ve artan obezite sıklığı nedeniyle çocuk ve adolesan yaşlarında da tip 2 diyabet sıklığı artmaktadır.

Tip 2 diyabet risk faktörleri: 40 yaş üzerinde olup aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçı bulunan kişiler diyabet açısından risklidir (14, 15).

- Ailede diyabet hikayesi
- Yüksek riskli etnik grup mensubu
- Prediyabet
- Hipertansiyon
- HDL kolesterol <40 mg/dl ve trigliserid >250 mg/dl
- Kardiyovasküler hastalık
- Fazla kilolu veya obez
- Polikistik over sendromu (PCOS)
- Gestasyonel diyabet hikayesi
- 4 kilonun üzerinde bebek doğurma öyküsü
- İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, non-alkolik steatohepatit)
- Şizofreni
- Bazı atipik antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanımı
- Fiziksel inaktivite
- Solid organ (özellikle böbrek) transplantasyonu yapılmış olan kişiler

Hiperglisemi yavaş yavaş geliştiğinden diyabetin klasik semptomlarının fark edilmesine yol açacak ciddiyete ulaşması zaman alabilir (116). Buna karşın tanı almamış oldukları yıllarda bile, bu hastalar da mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişimi açısından risk altındadır. Tip 2 diyabetli hastalarda çoğu zaman insülin seviyeleri normal, hatta yüksek gibi görünse de varolan insülin kan glikoz düzeylerini yeterince düşürecek etkinlikte değildir. Bu duruma insülin direnci denir. Bu insülin direnci kilo verilmesi ve/veya hipergliseminin farmakolojik olarak tedavisi ile iyileşebilir. Tip 1 diyabetin aksine, tip 2 diyabetli hastalarda çoğunlukla tanıdan sonraki ilk yıllarda ve önemli bir kısmında da hayat boyu insülin ihtiyacı görülmez. Birçok hasta sağlıklı (düzenli ve

dengeli) beslenme, yeterli fizik aktivite ve oral anti-diyabetikler (OAD) ile hipergliseminin etkilerinden korunabilir. Zamanla kan glikoz düzeyleri kontrol edilemediğinde, genellikle hastalığın ileri dönemlerinde insülin kullanılması gerekebilir (119).

2.1.1.3. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet

Tip 1, tip 2 ve GDM dışında, bazı durumlar da diyabete neden olabilir veya bazı nadir hastalıklara diyabet eşlik edebilir. Bunlar beta hücre fonksiyonlarının bozulmasına bağlı ‘gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti’ (maturity onset diabetes of youngs, MODY) gibi monogenik defektler, insülin etkisinde bozulmaya yol açan ‘tip A insülin direnci sendromu’, Rabson-Mendenhall sendromu veya lipoatrofik diyabet gibi genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit, travma, neoplaziler, kistik fibrosis, vb), endokrinopatiler (akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma, hipertiroidizm, somatostatinoma, aldosteronoma), ilaca bağlı diyabet (kortikosteroidler, tiazid grubu diüretikler, atipik antipsikotikler, vb), infeksiyonlar (konjenital rubella sendromu, sitomegalovirus), immun kaynaklı nadir diyabet formları (Stiff-man sendromu, anti-insülin reseptör antikörlerine bağlı diyabet, vb) ve diyabetle ilişkili bazı genetik sendromlardır (Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram (DIDMOAD; diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, deafness) sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, porfiriya, Prader- willi sendromu, vb). (TEMD 2019)

2.1.1.4. Gestasyonel Diyabet (Gebelik Diyabeti)

Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan glikoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (16). Bununla beraber bu tanım, gebelikten önce diyabeti olduğu halde gebelikte tanı alan (gebelikten önce tanısı konulamamış pregestasyonel) vakalar ile, diyabetin gebelikle ilişkili nedenlerle ortaya çıktığı GDM vakalarını ayırt etmekte yetersiz kalmaktadır. Obezite ve diyabetin artması ile tanı konmamış tip 2 diyabetli gebe sayısı da artmıştır. Bu nedenle, ilk prenatal vizitte standart kriterlere göre diyabet tanısını karşılayan gebelerin GDM yerine aşikar diyabet olarak tanımlanmaları önerilmektedir (16). Gebeliklerin ortalama %7’sinde GDM görülmektedir (14). Bu oran popülasyon ve kullanılan tanısal yöntemlere bağlı olarak %1 ile 22 arasında değişmektedir. GDM, gelişim mekanizmalarından biri; gebeliğin 24. haftasından sonra

plasenta hormonlarının insülinin etkilerini bloke etmesine (insülin direncini arttırmasına) bağlı olduğu düşünülmektedir (120).

Gebelikte kan glikoz regülasyonunun bozukluğu, özellikle de gebelikten önce diyabeti olan hastalarda, hem anne hem de bebek için olumsuz sonuçlar doğurabilir. GDM tanısı alan anne adaylarında preeklamps ve erken doğum riski artmıştır. Yenidoğanda ise makrozomi, neonatal hipoglisemi, sarılık, hipokalsemi, polisitemi, respiratuvar distress sendromu (RDS), konjenital malformasyonlar ve ölü doğuma neden olabilir (16).

Gestasyonel diyabetli hastaların çoğunda doğumdan sonra glikoz metabolizmasında düzelme görülmekle birlikte bu hastalarda GDM'in sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir (yaklaşık %50); ayrıca ileriki yaşamlarında tip 2 diyabet gelişme riski de %70-80'e kadar varmaktadır (17). Bu sebeple GDM tanısı almış kadınların doğum sonrasında diyabeti düzelse bile, prediyabetik olarak kabul edilip diyabetten korunma programlarına alınmaları gereklidir.

2.2. Diyabet Semptomları

Diyabetin başlıca klasik semptomları başlıca poliüri, polidipsi, noktüri, çok yemek yemeye rağmen kilo kaybı, ağız kuruluğu, halsizlik;deri, vulva ve idrar yolu enfeksiyonları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı ve bulanık görmedir (121). Tip 1 diyabette semptomlar çoğunlukla birkaç hafta içinde gelişerek hızla ilerler. Bu nedenle hastaların % 50'ye yakını diyabetin önemli bir komplikasyonu olan DKA ile başvurabilir (117). Bununla birlikte tip 2 diyabetiklerin önemli bir kısmında başlangıçta semptom yoktur veya yakınmalar tip 1 diyabette olduğundan çok daha siliktir. Bazı hastalar var olan semptomlarını başka nedenlere bağlar. Bu sebeplerle hastalık gerçek başlangıcından yıllar sonra fark edilir, hatta bazen diyabete bağlı komplikasyonlar saptanarak tanı konabilir (111).

2.3. Diyabet Tanısı

Herhangi bir risk faktörü olmayan ve vücut kitle indeksi (VKİ) normal olan 40 yaş üstü erişkinlerin periyodik olarak diyabet açısından taranması önerilmektedir. Bunun dışında, VKİ 25 kg/m² ve üzerinde olan kişilerde ve diyabet açısından risk faktörü taşıyanlarda diyabet taramasına herhangi bir yaşta başlanabilir (14). Tarama sonucu

diyabet saptanmasa da 3 yılda bir testlerin tekrarlanması gerekmektedir. Çocuklarda ise tip 2 diyabet yönünden tarama 10 yaşından sonra başlamak üzere, özellikle fazla kilolu olup en az iki risk faktörü pozitif olanlarda önerilmektedir. Bu risk faktörleri ailede tip 2 diyabet varlığı, yüksek riskli etnik gruba mensup olmak, insülin direnci bulguları veya insülin direnci ile ilişkili durumlar (akantosis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, PCOS veya düşük doğum ağırlığı hikayesi) ve annede diyabet veya GDM varlığıdır. Tip 1 diyabet için rutin tarama önerilmemektedir (TEMĐ 2019).

Diyabet veya prediyabet tanısı; açlık plazma glikozu (APG), 2 saatlik oral glikoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümleri ile konur. Bir test ile tanı koymadan önce, test mutlaka tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. İlk test tanı kriterlerinin üzerinde, ikinci test altında ise 3-6 ay sonra testin tekrarlanması önerilmektedir. Diyabet tanı yöntemleri aşağıda özetlenmiştir.

- **Açlık plazma glikoz ölçümü:** En az 8 saatlik gece boyu açlığı takiben plazma glikoz düzeyinin ölçülmesi halen en fazla kabul gören ve pahalı olmayan yaklaşımdır. APG düzeyi 126 mg/dl veya üzerinde ise diyabet tanısı konulur.
- **Oral glikoz tolerans testi:** Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT yapılması diyabet ve prediyabet tanısı konmasında faydalıdır. Bunun için 75 gram glikozlu sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glikoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde olması diyabet tanısını koydurur.
- **Rastgele kan glikoz ölçümü:** Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde olması da diyabet tanısı koydurur.
- **HbA1c:** Yakın zamanda, standardize edilmiş HbA1c ölçümü de diyabet tanı kriterleri arasına girmiştir (18). Buna göre HbA1c ≥ 6.5 (48 mmol/mol) olması diyabet tanısı için eşik değer kabul edilmiştir. Bir başka deyişle HbA1c ≥ 6.5 olması tanı koydurur. HbA1c'nin açlık gerektirmemesi, akut hastalık ve stres durumlarında değişkenlik göstermemesi gibi avantajları olmakla birlikte; daha pahalı olması, plazma glikoz ölçümü kadar yaygın olmaması, (bazı tayin yöntemleri ile) kan kaybı, hemoliz, hemoglobinopati, anemi gibi nedenlerden etkilenmesi gibi dezavantajları da vardır (TEMĐ 2019).

Gestasyonel diyabet açısından risk faktörleri olan gebelerde ilk muayenede ve daha önceden bilinen diyabeti olmayanlarda gebeliğin 24. ile 28. haftaları arasında tarama önerilmektedir (19). Tarama testi olarak önceki yıllarda iki basamaklı yaklaşım olan önce 50 gram glükoz ile 1 saatlik OGTT yapılması, ardından pozitif çıkan olgularda 3 saatlik 100 gram glükozlu OGTT kullanılmıştır. Buna karşın 2010 yılında yayımlanan ‘Hiperglisemi ve Gebelikteki İstenmeyen Sonuçları’ (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, ‘HAPO’ Study) çalışması sonrası GDM için yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (20).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre Uluslararası Gebelik ve Diyabet Çalışma Grupları Birliği (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) tarafından 75 gram glükoz ile 2 saatlik OGTT kullanılması önerilmiştir (21). Bu test ile APG >92 mg/dl, 1-st PG >180 mg/dl, 2-st PG >153 mg/dl eşik kabul edilmiş olup tek değerde saptanan yükseklik GDM olarak tanımlanmıştır.

Bununla birlikte, uluslararası ve ulusal bazı otoriteler tarafından yeni kriterler ile GDM tanısının çok artacağı, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunlar getirebileceği ileri sürülmektedir. Bu nedenle WHO ve diğer bazı otoriteler tarafından farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir. Ülkemizde de IADPSG kriterlerinin kabul edilmesinden önce, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından bir süre için GDM tanısının iki aşamalı olarak; önce 50 gram OGTT yapılması ve 1-st PG 140 mg/dl üzerinde saptanan gebelerde; daha sonra 75 gram OGTT yapılması önerilmiştir (19). Bu testte $APG \geq 95$ mg/dl veya 1-st $PG \geq 180$ mg/dl veya 2-st $PG \geq 155$ mg/dl değerlerinden en az ikisine sahip gebelerin GDM olarak kabul edilmesi tavsiye edilmektedir. Bu yaklaşım ile saptanan GDM vakaların yanı sıra, IADPSG kriterlerine uyan gebeler ile onların bebeklerinin de yakından izlenmesi sonucunda en uygun tanı testinin belirlenmesi yoluna gidilmesi hedeflenmektedir.

Son yıllarda GDM ile ‘gebelikte diyabet’ kavramlarının ayrı tutulması gerektiği vurgulanmaktadır. Özellikle WHO tarafından ‘gebelikte diyabet’ kriterleri olarak gebe olmayan hastalar için kullanılan kriterler ($APG \geq 126$ mg/dl veya 75 gram OGTT ile 2-st $PG \geq 200$ mg/dl veya diyabet semptomları varlığında rastgele $PG \geq 200$ mg/dl) önerilirken, GDM tanısı için APG 92-125 mg/dl, 75 gram OGTT ile 1-st $PG \geq 180$

mg/dl ve 2-st PG 153-199 mg/dl kriterlerinden herhangi birinin varlığı önerilmektedir (16, 22).

2.4. Prediyabet

Normal glikoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç ‘prediyabetik dönem’ olarak adlandırılır. Bu süreç, normal kan glikoz değerleri ile diyabetik değerler arasında gri bölge olarak ifade edilebilir. Prediyabet tanımlamasına giren durumlar şunlardır (14):

- Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG): APG düzeyinin 100 mg/dl ile 125 mg/dl arasında olması,
- Bozulmuş Glikoz Toleransı(BGT): 75 gram glikozlu OGTT testinde 2-st PG düzeyinin 140-199 mg/dl olması,
- Yüksek Risk Grubu (YRG): HbA1c’nin %5. 7-6. 4(39-46 mmol/mol) olması.

Prediyabet, ileride diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunun bir göstergesidir ve sadece diyabet için değil kardiyovasküler hastalıklar için de yüksek risk oluşturur. BAG ve BGT obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Popülasyon özelliklerine ve prediyabet tanımına göre değişmekle birlikte, çalışmalarda yılda %5-10 prediyabetik hastanın diyabet aşamasına geçtiği gösterilmiştir. İzole BGT için yıllık diyabet insidansı %4-6, izole BAG için %6-9 ve her ikisinin birlikteliği durumunda %15-19 olarak belirlenmiştir (23). Yaşam boyu izlenen prediyabetli hastaların yaklaşık %70’i hayatlarının ileriki dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır.

Son yıllarda HbA1c değerinin %5. 5 ile 6. 0 arasında olması ile diyabet gelişim riskinin %9-25 oranında, %6. 0 ile 6. 5 arasında olması ile de %25-50 oranında arttığı bildirilmiştir (24). Benzer şekilde HbAc’nin ileride diyabet gelişimi için kuvvetli bir gösterge olduğunun belirlenmesi (25), normalin üzerinde fakat diyabetik sınırlarda olmayan HbA1c değerlerinin de prediyabet olarak kabul edilmesine yol açmıştır.

2.5. Diyabetin Önlenmesi

Günümüzde tip 1 diyabetin önlenmesini sağlayabilecek etkin bir yöntem mevcut değildir. Buna karşın basit yaşam tarzı değişiklikleri ile tip 2 diyabet gelişme riski

azaltılabilir. Bu konuda yapılan çalışmaların en eskilerinden biri, İsveç'in Malmö şehrinde yapılan çalışmadır. Bu çalışmada fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme programına alınan BGT'li hastalarda tip 2 diyabet gelişme riski %10. 6 iken rutin önerilerin yapıldığı grupta bu oran %21. 4 bulunmuştur (26). Çin'de 577 BGT'li olguda gerçekleştirilen Da Qing çalışmasında ise 6 yıllık diyet ve egzersiz programı ile tip 2 diyabet insidansında %43 azalma sağlanmıştır (8). Benzer şekilde Finlandiya'da yapılan Diyabet Önleme Çalışması (Diabetes Prevention Study, DPS)'de, 522 BGT'li kişi iki gruba ayrılarak yoğun yaşam tarzı ve kontrol programları ile 3. 2 yıl izlenmiştir (9). İzlem süresi sonunda yoğun yaşam tarzı grubunda tip 2 diyabet insidansı %58 oranında daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmanın 7 yıllık medyan takibinde tip 2 diyabet insidansındaki azalmanın devam ettiği ve kontrol grubuna göre göreceli riskteki azalmanın %36 olduğu bildirilmiştir (27). Diyabet önleme çalışmaları içinde en kapsamlısı olan ve Amerika'da yapılan Diyabet Önleme Programı (Diabetes Prevention Program, DPP) çalışmasında BGT'li ve APG düzeyi ≥ 95 mg/dL olan 3234 kişi yoğun diyet ve egzersiz grubu, metformin grubu ve plasebo grubuna ayrılmış ve ortalama 2. 8 yıl izlenmişlerdir. Bu çalışmada yaşam tarzı grubunda diyabet açısından göreceli risk %58 azalmıştır (10). Yaşam tarzı değişiklikleri ile diyabetin önlenmeye çalışılmasının oldukça maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu da kanıtlanmıştır (28).

Tip 2 diyabetin önlenmesinde ilaç tedavilerine yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Metformin, alfa glikozidaz inhibitörleri, orlistat ve tiazolidindionların kullanıldığı bu çalışmalarda diyabetin %25-60 arasında değişen farklı oranlarda önlenbildiği gösterilmiştir (29-34). Klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak 2014 yılında ADA tarafından BAG veya BGT veya HbA1c %5. 7-6. 4 (39-46 mmol/mol) olan YRG hastalarında %7 kilo kaybı sağlamayı ve haftada en az 150 dakika orta derecede fizik aktiviteyi hedefleyecek şekilde yaşam tarzı değişikliği yapılması önerilmiştir (14). Metformin ile prediyabetik hastalarda diyabet riskinin azaldığı ve uzun dönemde güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (35). Bu nedenle özellikle VKİ ≥ 35 kg/m² olanlarda, 60 yaş altındakilerde ve GDM hikayesi, ciddi obezite, progresif hiperglisemi gibi yüksek riskli prediyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metformin verilebilir.

Prediyabetik hastaların en az yılda bir diyabet gelişimi açısından izlenmesi ve modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (14).

2.6. Diyabetin Tedavisi

Diyabet tedavisinde hedef kan glikozunun normal düzeylere indirilmesi ile birlikte mikro ve makrovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır. Kilo kontrolü sağlanması ve yanı sıra kan basıncı ve lipid düzeyleri gibi diğer bilinen risk faktörlerinin de kontrol edilmesi gereklidir (TEMD 2019).

2.6.1. Yaşam Tarzı Değişimi

Diyabetin tüm tiplerinde tedavinin değişmez öğeleri hastanın eğitimi, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizdir. Bu tedavilere her hastada tanı anından itibaren başlanmalı ve her değerlendirmede sorgulanmalıdır. Diyabet tanısı konan bir hastada hastalığın kontrolü ve tedavinin başarısı için hastaya diyabet nedenleri, tedavi seçenekleri, beslenme ve egzersizin önemi, özbakım, kan glikoz düzeylerinin takibi, tedavi uyumu, beklenmeyen durumlarla başa çıkma, komplikasyonları tanıma ve önleme gibi konularda eğitim verilmesi önemlidir. Tıbbi beslenme tedavisi diyabet tedavisi ve diyabet yönetimi için gerekli eğitimin en önemli bölümünü oluşturur. Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk 1 ay içinde, GDM'lilerin ise ilk hafta içinde diyetisyene yönlendirilmesi önerilmektedir (36). Mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fizik aktivite tüm diyabetli hastalara önerilmelidir. Egzersiz programının hedefi hastaya göre farklılık göstermekle birlikte, yarar sağlayabilmek için en az haftada 3 kez 20-30 dakika sürdürülmeli ve hasta için uygun submaksimal kalp hızına ulaşılmalıdır. İdeal olan haftada 150 dakika orta dereceli aktivite yapılmasıdır.

Ayrıca tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz insülin direncinin azalmasını sağlar ve özellikle diyabet açısından yüksek riskli kişilerde diyabet gelişimini önler (TEMD 2019).

2.6.2. Oral Antidiyabetikler ve İncretinmimetikler

Tip 2 diyabetli hastalarda herhangi bir kontraendikasyon yoksa ve tolere edilebilirse metformin tercih edilmesi gereken ilk OAD seçeneğidir (37). Tip 1 diyabet ve GDM tedavisi ise insülin ile yapılmalıdır. Metforminin etki mekanizması hepatik glikoz yapımında azalma ve karaciğer ve periferik dokularda insüline hassasiyetinin artmasıdır. Metforminin kilo üzerine etkisi nötrdür ve hipoglisemi riskini arttırmaz.

İnsülin duyarlılığını arttıran bir diğer OAD ilaç grubu ise tiazolidindion (glitazon)'lardır. Glitazonlar sıvı retansiyonuna, ödeme ve kadın hastalarda osteoporoza neden olabilirler. Ödem yapıcı etkisi nedeniyle ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda özellikle insülinle birlikte kullanılmaz (38).

Sülfanilüreler diyabet tedavisinde kullanılan en eski OAD ilaç grubudur. Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını arttırarak etki ederler. Sülfonilürelerin en belirgin yan etkileri hipoglisemi ve kilo alımıdır (39).

Glinidler ise sülfanilüreler ile benzer şekilde pankreas beta hücrelerinde fakat farklı reseptör yoluyla insülin salınımını arttırmaları. Glinidlerin etki süreleri kısa olduğundan doz aralıkları daha siktir. Sülfonilürelere nazaran hipoglisemi riski daha hafif olduğundan özellikle yaşlı hastalarda tercih edilebilir (40).

İnce bağırsakta alfa glikozidaz enzimi inhibisyonu ile etki ederek glikoz emilimini engelleyen akarboz, özellikle tokluk kan şekerinin düşürülmesinde faydalıdır.

Buna karşılık yakın zamanda kullanıma giren incretinmimetik ilaçlar, bağırsaklardan salgılanan incretinleri taklit ederek veya incretinlerin parçalanmasını inhibe ederek etkilerini gösterirler (41). Bunlardan glukagon benzeri peptid-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) analogları (eksenatid, liraglutid, liksisenatid, vb) enjeksiyon yoluyla kullanılırlar. GLP-1 analogları hipoglisemiye neden olmazlar ayrıca bir miktar kilo kaybı sağlayıcı etkileri de vardır (122).

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimini inhibe ederek endojen incretinlerin etkisini arttıran DPP-4 inhibitörleri ise yeni geliştirilen OAD grubudur. Bu gruptan sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin ülkemizde de kullanılmakta olup linagliptin ve alogliptin ise

henüz ülkemizde onaylı değildir. DPP-4 inhibitörlerinin hipoglisemi riski düşüktür, genel olarak iyi tolere edilirler fakat kilo verdirici etkileri bulunmamaktadır (123).

Tanı sırasındaki HbA1c $\geq 9\%$ (≥ 75 mmol/mol) olan tip 2 diyabetli hastalarda tedaviye kombine OAD ilaçlar veya insülinle başlanması, belirgin hiperglisemik semptomlarla başvuran ve plazma glikoz düzeyi ≥ 300 -350 mg/dl ve/veya HbA1c ≥ 10 -12 (≥ 86 -108 mmol/mol) olan hastalarda ise tedaviye insülinle başlanması önerilmektedir (TEM2019).

2.6.3. İnsülin Tedavisi

Günümüzde kullanılan birçok insülin tipi vardır. Bunlar hızlı, orta veya uzun etkili olarak ayrıldıkları gibi, insan insülinleri ve analog insülinler olarak da gruplandırılır. İnsülinlerin kullanımı ile ilgili birçok yöntem bulunmakla birlikte, tip 2 diyabetli hastalarda ülkemizde en sık kullanılan yöntem, bazal insülinlerin OAD'lerle birlikte veya sabit karışım olarak bulunan hızlı ve uzun etkili insülinlerin disposable kalemle günde 2 defa doz uygulanmasıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda tercih edilmesi gereken intensif insülin tedavisi, yani günde 3 doz öğünlerden önce hızlı veya kısa etkili insülin ile birlikte günde 1-2 doz uzun etkili (bazal) insülin kullanılır. Bu hastalarda OAD kullanımı söz konusu değildir. GDM'li hastalarda da benzer şekilde OAD'ler kullanılamaz. GDM'li olgular kişiye özgü hazırlanmış, uygun beslenme ve fiziksel aktivite programları ile izlenir. Glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda insülin tedavisi uygulanır.

En son yayınlanan rehberlere göre glikoz regülasyonu için tedavi hedefleri şunlardır: (14, 19, 42)

- İdeal olarak HbA1c < 6.5 -7. 0 (< 48 -53 mmol/mol) olmalıdır. Genel HbA1c hedefi, Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) rehberinde 7.0 , TEM2 ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) rehberlerinde ise 6.5 olarak belirlenmiştir.
- Açlık ve öğün öncesi PG düzeyleri < 70 -130 mg/dl (AACE rehberinde < 110 mg/dl olarak belirlenmiştir),

- Tokluk PG düzeyi <160 mg/dl (ADA rehberinde pik postprandiyal PG düzeyinin 180 mg/dl altında olması) önerilmektedir.

Diyabet süresi kısa olan, yaşam beklentisi uzun olan, belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda tekrarlayan hipoglisemi riski ve ciddi yan etki yaratmayacak şekilde daha sıkı [HbA1c %6. 0-6. 5 (42-48 mmol/mol)] hedefler belirlenebilir. Buna karşılık ciddi hipoglisemileri olan, beklenen yaşam süresi kısa, ilerlemiş komplikasyonları olanlarda da %7. 5-8. 0 (59-64 mmol/mol) aralığındaki HbA1c değerlerine ulaşılması hedeflenebilir (43).

Gestasyonel diyabette maternal kapiller glikoz hedefleri ise preprandiyal $\leq 60-95$ mg/dl ve 1-st postprandiyal ≤ 140 mg/dl veya 2-st postprandiyal ≤ 120 mg/dl olarak belirlenmiştir (14, 16, 19).

Tedavi değişikliği yapılan ve glisemik hedeflere ulaşamayan diyabet hastalarında 3 ayda bir, buna karşın tedavi hedeflerine ulaşan ve stabil glisemik kontrolü olan hastalarda ise en az yılda 2 kez HbA1c ölçümü yapılmalıdır (14). Diyabetli hastalarda her vizitte kan basıncı ölçülmelidir. Diyabetlilerde kan basıncı hedefi <140/80 mmHg olmalıdır. Hipertansiyon saptanan diyabetlilerde tedavide sağlıklı yaşam tarzı tedbirleri yanında gerekiyorsa farmakolojik tedaviye de başlanmalıdır. Diyabetlilerde hipertansiyonun kontrolü zamanla zorlaşır, ortalama 3 ayrı antihipertansif kullanılması gerekebilir (44).

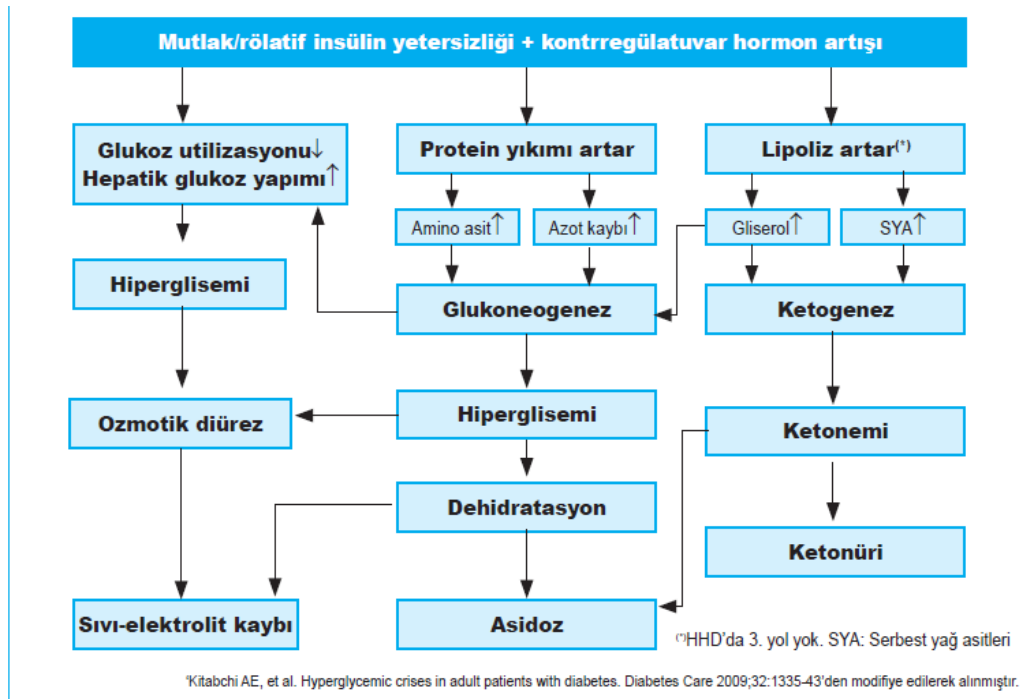
Diyabetli hastalarda dislipidemi ve hiperlipidemi sıklıdır. En az yılda bir kez olmak üzere açlık lipid profili (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri) değerlendirilmelidir. Kan lipid düzeyleri için hedeflenen değerler şunlardır: LDL kolesterol <100 mg/dl (kardiyovasküler hastalık varlığında <70 mg/dl), trigliserid <150 mg/dl, HDL kolesterol kadınlarda >50 mg/dl, erkeklerde >40 mg/dl (14, 19). Bu hedeflere ulaşamadığı durumlarda sağlıklı yaşam tarzı değişimi ile birlikte farmakolojik tedaviye başlanmalıdır.

2.7. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz , hiperglisemik hiperosmolar durum, laktik asidoz ve hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonları arasında yer alır. Diyabetik ketoasidoz ve

hiperglisemik hiperosmolar durum mutlak veya göreceli insülin yetersizliği, volüm açığı ve mental durumda değişiklik ile ilişkilidir. DKA ve HHD da ketozla birlikte veya ketoz olmaksızın sürekli bir hiperglisemi durumu vardır. DKA da mutlak insülineksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. HHD de ise az miktarda insülin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olacağından keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. (1)

Tablo 1. DKA ve HHD Asidoz ve Sıvı Elektrolit Metabolizması



(TEMD 2019)

2.7.1 Diyabetik Ketoasidoz

Tablo 2. DKA Semptomları

Semptomlar	Presipite edici olaylar
Bulantı/kusma	Yetersiz insülin uygulanması
Susama/poliüri	İnfeksiyonlar(pnömoni/üriner sistem enfeksiyonu/gastroenterit/sepsis)
Karın ağrısı	İnfarktus(serebral/koroner/mezenterik/periferik)
Mental fonksiyonlarda değişiklik	İlaçlar(kokain)
Nefes darlığı	

(TEMD 2019)

Tablo 3. DKA Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene bulguları
Taşikardi
Kuru müköz membranlar/deri turgorunda azalma
Ağızda aseton kokusu
Dehidratasyon/hipotansiyon
Taşipne /Kusmaull solunum/respiratuar distress
Abdominal hassasiyet(akut pankreatite veya cerrahi abdomene benzeyebilir)
Ateş
Letarji/bilinç bulanıklığı/serebral ödem/koma

(TEMD 2019)

DKA Tip1 diyabetes mellitusun tanısını koyduran başlangıç olay olabilir ancak daha çok bilinen diyabeti olan hastalarda ortaya çıkar. Bulantı, kusma çoğunlukla vardır ve diyabetli hastada bulantı, kusma olması DKA araştırılmasını gerektirir. Karın ağrısı bazen o kadar şiddetli olabilir ki akut pankreatit veya organ perforasyonunu düşündürebilir. Hiperglisemi glikozüriye, volüm kaybına, taşikardiye ve belki de hipotansiyona neden olabilir. Metabolik asidozdan dolayı kussmaul solunumu ve nefeste aseton kokusu tipiktir. Ağır DKA da merkezi sinir sistemi baskılanması komaya kadar ilerletebilir. Serebral ödem DKA'nın ileri derecede ciddi bir komplikasyonu olup daha çok çocuklarda görülür. DKA'ya enfeksiyon eşlik edebilir. DKA da ateş yokluğunda bile enfeksiyon dışlanmalıdır (TEMD 2019). Bununla birlikte %25 vaka da DKA'nın nedeni belli değildir. Sgl2-i kullanan tip1 ve tip 2 DM olgularının öglisemik ketoasidoza girdiği bildirilmiştir. Hiperglisemisi olmadan da sgl2 –i kullanan hastalarda ketoasidoz dışlanmalıdır. SGLT2 İnhibitörleri ile tedavide bazı ketoasidoz vakaları rapor edilmiştir. Bu ilaçlar glukagon salınımını stimüle etmekte ve dolayısı ile keton cisimlerinin yapımını artırmaktadırlar. Ayrıca, SGLT2 inhibisyonu renal tubullerden keton reabsorbsiyonunu stimüle etmektedir. Bunların sonucu olarak ketonemi nedeniyle asidozis ile sonuçlanan vakalar görülmesi otoriteler tarafından uyarı yayınlanmasına neden olmuştur (Monami et al. , 2017)

2.7.1.1. Diyabetik Ketoasidoz Patofizyolojisi

DKA kontraregülatuar hormonların(glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) fazlalığı ile karakterize insülin yetersizliği durumudur. DKA da hiperglisemi, hepatik glikoz çıkışında artma (glukoneogenez ve glukojenoliz) ve periferik glikoz kullanımında bozulma ile ortaya çıkar. İnsülin glukagon oranının azalması glukoneogenezi glikojenolizi ve karaciğer de keton oluşumunu ve aynı zamanda yağ ve kas dokusundan karaciğere artan substrat(serbest yağ asitleri, aminoasitler) iletimini presipite eder. Diyabetik ketoasidoz insülin ihtiyacı arttığında insülinin salgılanmasının yetersiz kalması durumu ile oluşur ve genellikle en sık neden araya giren enfeksiyonlardır (124).

2.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz Laboratuvar Bulguları

1. Plazma glikoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl)
2. Ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$
3. Kan pH ≤ 7.30
4. Serum bikarbonat (HCO_3) düzeyi ≤ 15 mEq/l
5. Serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de düşüktür (<320 mOsm/l)
6. Anyon açığı artmıştır (genellikle >12)
7. DKA veya HHD da dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) görülebilir. Eşlik eden enfeksiyon da lökositozu artırabilir.
8. Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir (TEMD 2019).

Total vücut potasyumu azalma olmasına rağmen, serum potasyumu asidoza sekonder normal veya normalin üst sınırında gözlenebilir. Sodyum, klor, fosfor ve magnezyum vücut depolarında azalmıştır. Serum düzeyleri durumu doğru olarak yansıtmaz. İntravasküler volüm kaybı olması nedeniyle BUN ve kreatinin düzeyleri artmış olabilir.

Lökositoz, hipertrigliseridemi ve hiperlipoproteinemi de gözlenebilir. Karın ağrısı mevcut ise hiperamilazemi de mevcutsa pankreatit tablosu düşünülebilir ancak genel olarak amilaz yüksekliği bu tabloda tükürük bezi kaynaklıdır.

Hiperglisemi nedeniyle ölçülen serum sodyumu düşük saptanır. (glikozdaki her 100 mg/dl artış serum sodyumundan 1.6 meq düşülmelidir.) Eğer ki serum düzeyi normalse bu daha fazla volüm kaybı olduğuna işaret eder.

Serum osmolalitesi hafif orta düzeyde yükselmiştir. (konvansiyonel birim ile serum osmalalitesi=2x(sodyum+potasyum)+ glikoz/18+BUN/2, 8)

Aşağıda bir tablo ile diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum karşılaştırmasını özetlersek;

Tablo 4. HHD DKA Laboratuvar Değerleri Karşılaştırılması

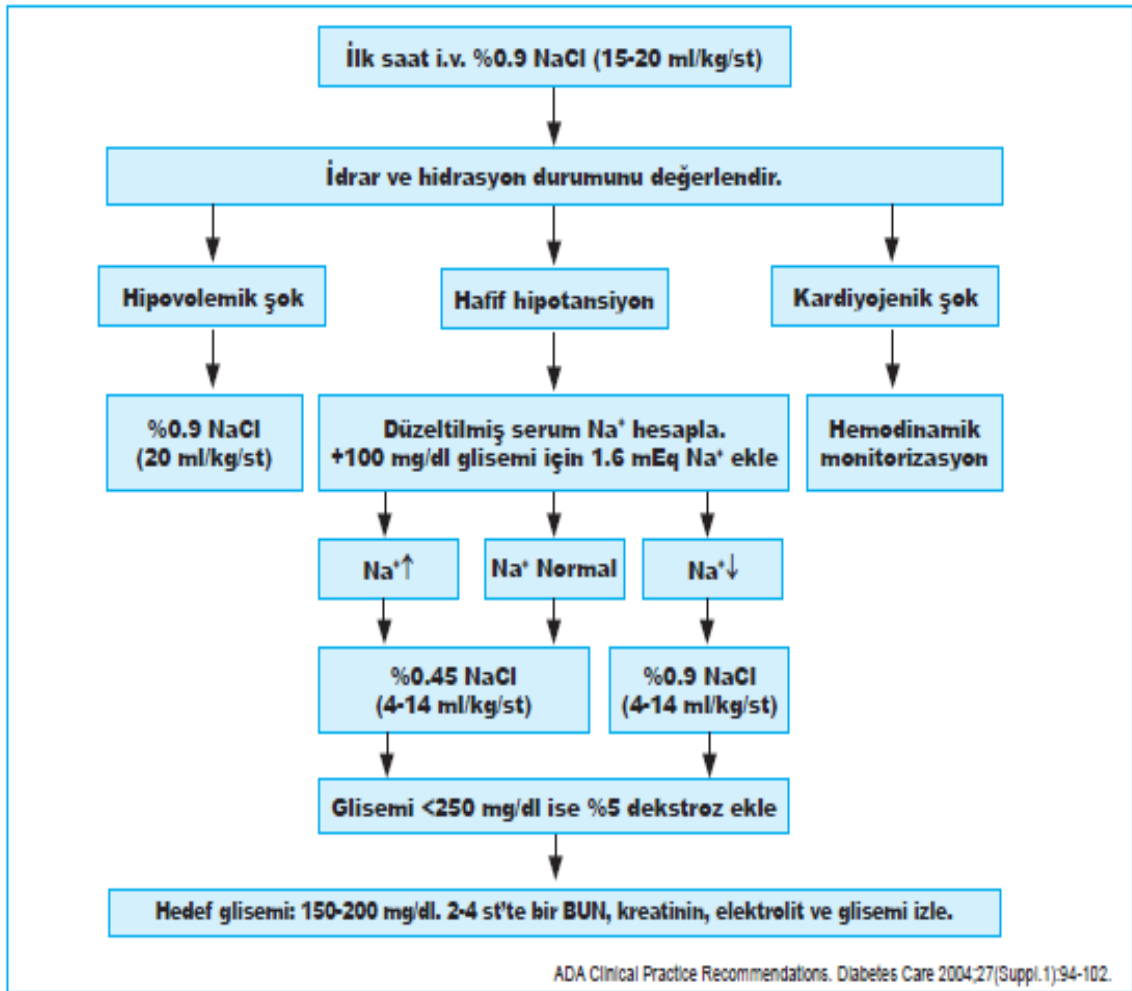
Parametre	DKA			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma glukoz (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
Arteriyel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum bikarbonat (mEq/l)	15-18	10-15	<10	>15
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ozmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı (mmol/l)	>10	>12	>12	Değişken
Mental durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor / koma	Stupor / koma
Defisit değerleri				
Toplam su (L)	6			9
Su (ml/kg)	100			100-200
Na ⁺ (mEq/kg)	7-10			5-13
Cl ⁻ (mEq/kg)	3-5			5-15
K ⁺ (mEq/kg)	3-5			4-6
P04 (mmol/kg)	5-7			3-7
Mg ⁺⁺ (mEq/kg)	1-2			1-2
Ca ⁺⁺ (mEq/kg)	1-2			1-2
DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperosmolar hiperglisemik durum. Anyon açığı = Na - [Cl + HCO ₃ ⁻], Efektif serum ozmolalitesi = [2 x Na (mEq/L) + Glukoz (mg/dl) /18]				

(TEMED 2019)

DKA seyrinde genelde anyon açıklı asidoz görülür. Bazı hastalarda ilk 8 saatte, hiperkloremik metabolik asidoz gelişebilir. Bazen de mikst asidoz gelişebilir. Diyabetik ketoasidoz da ortalama 5-7 litre sıvı açığı mevcuttur (124).

2.7.1.3. Diyabetik Ketoasidoz Tedavi

Tablo 5. DKA Tedavisi



(TEMD 2019)

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde intravenöz sıvı replasman ve insülin yerine koyma tedavisine başladıktan sonra ketoasidoza neden olan etkeni araştırmak gerekir. Başlangıçta hasta monitörize edilmeli ve sık aralıklarla metabolik durumu kontrol edilmelidir. Aldığı ve çıkardığı miktar yakından izlenmeli.

Kan şekeri takibine göre tedavisi düzenlenmelidir. Kusuyorsa veya mental durumu yeterince iyi değilse oral alımı durdurularak izlenmelidir.

Sıvı tedavisi ile intra ve ekstra vasküler alandaki volümü ve renal perfüzyonu artırmak hedeflenir. Kardiyak yönden stabil olan hastalara ilk saatte 1000-1500 cc(15-20 ml/kg/st) ortalama sıvı replasmanı yapılabilir. İlk replasmanda izotonik NaCl ile yapılabilir.

Sonrasında izleyen 2-4 saatte hidrasyon ve çıkarılan miktara göre aldığı sıvı miktarı düzenlenir. Düzeltilmiş Na düşük ise izotonik NaCl ile , Na yüksek ise %0.45 lik NaCl (4-14 ml/kg/st) ile hidrasyona devam edilebilir. Sıvı açığı 24-36 saatte kapatılması planlanır.

İnsülin tedavisi ise hafif vakalar dışında sürekli infüzyon şeklinde yerine konulmalıdır. Erişkinlerde ağır vakalarda ise 0.1-0.15 IU/kg dozunda İv. bolus kısa etkili (regüler)insülin başlangıçta yapılmalıdır. Sonraki infüzyon dozu ise 0.10 IU /kg /st(5-7 IU/st) şeklinde düzenlenebilir.

İlk iki saatte plazma glikoz düzeyi 50 mg/dl'nin veya başlangıca göre %10 azalmazsa hidrasyonun iyi sağlandığında insülin infüzyon hızı iki katına çıkarılabilir.

Hiperglisemi iyileşirken katekolaminler azalır, üriner glikoz kaybı artar ve intravasküler volüm genişler. Volüm genişlemesinden dolayı plazma glikozundaki ilk 1-2 saatte düşüş hızlı olabilir.

Glisemi 250 mg/dl 'nin altına indiğinde İv. insülin dozu 0.05-0.1 IU/kg/st (2-4 IU/st)e kadar düşürülür ve %5-10 dekstroz infüzyonu başlanılabilir.

Hasta asidozdan çıkana kadar kan glikoz düzeyi 150-200mg/dl'de tutularak İv. hidrasyon ve insülin infüzyonuna ve gerekirse de dekstroz infüzyonuna devam edilmelidir.

Diyabetik ketoasidozda potasyum depoları boşalmıştır. (Tahmini açık 3-5 mEq/kg)tedavi sırasında da bazı etkenler hipopotasemi oluşturur. Bu etkenler hücrelere insülin aracılığıyla potasyum transportu, asidozun düzelmesiyle potasyumun hücre içine girmesi ve üriner potasyum kaybıdır. Hasta idrar çıkarmaya başladığında mayisine

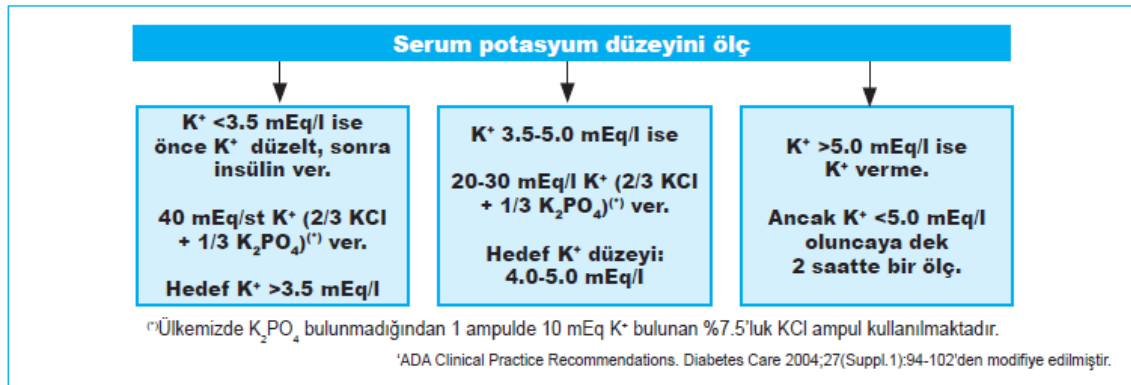
potasyum eklenmelidir. Başlangıçta potasyum normalden düşük ise (3, 5 mEq/l) önce potasyum düzeltilir. Potasyum düzeltilmeden insülin infüzyonuna başlanmaz. Potasyum düzeyi normal ise 20-30 mEq/l potasyum verilir.

Diyabetik ketoasidozda hiperkloremik asidozla birlikte hipofosfatemi de eşlik edebilir. Yurt dışında potasyumun 1/3 ü K_2PO_4 şeklinde , 2/3 ü ise KCL şeklinde verilmesi önerilir. Ancak ülkemizde K_2PO_4 az bulunduğu için KCL kullanılmaktadır.

Genellikle KCL replasmanı için 1 ampulde 10 mEq potasyum içeren %7. 5 KCL preparatı tercih edilir. Potasyum düzeyi 2-4 saat aralıklarla kontrol edilerek gerektiğinde EKG münitorizasyonu ile de intraselüler potasyum düzeyi kontrol edilir.

Serum potasyum düzeyi düşükse 40 mEq/L den, normalse 20-30 mEq/L den potasyum replase edilmelidir. Potasyum replasmanı oral alım başlayıncaya kadar hastanın durumu stabilleşinceye kadar devam edilmelidir. İnsülin tedavisinin potasyumu hücre içine alarak potasyum düzeyini düşürdüğünü unutmamak gerekir (124, TEMD 2019).

Tablo 6. DKA DA Potasyum Tedavisi



(TEMMD 2019)

Diyabetik ketoasidoz da genel olarak $Ph > 7.30$ ken insülin verilmesi lipolizi baskılayacağı için HCO_3 tedavisine genel olarak ihtiyaç olmaz. Bir de asidozun hızlı düzeltilmesi kardiyak olarak fonksiyonları bozacağı, doku oksijenizasyonunu bozabileceği ve hipokalemiye yol açabileceği teorisi mevcuttur.

Ancak

Ph<6, 9 ise NaHCO₃ 100 mmol , 400 ml sıvı içinde 200 ml/st'den

Ph 6, 9 ile 7, 0'ın arasında ise NaHCO₃ 50 mmol , 400 ml sıvı içinde 200 ml/st'den

2 saatte bir ph bakılarak NaHCO₃ infüzyonu tekrarlanabilir.

İnsülin tedavisinde hafif vakalarda İv. bolus regüler insülin sonrasında düşük doz i. m veya s. c regüler insülin verilirken son yıllarda hızlı etkili insülin analoglarının s. c uygulamaları da başarı sağlamıştır.

Uygun tedavi ile diyabetik ketoasidozun mortalitesi düşüktür, mortalite nedeni daha çok altta yatan enfeksiyon veya miyokard infarktüsü gibi nedenlere bağlıdır. Diyabetik ketoasidoz tedavisinin majör nonmetabolik komplikasyonu serebral ödemdir. Daha çok çocuklarda görülürken etyolojisi net bilinmemekle birlikte aşırı serbest sıvı replasmanından kaçınılmalıdır. Diyabetik ketoasidoz da venöz tromboz ve erişkin respiratuar distress sendromu meydana gelebilir.

Diyabetik ketoasidozun düzelme kriterleri glisemi 200 mg/dl nin altında , serum HCO₃ >18 mEq/l venöz pH>7, 30 un üzerine çıkmasıdır.

Hasta oral alabilecek durumda ise bazal bolus s. c insülin tedavisine başlanır. Ancak insülin infüzyonunda kesinti olmaması için ilk s. c dozundan 1-2 saat sonraya kadar insülin infüzyonu devam edilmelidir. Yeni tanı tip 1 diyabetli hastalar için s. c dozu 0, 3-0, 5 IU/kg/gün ile başlanılabilir.

Yeni tanı tip 2 diyabetli hastalarda ise en az birkaç ay insülin tedavisi ile devam edilmesi önerilir (TEMD 2019).

2.7.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum

Diyabet nedeniyle hastaneye yatan hastaların yaklaşık %1 inde hiperosmolar hiperglisemik durum saptanmaktadır. Bu hastaların yarısında sadece hiperosmolar hiperglisemik durum mevcutken 1/3 hastada asidoz da eşlik edebilir. Hiperosmolar hiperglisemik durum metabolik dekompanseasyon sonucu geliştiği düşünülür. Hastaların

çoğunluğu 50 yaşın üzerinde olup hastaların yaklaşık $\frac{1}{4}$ i yeni tanı tip 2 diyabetes mellitustur.

Presipite Edici Faktörler

- Enfeksiyonlar
- Miyokard infarktüsü
- Merkezi sinir sistemi hastalıkları(serebrovasküler olay, inme, demans gibi su alımını etkileyen faktörler)
- Gastrointestinal sorunlar
- Böbrek yetersizliği
- Endokrin sistem hastalıkları(hipertiroidi, akromegali vb.)
- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar
- Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması

Hastalığın seyrinde mortalite oranı %12-42 arasında değişmekte olup ileri yaşta ve bakım evinde kalan hastalarda daha yüksektir. Klinik seyrin yavaş olması hastaneye başvuruyu geciktirip mortaliteyi artırabilir (125).

2.7.2.1. Hiperlisemik Hiperosmolar Durum Patofizyolojisi

Ana neden yetersiz sıvı alımıdır. Göreceli olarak insülin eksikliği de rol oynayabilir ancak diyabetik ketoasidoz kadar insülin eksikliği söz konusu değildir (125).

Yetersiz sıvı alımı intravasküler volümü azaltır. Yetersiz insülin ise hepatik glikoz üretimini artırır. İskelet kasında da glikoz kullanımı bozulur ve hiperlisemi osmotik diürezi etkiler. İnsülin yetersizliğinin ketoasidoza göre daha az olması, kontraregülatuar hormon ve serbest yağ asitleri düzeyinin ketoasidoza göre düşük bulunması, karaciğerin keton oluşumunun az miktarda olması, insülin/glukagon oranının ketogeneze izin vermemesi ketoz olmamasının nedenleridir (125).

2.7.2.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum Tanısı:

En sık bulgular poliüri, ortastatik hipotansiyon, komaya kadar değişen mental değişikliklerdir.

Klinik prezentasyon genellikle hafif bir diyabet, birkaç haftalık poliüri, kilo kaybı ve oral alımda azalma hikayesi ile birlikte mental durumda azalma hatta komaya ilerleme şeklindedir (125).

Yaşlanma veya demans nedeniyle su alımının azalması veya böbreklerin konsantre etme yeteneğinin azalmasından dolayı dehidratasyonla ön plana çıkan tablodur.

Diyabetik ketoasidozda; ketoasidoz nedeniyle olan kusmanın olmaması hastanın sıvı kaybı nedeniyle uyarılmamasına neden olur.

Kan basıncı genelde düşüktür; hipertansiyonu olduğu bilinen hastaların tansiyonları genele göre daha düşmüş şekilde seyredebilir.

Tanıda plazma glikoz düzeyinin 600 mg/dl'nin üzerinde olması ve osmolaritenin 320 mOsm/kg'dan fazla olması tanı için yeterlidir. Mortalite osmolarite ve glikoz düzeyleri ile doğru orantılıdır.

Diyabetik ketoasidozun tersine ketonemi veya asidoz yoktur veya hafiftir. Artan laktik asidoz nedeniyle düşük anyon açıklı metabolik asidoz olabilir. Ketonüri varsa açlık nedenli olabilir.

Hiperosmolar hiperglisemik durumda az da olsa insülin rezervinin olması lipolizi baskılamaya yeterlidir (125).

2.7.2.3. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum laboratuvar ve tedavi:

Volüm kaybı ve hiperglisemi diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durumun ortak noktalarıdır. Her iki klinikte de hastanın sıvı durumu, volüm açığı, laboratuvar değerleri ve insülin tedavisi yakından takip edilmelidir. Altta yatan etkenler araştırılmalıdır. Volüm kaybı, serbest su açığı hiperosmolarite hiperosmolar hiperglisemik durumda daha belirgindir ve daha mortal seyreder (125).

Laboratuvar bulguları; ortalama sıvı kaybı 8-10 lt civarında olup Na, K, Cl, Mg, Ca ve fosfat kayıpları olup katabolizmadan dolayı tiamin ve B vitaminleri(kompleks) kaybı söz konusu olabilir. Plazma glikoz düzeyi 1000mg/dl ve ozmolarite 360 mOsm/kg'ye kadar yükselebilir. Hipertrigliseridemi ve hiperglisemi nedeniyle ölçülen serum Na'dan daha düşük Na düzeyleri ölçülebilir (psödohiponatremi). Serum K düzeyleri başlangıçta normal olsa bile insülin tedavisi ile genellikle düşebilir. Prerenal azotemi, dehidratasyona sekonder hafif lökositoz ve hematokritte artış söz konusu olabilir. Pankreas enzimlerinde hafif artış söz konusu olabilirken hepatosteatoz da transaminazların hafif yüksek seyretmesine neden olabilir (TEMD 2019).

TSH düşük veya normalken T3-T4 seviyeleri düşük seyredebilir (Ötroid hasta sendromu).

Tedavide en önemli nokta replasman sıvısının seçilme ve verilme hızıdır.

Örneğin osmolarite 320 mOsm/kg'nin üzerinde ise yarı izotonik(%0.45lik NaCl) sıvılarla 1. saatte 1000-1500 ml, 2-4 saatte 500-750 ml/st şeklinde;eğer osmolarite 320 mOsm/kg'nin altında ise izotonik sıvıya geçilebilir. Hipotansiyon devam ederse kolloid sıvı veya vasopressör ajan tedaviye eklenebilir. Yaşlı, kardiyak yetersizliği olan hastalarda sıvı tedavisi santral venöz basınç ile izlenebilir, renal yetmezliği olan hastalarda sıvı miktarı azaltılarak izlenebilir. K düzeyi ketoasidozdaki gibi seyredebilir ve tedavi yaklaşımı aynıdır. Glisemi 250-300 mg/dl'ye düştüğünde %5 dekstroze tedaviye eklenebilir. Kontraendikasyon yoksa, tromboembolik olayları önlemek amaçlı profilaktik DMAH veya konvansiyonel heparin eklenebilir.

İnsülin infüzyon hızı diyabetik ketoasidozdaki gibi 0.1 IU/kg/st şeklinde başlanılır ve ilk 2 saatte 50 mg/dl azalması beklenir. Azalma olmazsa infüzyon hızı iki katına çıkarılır. Plazma glikoz düzeyi 250-300 mg/dl'ye düştüğünde insülin infüzyon hızı azaltılır ve %5 dekstroze tedaviye eklenir (TEMD 2019).

2.7.2.4. Hiperglisemik Krizlerde Komplikasyonlar

Aşırı insüline bağlı hipoglisemi, asidozda iken bikarbonat verilmesine bağlı hipopotasemi, sıvının fazla verilmesine bağlı volüm yüklenmesi, beyin ödemi, subkutan insüline geçişte İv. insülinin erken kesilmesine bağlı olarak hiperglisemi, izotonik

NaCl'nin fazla verilmesine bağlı geçici hiperkloremik asidoz(anyon açığı olmamış metabolik asidoz)

Daha az olarak da pulmoner emboli, aspirasyon, akciğer ödemi, fosfat tedavisine bağlı hipokalsemi, akut renal yetmezlik, inme, derin ven trombozu, ARDS ve DIC tabloları görülebilir (126).

Beyin demi

Diyabetik ketoasidozun nadir ancak mortal komplikasyonu olup daha çok yeni tanı almış tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda gözlenir. Nadiren hiperosmolar hiperglisemik durumda da görülürken kısa sürede beyin sapı basısına kadar ilerleyebilir.

Kliniğinde; baş ağrısı, tekrarlayan kusma, bradikardi, hipertansiyon, oksijen satürasyonunda azalma, dispne, nörolojik(huzursuzluk, irritabilite, uyuklama, inkontinans)değişiklerdir. Spesifik nörolojik bulgular(konvulziyonlar , kranial sinir tutulumları, pupilla refleksinde bozulma, postür değişiklikleri), şuur bozukluğu, letarji , uyarılmada azalma gözlenebilir.

Mekanizması olarak diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum da tedavinin plazma osmolalitesinin hızlı bir şekilde azalmasından dolayı suyun osmotik olarak merkezi sinir sistemine doğru kayması ve insülin tedavisinin membran Na pompalarını aktive etmesi dşnlmektedir.

Tedavisi ise başta hastalar entübe edilerek izlenmelidir. Mannitol 0, 26-1 g/kg'den başlanarak alternatif olarak hipertonic sıvılar %3 NaCl 10-20 ml/kg/st'den verilebilir. Beyin ödemi önlemek amaçlı Na açıklarının hızlı şekilde yerine konmasından kaçınılmalı, serum osmolalitesinin 3 mOsm/kg H₂O/st'den fazla azalmasına izin verilmemeli ve hiperosmolar hiperglisemik durumlarda glisemi 250-300 mg/dl arasında tutulacak şekilde dekstrozu infüzyonu mutlaka eklenmelidir (TEMD2019).

2.7.3. Laktik Asidoz

Kanda laktat arttığında, laktat yapımı ve kullanımının arasındaki dengenin bozulduğunda ortaya çıkan anyon açıklı metabolik asidoz durumudur. Altta yatan bir hastalıktan dolayı dokulara oksijen dağılımının ve kullanımının yetersizliği ile

karakterize ağır metabolik asidoz tablosudur. Ph 7. 30'un altında iken kan laktat düzeyinin 5. 0 mmol/l'nin üzerinde olmasıdır. Normal laktat düzeyleri 0. 5-1 mmol/l iken laktat 2 mmol/l'nin üzerinde ise hiperlaktatemi olarak adlandırılır (127).

Diyabetlilerde nadiren metformine bağlı çok düşük oranda laktik asidoz gelişebilir. Bunun nedeni daha çok metformin kullanmaması gereken hastaların metformin kullanmasıdır.

Metforminin önerilmediği hasta grupları;

- Doku hipoksisini artıran ciddi kalp yetersizliği
- İskemik kalp hastalıkları
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Ciddi enfeksiyonlar
- Ciddi karaciğer yetersizliği
- Böbrek fonksiyonlarının azaldığı durumlar:ileri yaş(80 yaşın üzeri), kronik böbrek hastalığı, şok, ciddi dehidratasyon (128).

Tedavi ise yoğun bakımda m nitorize izlem ile olmalıdır. Hastanın hemodinamisi stabil hale getirilmelidir. Tedavide hedef 48 saatte laktat düzeyini 3 mmol/l ve altına indirebilmektir. Bu hastalarda tedavisi sırasında ortaya çıkan su ve Na yükünü uzaklaştırmak için hemodiyaliz d   n lmelidir. Aynı zamanda metformine bağlı laktik asidozda hastanın hemodiyalize alınması ilacın vücuttan uzaklaştırılmasına yarar sa lar. Laktik asidoz gelişmemesi için yapılması gereken şey asidoza yatkın tip 2 diyabetes mellituslu hastaya riskli ilaçlar vermemek gerekir (127).

2.7.4. Hipoglisemi

Özellikle insülin kullanan diyabetik hastalarda duruma göre seyrek olarak hipoglisemi görülebilir. Diyabetik hastaların kendisine ve ailesinde hipoglisemi açısından bilgi verilmelidir. Hipoglisemi whipple triadi ile tanınır. Plazma glikoz düzeyinin 50

mg/dl'nin altında olması , düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların glisemi tedavi edilince ortadan kalkması whipple triadı olarak bilinir (129).

Uzun süre hiperglisemik kalmış hastalarda plazma glikoz düzeyi 50 mg/dl'nin altına düşmeden de hipoglisemi semptomları görülebilir.

2.7.4.1. Akut hipoglisemi semptomları

Adrenerjik(nörojenik, otonomik) belirti bulgular otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonuna bağlı olarak ;titreme , soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, uyuşma şeklinde kendini gösterir.

Nöroglikopenik belirti ve bulgular serebral kortekse glikoz sunumunun azalmasıyla ortaya çıkan baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük, halsizlik, konfüzyon ile kendini gösterir (130).

Klinikte hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılan hipoglisemilerde;hafif hipoglisemilerde sadece nörojenik belirtiler mevcutken, orta derecede hipoglisemide nörojenik ve nöroglikopenik belirtiler mevcuttur. Hafif ve orta derecedeki hipoglisemide hasta kendisini tedavi edebilirken; ağır hipoglisemilerde parenteral tedavi gerektirir. Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı;orta hipoglisemide hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilenmiştir (TEMD 2019).

Tablo 7. Hipoglisemi Sınırları

Düzye	Glisemi kriteri	Tanım
1. Yüksek hipoglisemi riski	≤70 mg/dL	Hızlı KH alımı ve doz ayarlaması gerektiren düşük KG
2. Klinik önemli hipoglisemi	≤54 mg/dL	Ciddi ve klinik olarak önemli düşük KG
3. Ciddi hipoglisemi	Spesifik eşik yok	Dışarıdan yardım alınmasını gerektirecek kadar ciddi kognitif bozukluk yaratan düşük KG

KH: Karbonhidrat, KG: Kan glukoz düzeyi.

Psödohipoglisemi: Diyabetli bireylerde tipik hipoglisemi semptomları varken kan glukoz düzeyinin >70 mg/dl ölçülmesidir. Kötü kontrollü diyabetli hastalarda görülebilir.

(TEMD 2019)

Hazırlayıcı Etkenler

Göreceli veya mutlak insülin fazlalığı esas nedendir.

- Yanlışlıkla veya kasıtlı olarak fazla insülin veya sekretogog ilaç kullanımı
- İnsülin biyoyararlanımında artış;egzersize bağlı absorbsiyonda artma, anti-insülin antikorları veya kronik böbrek hastalığı
- İnsülin duyarlılığının artması(kontroregülatuar hormon yetersizliği, kilo kaybı, fizik aktivitede artış, postpartum dönem, menstrüasyon)
- Yetersiz beslenme(anoreksiya nevroza, gastroparezi, laktasyon, egzersize göre az beslenme)
- Alkol ve ilaç kullanımı(insülin salımını artıran tedaviye başlanması ve/veya insülin direncini azaltan ilaçların eklenmesi, antidiyabetik olmadan diyabetik ilaçların etkisini artıran ilaçları kullanmak)

Hipoglisemi için risk faktörleri şunlardır:

- Ciddi hipoglisemi öyküsü;
- Düşük HbA1C(%6'dan düşük olması);
- Hipoglisemide semptom oluşmaması;
- Uzun süreli insülin tedavisi almış olmak;
- Otonom nöropati;
- Kronik böbrek hastalığı;
- Nörobilişsel bozukluk;
- Düşük sosyoekonomik ve sosyokültürel seviyedir.

Hipogliseminin neden olduğu morbiditeler ise;nörolojik koma, konvülsiyon, hemipleji, ataksi, dekortikasyon gibi psikolojik;kognitif fonksiyonlarda bozulma, otomatizma, davranış veya kişilik bozuklukları);kalp(miyokard infarktüsü, aritmiler);

göz(vitrea kanaması, proliferatif retinopatide ağırlaşma) gibi organlarda çeşitli patolojilerle birlikte, ev ve iş kazalarına neden olabilir (130, TEMD 2019).

2.7.4.2. Hipoglisemide Tedavi

Bilinci açık ve yutabilen hasta ise 15-20 g glikoz oral yolla verilmelidir. hipoglisemik atak sonrasında eğer ilk yarım saat sonra beslenme planı yoksa 15-20 g kompleks karbonhidrat alınmalıdır.

Bilinci kapalı ve/veya yutma fonksiyonu bozulmuş hastada parenteral tedavi tercih edilir. Hasta yakınları tarafından uygulanabilen 1 mg glukagon enjeksiyonu hayat kurtarabilir. Ancak sülfanilürelere bağlı hipoglisemilerde glukagon sekresyonu artıracağından uygun değildir. Glukagon enjeksiyonu geçici etkiye sahip olup parenteral veya alabiliyorsa oral glikoz replasmanı akabinde yapılmalıdır.

Hasta eğer hastanede ise 75-100 ml%20 dekstroz uygulanır. Sülfanilüre grubu ilaçların yol açtığı ciddi hipoglisemilerde insülin sekresyonunu inhibe eden diazoksit veya oktreotidin dekstroz infüzyonu ile birlikte verilmesi faydalı olabilir (130).

2.7.4.3. Hipoglisemiden Korunma

Her hipoglisemik ataktan sonra nedeni araştırıp gerekirse yeniden eğitim verilmeli, uzun etkili sülfanilüreye bağlı hipoglisemiler hastanede 24-48 saat arasında izlenilmelidir.

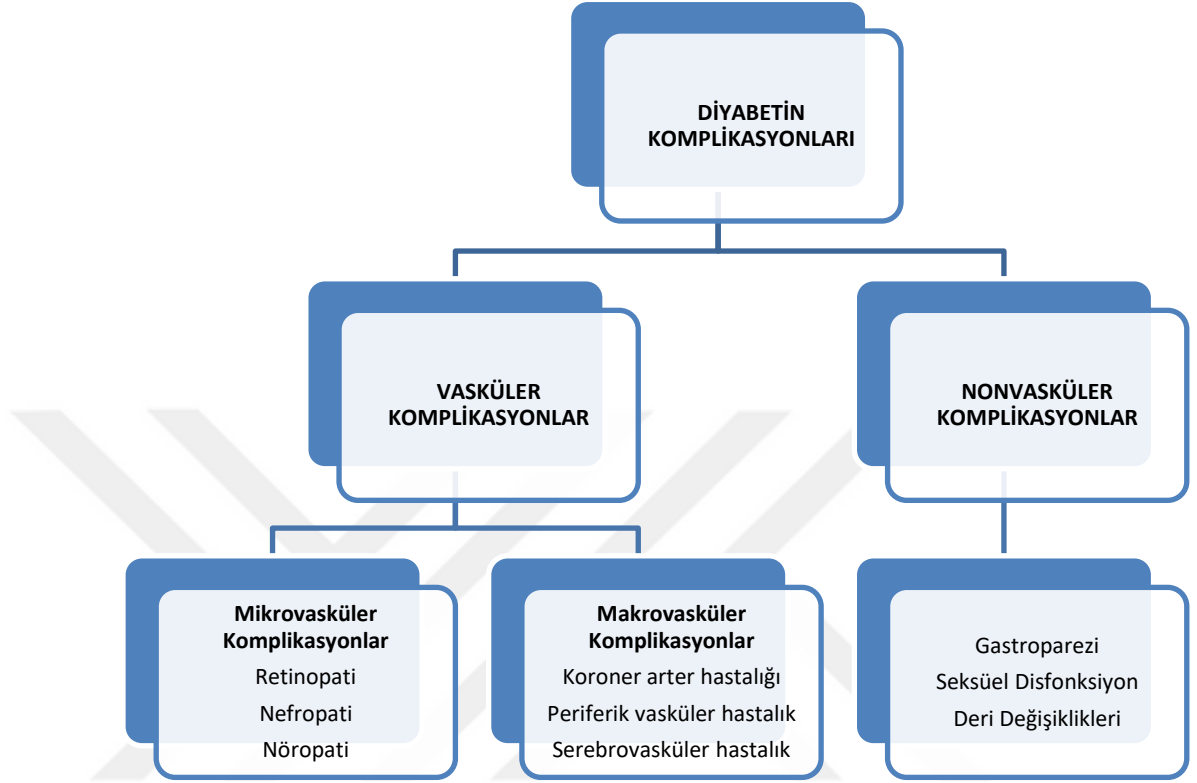
Hipoglisemi semptomları hissedemeyen hastalar sıkı glisemik kontrol hedeflerinden kaçınılmalıdır. Semptomlarını hissedemeyen hastalarda glisemik kontrol birkaç hafta gevşetildiğinde yanıt alınır.

Hipoglisemi semptomlarını hissedemeyen hastalar:uzun süreli diyabet, sıkı glisemik kontrol, yoğun alkol, gece hipoglisemilerinden dolayı hissedemeyebilirler. Çocuk ve yaşlı hastalar, ileri dönem nefropati ve otonom nöropati de sıkı glisemik kontrolden kaçınılmalıdır (130).

2.8. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları nonvasküler vasküler olarak önce ikiye ayrılır. Sonrasında vasküler komplikasyonlarda kendi içinde mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır (111). Bu ayrılmalar çok keskin sınırlı değildir ve altta yatan multipl etkenler söz konusudur.

Tablo 8. Diyabetin Komplikasyonları



Kronik komplikasyonlar daha çok hiperglisemi süresiyle ilintilidir. Tip 2 diyabetes mellituslularda asemptomatik hiperglisemi dönemi uzunca yıllar sürebilir. Komplikasyonlarla birlikte tanı alan hastalarda olabilir (111). Genellikle hastalığın ikinci dekadında komplikasyonlar ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi tedavi edilince retinopati, nöropati ve nefropatiyi önlediği, görülme sıklığını azalttığını kanıtlanmıştır; ancak bazı hastalarda retinopati, nefropati uzun ve kötü hiperglisemiye rağmen yavaş gelişebilmektedir. Bunun nedeni komplikasyonlara genetik yatkınlık da söz konusu olabileceği düşünülmüştür.

Makrovasküler komplikasyonlarda tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda koroner kalp hastalığı ve mortalitesi iki ila dört kat daha yüksek olup hem açlık hem postprandial glisemi ve HbA1c düzeyleri ile koreledir (131).

Komplikasyonların mekanizmaları olarak düşünülen hipotezler ise;

1. Artan hücre içi glikozun hücresel proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonu ile ileri glikolizasyon son ürünleri oluşturmaları. Glikoz proteinlerin amino grubu ile çapraz bağ oluşturur. Bu son ürünler glisemi düzeyi ile körele olup glomerüler filtrasyon azaldığında birikir. Aynı zamanda bu son ürünlerin;ateroskleroza hızlandırdığı, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunduğu, nitrik oksit sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği, ekstraselüler matriks yapısını ve bileşenini değiştirdiği gözlenmiştir.

2. Hücre içi glikoz fosforilizasyon ve glikoliz ile metabolize olur. Yüksek miktarlardaki glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüştürülür. Fazla miktarda sorbitol myoinozitolde azalma, hücrede redoks potansiyelinde değişikliğe neden olabilmektedir. Bu teori üzerinden hastalara aldoz redüktaz inhibitörleri verilmiş ancak beklenen fayda bulunamamıştır.

3. Hiperglisemi diaçilgliserol artırımı yaparak protein kinaz C nin bazı formlarını aktive ettiği düşünülmüş. Protein kinaz C nin invitro olarak glikoz ile aktivasyonu sonucunda endotelial hücrelerde ve nöronlarda fibronektin, tip 4 kollajen, kontraktıl proteinler ve ekstraselüler matriks proteinlerinin genlerinin transkripsiyonunu değiştirmektedir.

Diabetesle ilgili komplikasyonlarda growth faktörler önemli yer tutar.

VEGF –Vasküler Endotelial Growth Faktör diabetesik proliferatif retinopatide lokal olarak artmıştır ve lazer fotokoagülasyon ile azalır.

Transforming growth faktör β diabetesik nefropatide artmış olup mezengiyal hücrelerde bazal membranda kollajen ve fibronektin sentezini uyarır.

Platelet-derived growth faktör, epidermal growth faktör, insülin –like growth faktör -1, growth hormon, basic fibroblast growth faktör vb gibi diğer faktörler de komplikasyonlarda rol aldığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak;hipergliseminin sonucu olarak oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu artar ve komplikasyonlar gelişmesine katkıda bulunur (131).

Birleşik krallık prospektif diyabet çalışması(UKPDS)5000 den fazla tip 2 diyabetes mellituslu hastanın 10 yıl üzerinde takibi amaçlanmıştır. Sıkı glisemi kontrolü ve risk faktörlerinin tedavisi ile komplikasyonların gelişmesindeki etkisi takip edilmiştir.

UKPDS , HbA1c de her %1 lik düşüşte mikrovasküler komplikasyonlarda %35 , diyabetle ilişkili mortalitede %25 ve tüm nedenlere bağlı mortalitede %7 lik azalma saptamıştır.

Glisemik kontrol ile komplikasyonların gelişmesi arasında mutlak ilişki mevcuttur. Kardiyovasküler komplikasyonlar üzerinde anlamlı ilişki saptanmasa da fatal ve nonfatal miyokard infarktüsünde %16 azalma gözlenmiştir.

UKPDS nin en önemli bulgularından biri sıkı kan basıncı kontrolünün makro ve mikrokompikasyonları azalttığıdır. Kan basıncı kontrolü glisemik kontrolden daha etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Orta derecede kan basıncı düşürülmesinin diyabetle ilişkili inme, mikrovasküler sonlanımlar, retinopati ve kalp yetersizliğini azalttığı görülmüştür. Glisemik kontrolde iyileşmenin makrovasküler riski anlamlı azaltmadığı gözlenmiştir.

Yapılan başka çeşitli çalışmalarda da benzer sonlanımlar göze çarpmıştır. Sonuç olarak;kronik hiperglisemi diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının bir nedenidir. Diyabetin tüm formlarında sıkı glisemik kontrol;tip 2 diyabetes mellitusun izleminde erken tanı ve sıkı kan basıncı kontrol komplikasyonlarla ilişkisi göz önüne konulmuştur.

2.8.1. Makrovasküler Hastalık (Hızlanmış Ateroskleroz)

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık en önemli morbidite ve mortalite nedeni olup;tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda nondiyabetik insanlara göre koroner arter hastalık riski 2-4 kat artmıştır. Diyabetli hastalarda ateroskleroz multisegmenter tutulumlu ve yaygındır.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar :

Akut koroner sendrom

Miyokard infarktüsü öyküsü

Stabil veya unstabil angina

Koroner veya diğer arteriyal revaskülarizasyon

İnme

Geçici iskemik atak

Periferik arteriyal hastalık

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar diyabetli hastalarda en önemli morbitide ve mortalite nedenidir (TEMD 2019).

2.8.1.1. Makrovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Diyabet tek başına koroner arter hastalığı için risk faktörüdür. Bundan dolayı diyabeti olan hastalar da hipertansiyon, dislipidemi, sigara, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü mevcutsa ve albüminürisi mevcutsa yılda bir kez kardiyovasküler sistem riski açısından değerlendirilmelidir.

Diyabetli hastalarda aşağıdaki risk faktörleri mevcutsa koroner arter hastalığı yönünden yüksek riskli olarak değerlendirilip kardiyovasküler koruma programına öncelikle dahil edilmelidirler.

- Yaşı 45 ve üzerinde olan erkekler;50 ve üzerinde olan kadın diyabetli hastalar
- Ayrıca yaşı 45 altında erkekler;50 yaşın altındaki kadın diyabetli hastalar aşağıdaki sorunlardan en az birine sahipse;
 1. Makrovasküler hastalık(sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
 2. Mikrovasküler hastalık(özellikle retinopati ve nefropati)
 3. Koroner arter hastalığı açısından çok sayıda ek risk faktörü mevcutsa(ailevi erken koroner hastalık veya birinci derece yakın akrabalarda serebrovasküler olay)

4. Tek bir risk faktörünün baskın olması(örnek:LDL'nin 180mg/dl'nin üzerinde olması veya kan basıncının 180 mm/hg'nin üzerinde olması)
5. 40 yaşın üzerindeki diyabetli hastalarda 15 yılın üzerinde diyabet süresinin olması (TEMD 2019)

2.8.1.2. Koroner Arter Hastalığı Taranması

Hastada tipik kardiyak şikayetlerinin olması, (sebebi açıklanamayan dispne, göğüste sıkışma hissi gibi)

Karotisler üzerinde üfürüm duyulması,

Geçirilmiş geçici iskemik atak,

İntermitant kladikasyo olması,

Hastanın koroner arter hastalığı açısından araştırılması gerekir.

Diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı düşündüren semptom ve bulguların(EKG değişikliği gibi)varlığında mutlaka kardiyoloğa yönlendirilmelidir (TEMD 2019).

2019 TEMD Yaklaşımı ve Önerileri

1. Tip 2 diyabette KAH riskini azaltmak için glisemik kontrol sağlanması yanında, multifaktöryel yaklaşım tarzı (yaşam tarzı değişimi, lipid ve KB kontrolü ve anti-agregan kullanımı, ayrıca sigara gibi zararlı etkenlerden uzak durulması)benimsenmelidir.
2. Aşağıdaki özellikleri olan diyabetli hastalarda istirahat EKG'si çekilmeli ve 3 yılda bir tekrarlanmalıdır:
 - a. Yaş >40
 - b. Diyabet süresi >15 yıl ve yaş >30 yıl
 - c. End organ hasarı (mikro veya makrovasküler)
 - d. ≥ 1 KVH risk faktörü (sigara, HT, ailede erken KVH öyküsü, KBH, obezite)

3. Aşağıdaki hasta gruplarında KAH taraması için ilk test olarak eforlu EKG yapılmalıdır.

- Tipik veya atipik kardiyak belirtiler (açıklanamayan dispne, göğüste sıkıntı).
- Periferik arter hastalığı (ayak bileği/brakiyal indeks oranının bozulması).
- Karotis arterleri üzerinde üfürüm duyulması.
- Geçici iskemik atak.
- İnme.

4. İstirahat EKG'sinde sol dal bloğu, ST-T bozukluğu bulunan hastalarda, eforlu EKG yerine farmakolojik (örneğin dipiridamol) stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme istenmelidir.

• Ayrıca, efor testi yapılması gereken fakat obezite, sedanter yaşam, nöropati, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak gibi çeşitli nedenlerle efor kapasitesi kısıtlı olan hastalarda da farmakolojik stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme yapılmalıdır.

5. Stres testlerinde iskemisi bulunan, egzersiz kapasitesi düşük hastalar kardiyoğa sevk edilmelidir.

Klinik: Klasik anginal ağrı ve semptomlar(göğüs, sol kol, omuz, alt çenede ağrı ve huzursuzluk, dispne soğuk terleme)

Diyabetlilerde sessiz miyokard infarktüsü sık görülmekle birlikte miyokard infarktüsü;

Dislipidemi;

Periferik arter hastalığı;

Serebrovasküler hastalık şeklinde başvurabilirler.

Akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye başvuran hastaların yarısında bozulmuş glikoz toleransı veya yeni tanı diyabetes mellitusa saptanabilmektedir. Bazen ilk

başvuru sırasında stres hiperglisemisi nedeniyle plazma glikoz seviyeleri yüksek seyreden hastaların takiplerinde plazma glikoz seviyeleri normale inebilir.

Bu durumda HbA1C si %5, 7'nin altında ve plazma glikoz seviyeleri normale dönen hastalarda taburculuktan sonra rutin diyabet tarama önerilerine göre izlenir.

HbA1C si %5, 7 -6, 4 arasında ise taburculuktan sonra diyabet taraması yapılmalı, diyabet için riski bulunmayan hastalar rutin diyabet programına göre takip edilmelidir.

HbA1C %6, 5'un üzerinde veya rastgele plazma glikozu 200mg/dl'nin üzerinde saptanan hastalar 2 gün boyunca her öğün öncesi ve gece yatmadan önce kapiller kan glikoz takibi yapmalılar.

- Kapiller kan glikoz düzeyleri tümüyle 180 mg/dl'nin altında çıkan hastalar rutin diyabet tarama programı ile taburcu edilecekken
- Kapiller kan glikoz düzeyleri 180 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar hedef plazma glikoz düzeyleri 120-180 mg/dl olacak şekilde evde kendileri kapiller plazma glikoz düzeyini takip etmelidir.

2.8.1.3. Diyabetli Hastalarda Kardiyovasküler Koruma

- **Yaşam tarzı değişikliği**

Hedef vücut ağırlığı, sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite, sigarayı bırakma yaşam tarzı değişikliğinin başlıca ana hatlarıdır.

- **Glisemik kontrol**

Koroner arter hastalığı riski olan diyabetli hastalarda optimal HbA1C düzeyleri %7 nin altını hedeflemekle birlikte yapılan çalışmalar sıkı glisemik kontrolün kardiyak mortaliteyi etkilemediği hatta ileri yaşta, uzun süreli diyabetlilerde, komorbiditeleri ve hipoglisemi riski yüksek olan tip 2 diyabetes mellituslularda ciddi hipoglisemi mortaliteyi artıracığından daha esnek glisemik kontrol önerilir.

- **Anti-trombosit tedavi**

10 yıllık kardiyovasküler olay riski %10 un üzerinde olan diyabetlilerde, primer profilaksi için aspirin 80-150 mg verilmelidir.

Diyabet dışında en az bir tane daha kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaşın üzerinde hastalara da profilaktik aspirin 80-150 mg verilmelidir(kardiyovasküler risk faktörü : ailede kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, sigara, dislipidemi, albüminüri)

Kardiyovasküler riski düşük (10 yıllık kardiyovasküler riski %5 in altında ise) aspirin önerilmez.

Orta derecede riski olan (10 yıllık kardiyovasküler riski %5-10 arasında ise)hastanın kliniğine göre karar verilir.

Aspirin alerjisi olduğundan klopidoğrel 75 mg verilebilir. Akut koroner sendrom geçirenlerde aspirin ve klopidoğrel birlikte verilebilir.

Daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş veya cerrahiye verilecek hastalara beta bloker eklenebilir. Geçirilmiş miyokard infarktüsü olan hastalarda olaydan en az iki yıl sonraya kadar beta blokere devam edilmelidir (TEMMD 2019).

- **Statin tedavisi:**

Klinik makrovasküler hastalık varsa;40 yaşın üzerindeki hastalar;40 yaşın altında ancak diyabet süresi 15 yılın üzerine veya 30 yaşın üzerinde mikrovasküler komplikasyonları olan hastalara statin verilmelidir. Hedef LDL ye ulaşamayan hastalara tedaviye ezetimib veya PCSK9 inhibitörleri verilebilir (TEMMD 2019).

- **Kan basıncı kontrolü:**

Koroner arter hastalığı riski altında veya koroner arter hastalığı bulunan diyabet hastalarında kan basıncı hedefleri 140/90 in altı olmalıdır. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda hedef 130/80 in altı olmalıdır (TEMMD 2019).

- **ACE-İ/ARB Tedavisi:**

Klinik makrovasküler hastalığı olanlarda;54 yaşı n üzerinde mikro veya makrovasküler hastalığı olan diyabetlilerde başlanmalıdır (TEMD 2019).

Etkin kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan doğurganlık çağındaki hastalarda kaçınılmalıdır.

2.8.1.4. Diyabet Ve Kalp Yetersizliğı

Tip 2 diyabetes mellitusluların %50 sinde kalp yetersizliğı gelişebilir. Bundan dolayı hastalarda en sık kullanılan ajanlardan biri olan metformin dikkatle kullanılmalıdır. Stabil kalp yetersizliklerinde ve eGFR 60 ml/dk/1. 73 m² nin üzerinde olan hastalara verilebilirken, tiazolidindion grubu ilaçlar(pioglitazon) kalp yetersizliğı riskini artırdığı bilindiğı için bu hastalara verilmemelidir. Yine tedaviye dirençli ağır konjestif kalp yetersizliğı olan hastalarda metformin kontraendikedir.

DPP4-İ grubunda saksagliptin ve alogliptin'in kalp yetersizliğı nedeniyle hastaneye yatışları artırdığı çalışmalarla görülmüş olup kalp yetersizliğı olan hastalara verilmemesi gerektiğı ortaya konulmuştur. Sitagliptinin kalp yetersizliğı nedeniyle yatış riskini artırmadığı görülürken;SGLT2-İ empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin in kalp yetersizliğı nedeniyle hastaneye yatma riskini azalttığı ortaya çıkmıştır (132).

2.8.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.8.2.1. Diyabetik Retinopati

Erişkin yaştaki diyabetli hastaların en önemli körlük nedeni diyabetik retinopatidir. Bunu önlemenin en iyi yolu belirli aralıklarla tarama yapılmasıdır.

1. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda tanıdan itibaren 5. yılda başlayarak yılda bir, çocuklukta başlayan vakalarda puberteden veya 15 yaşından itibaren yılda bir kez
2. Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların tanıda ve başlangıçta retinopatisi olmayan hastalarda yılda bir, ileri evrede 3-6 ayda bir kez muayene edilmelidir.
3. Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli hastalar her trimesterde muayene yapılmalı, retinopati varsa postpartum 1 yıla kadar takip edilmelidir. (TEMD 2019)

Klinik ve Patofizyoloji

Diyabetik hastalar diyabet olmayan hastalara göre kör olma olasılığı 25 kat daha fazladır. Diyabetik retinopati sonucu maküla ödemi nedeni ile körlük oluşmaktadır. Diyabetik retinopati kabaca nonproliferatif ve proliferatif olarak başlangıçta iki gruba ayrılır. Nonproliferatif evrede retinal vasküler mikroanevrizmalar, leke şeklinde kanamalar ve yumuşak eksuda şeklinde bulgu verir. genellikle hastalığın ilk dekadının sonu ikinci dekadının başında başlar. Hafif proliferatif evrede retinopati, venöz damar çapında değişiklik, intraretinal mikrovasküler anormallikler, mikroanevrizma ve kanama ile birlikte olan durumdur. Retinopatinin patofizyolojisinden bahsedecek olursak;retinal perisit hücrelerinde kayıp, vasküler permeabilitede artış, retinal kan akımındaki değişiklikler, anormal retinal mikrovasküler yapılar retinal hipoksi ve iskemiye neden olur (133).

Proliferatif retinopati ise retinal hipoksiye sekonder neovaskülarizasyonla fragil damarların oluşmasıdır. Bu damarlar optik sinir veya makülada ortaya çıkabilirler ve kolaylıkla rüptüre olup vitröz hemorajiye, akabinde fibrozis ve retina dekolmanına dahi neden olabilirler.

Nonproliferatif evrede yakalanan her hasta proliferatif evreye geçmez, ancak nonproliferatif evre ağırsa 5 yıl içinde geçişi söz konusu olabilir. Eğer maküla ödemi mevcut ise 3 yıl içinde %25 ihtimalle hafif orta dereceli görme kaybına neden olabilir (133).

Nonproliferatif ve proliferatif evreleri kendi içerisinde kabaca evrelendirme yaparsak

Evre 1:Non-proliferatif retinopati:Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar

Evre 2:Pre-proliferatif retinopati:Eksüdalar , kanamalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler

Evre 3:Proliferatif retinopati:Retinada fonksiyonu azalan kapillerin yerine daha fragil damarlar oluşur. bu oluşumda hemoraji ve dekolman riski yüksektir.

Evre 4: Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenini oluşturur (TEMD 2019).

Nonproliferatif retinopati 20 yılın üzerindeki diyabetli hastalarda genellikle görülür. Retinopati gelişimi için genetik yatkınlık da söz konusu olsa da diyabet süresi ve glisemik kontrol önemlidir (TEMD 2019).

Tedavi

En önemli tedavisi önlemedir ve başlangıçta da bahsedildiği gibi bunun için taramanın önemi büyüktür. Glisemik kontrol hem tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda hem de tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda retinopati gelişmemesi için alınacak en büyük tedbirdir. Hastalar nonproliferatif aşamada glisemik kontrol sağladığında retinopati 6-12 ay daha geçici progresyon gösterebilir ancak uzun vadede retinopatiyi azaltır (133, TEMD 2019).

Retinopatiyi azaltmak için kan basıncı regülasyonu ve lipid düzeylerini kontrol altına almak önemlidir.

Tedavide lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü uygulanabilmektedir. Diyabetik retinopatide maküler ödem tedavisinden anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü tedavide ön plandadır. Maküla ödemi olan hastalarda lazer fotokoagülasyonla birlikte veya tek başına kullanılabilir (TEMD 2019).

Proliferatif retinopatide kardiyovasküler koruma amaçlı primer veya sekonder koruma amaçlı aspirin verilebilir.

2.8.2.2. Diyabetik Nefropati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkati çekmek için artık diyabetik nefropati yerine diyabetik böbrek hastalığı terimi kullanılması önerilmektedir. Diyabetik hastalarda proteinüri görüldüğünde sürvi belirgin olarak azalmıştır. Çünkü diyabetik nefropati hem kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin artışı işaret ederken hem de birlikte retinopati de görülme ihtimali oldukça fazladır (TEMD 2019).

Böbrekte yapısal değişikliklerle birlikte idrarda albümin atılımı, GFR 'de azalma, kan basıncında artış, kardiyovasküler riskte artış ile karakterize klinik tablodur. Hipertansiyon ödem, proteinüri şeklinde kendini gösterir.

Risk faktörleri;uzun süreli hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, sigara, etnik köken, genetik yatkınlık(ailede diyabetik nefropati öyküsü, RAS polimorfizmi, insülin direnci)

İlk bulgu mikroalbuminüri olup 5 evrede hastalık incelenir.

1. Evre: eGFR 90 ml/dk/1. 73m² ve üzerinde iken böbrek hasarının olması,
2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1. 73m² arasında iken hafif derecede azalmış GFR ile böbrek hasarının olması,
3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1. 73m² arasında iken orta derecede azalmış GFR ile böbrek hasarının olması,
4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1. 73m² arasında iken ileri derecede azalmış GFR ile böbrek hasarının olması,
5. Evre: eGFR 15 ml/dk/1. 73m² in altında iken veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği mevcuttur (TEMMD 2019).

Diyabetik nefropatinin fizyopatolojisi de net olmamakla birlikte tüm mikrovasküler komplikasyonlar gibi uzun süreli hiperglisemi ile ilintilidir.

Uzun süreli hipoglisemi nedeniyle;solübl faktörlerin etkileşimi(büyüme faktörleri, anjiyotensin 2, AGE, endotelin gibi) gibi faktörler, renal mikrosirkülasyonda hemodinamik değişiklikler(glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler kapiller basınçta artış)glomerüllerde yapısal değişiklikler(ekstraseülerler matrikste artış, bazal membran kalınlaşması, mezangiyal genişleme ve fibrozis) görülebilir.

Diyabetin başlangıcı ile birlikte glomerüler hiperperfüzyon ve GFR'de artış ile karakterizedir. Sağlıklı kişilerin GFR'sine göre GFR'de %25-50 oranında artış görülebilir. Glomerüler hipertrofi ve böbrek boyutunda artış görülebilir. Glomerüler hiperfiltrasyonu oluşturan etmenler 4 ana başlıkta toplanabilir.

- **Hemodinamik faktörler:** Afferent arteriyoller dilatasyon, efferent arteriyoller konstriksiyon, nefron başına artmış plazma akımı , intraglomerüler basınçta artış ile karakterizedir
- **Vazoaktif mediatörler:** RAAS sisteminin uyarılması, ACE2 modülasyonu, NO yapımının artışı, COX-2 kaynaklı prostanooidlerin artışı ile karakterizedir.
- **Tubuloglomerüler “feedback”:**Hiperglisemi ve sodyum alımındaki artış buna etkendir.
- **Sistemik faktörler:**Hiperglisemi, yüksek tansiyon ve obezite etkendir.

Hiperglisemi glomerüler ACE yapımı artırır ve anjiotensin 2 oluşumunu artırır, diğer yandan glomerüler ACE 2 yapımını azaltır ve anjiotensin 2 yıkımını azaltır böyle anjiotensin 2 artışı belirgin olur. Bu da albüminüriyi ve glomerüler hasarı tetikler (134, TEMD 2019).

Bu mekanizmadan dolayı hiperfiltrasyon evresinde RAS blokajı yapmak proteinüriye geçişi azaltmaktadır.

Tubuloglomeruler feedback mekanizması sodyum bağımlı olup;renal perfüzyon azaldığında maküla densaya gelen NaCl nin azalmasından dolayı afferent arteriolde vazodilatasyon gerçekleşir. Tam tersi durumda renal perfüzyon arttığında maküla densaya gelen NaCl nin artmasından dolayı afferent arteriolde vazokonstriksiyon gerçekleşecektir.

Diyabette bozulan tubuloglomerüler filtrasyon ise malukla densaya gelen yüksek sodyum nedeniyle afferent arteriolde vasodilatasyon olup, proksimal tubuluslardan SGLT-2 reseptörleri aracılığıyla azalan Na/glikoz reabsorbsiyonu ile glomerüler hiperfiltrasyon olur.

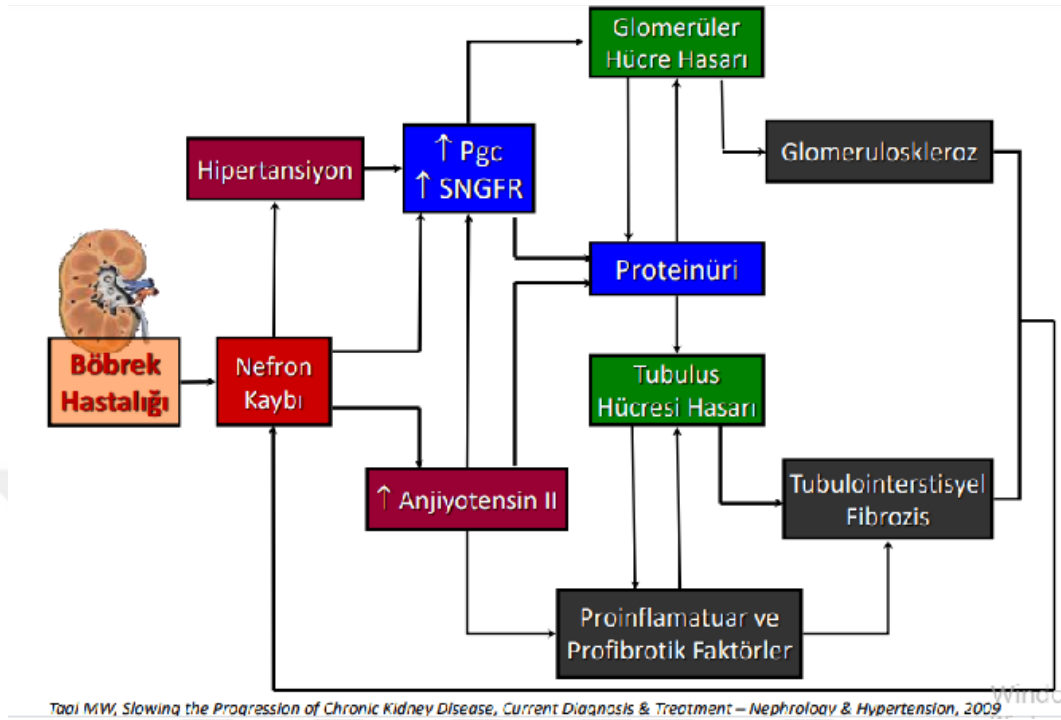
Sgl-2 inhibitörleri sodyum emilimini azaltacağından tubuler sodyum miktarı ve maküla densaya gelen sodyum miktarı artar. Sodyum miktarının artması afferent arteriolde vazokonstriksiyona neden olur. Artan glomerüler filtrasyon baskılanır. Hiperfiltrasyonu normale çevireceğinden bu evrede kullanılması renal hasarı azaltmada etkin görülmüştür.

Diyabetik nefropatide hiperglisemi de etkin rol oynar. Uzun süreli yüksek glikozun oluşturduğu yan ürünler reaktif oksijen türevlerini artırır. (ROS) Temel olarak oksidatif stres, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) yapımı ve bozunumu arasındaki dengenin bozulması sonucunda oluşan fizyolojik durumu tanımlamada kullanılır. Klinik çalışmalar sonucu elde edilen veriler, sistemik oksidatif stresin metabolik sendrom ve komponentleriyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Kronik hiperglisemi ve hiperlipidemi, ROS oluşumu için önemli risk faktörleridir. Hipergliseminin, ROS birikimine katkısı farklı metabolik yollar üzerinden gerçekleşebilmektedir.

Temel olarak hiperglisemik koşullarda glikolitik yolağın aktivitesinin artması ve mitokondriyal elektron taşıma sistemi üzerinde oluşan elektron basıncı, ROS oluşumuna katkı sağlar.

Reaktif oksijen türevlerinin oluşumu ve birikimi daha sonra glikolizde görevli kilit enzimlerden gliseraldehit 3-P dehidrogenaz (GAPDH) enzim aktivitesini baskılayarak hücreyi, glikozu alternatif yollarla metabolize etmeye zorlar. Glikoliz ve krebs döngüsünün etkinliği azalır; polyol yolağı, hekzozamin yolağı ve protein kinaz C (PKC) aktivitesi artar. Tüm bu alternatif metabolik yollar hücrede ROS oluşumunu daha da artırır. ROS birikimi, insülinin gen ekspresyonunu ve beta hücrelerden insülin salınımını posttranslasyonel faktörler aracılığıyla azaltarak, insülin direnci patogeneze katkı sağlayabilir. Hiperglisemi kaynaklı ROS birikimi, diyabet komplikasyonlarının oluşumunda da önemli role sahiptir. ROS birikimi endotel hasara neden olur ve nefropatiyi oluşturmada bir etkidir. ROS artışı glomerüler endoteldeki podositleri önce hipertrofiye uğratar sonrasında podositler dediferansiye olur ve tablo albuminüriden son dönem böbrek yetersizliğine ilerler (134, TEMD 2019).

Tablo 9. Diyabetik Nefropatide Patofizyoloji

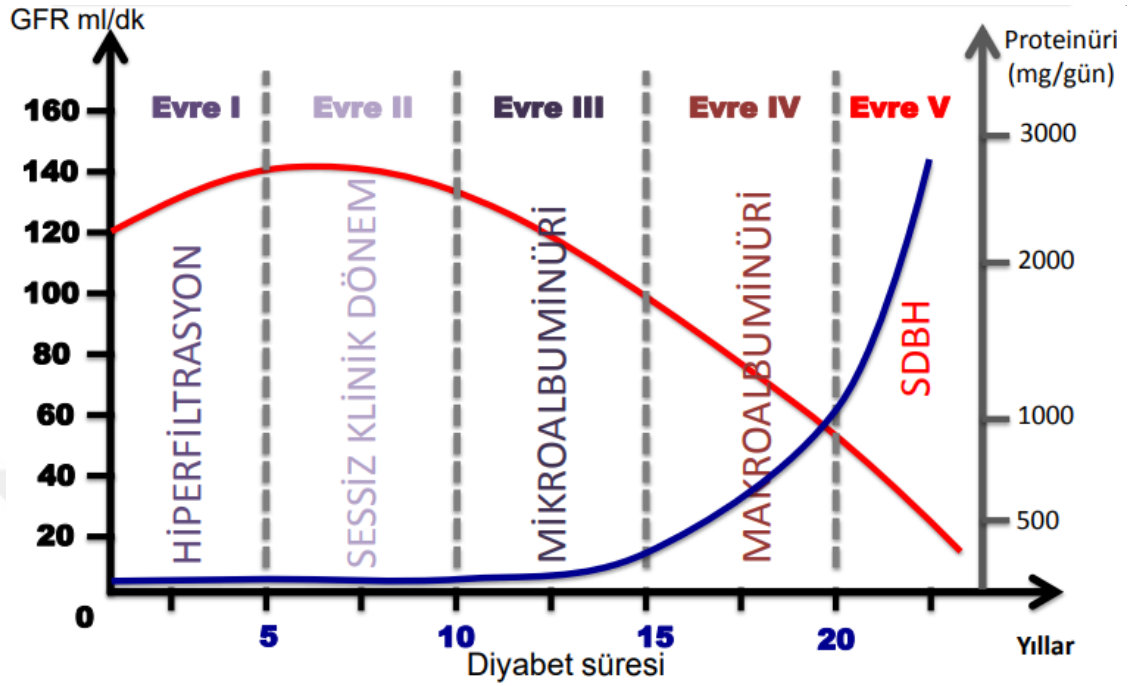


Tip 2 diyabetes mellitusta mikroalbüminürik nefropati olmakla da birlikte yapılan son çalışmalarda nonalbüminürik nefropati de olduğu saptanmıştır.

Klessens ve arkadaşlarının 2016 da yayınlanan bir çalışmasında tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin olduğu 168 kişilik otopsi serisinde 106 hastada diyabetik nefropatinin histopatolojik bulguları ile karşılaşıldı. 106 hastanın 20'sinde diyabetik nefropati düşündürecek klinik bulgu yoktu. Hiçbirinde mikroalbüminüri veya proteinüri yoktu. Bu nonalbüminürik nefropatide yaşlı tip 2 diyabetes mellituslu kadınlarda sık olduğu görülmüş. (Klessens et al: Kidney Int 90: 149-156, 2016)

Ancak çoğu hastada seyir GFR de artış ile karakterizedir. Küçük bir tablo ile de GFR ile korelasyonunu özetlersek;

Tablo 10. Diyabetik Nefropati Evreleri



Diyabetik Nefropatinin Tedavisi

Tarama-Korunma ve Tedavi

Tarama

- Tip 1 diyabetli hastalarda hastalığın başlangıcından 5 yıl sonra başlayarak yılda bir kez,
- Tip 2 diyabetli hastalardan itibaren yılda bir kez eGFR ve idrarda albümin/kreatinin oranı,
- Mikroalbuminüri gelişen hastalarda nefropatinin progresyonunu izlemek amaçlı idrarda albümin/kreatinin oranı daha sık olarak bakılmalıdır.

Korunma

Glisemi kontrolü:Nefropatiyi önlemek veya ilerlemesi geciktirmek için gerekirse sıkı kontrolle glisemi kontrol edilmeli.

Optimal kan basıncı kontrolü: Kan basıncı kontrolü sağlanması nefropati riskini azaltır ve ilerlemesini de yavaşlatır. Kan basıncının 140/90 mm/Hg'nin altında olması progresyonu azalttığı göstermişken hasta bazında daha alt seviyelere de indirilebilir.

Mikroalbüminüri: İdrarda albümin/kreatinin persistan olarak 30-299 mg/g ise, hipertansiyon olmasa bile kronik böbrek hastalığı gelişmeden profilaktik ACE inh veya ARB başlanabilir.

İdrarda albümin/kreatinin 300mg/gün ün üzerinde ise ACE inh veya ARB verilmelidir.

ACE inh ve ARB bir arada kullanılmamalıdır.

ACE-inh/ARB veya diüretik yeni başlanan hastalarda doz titrasyonu ve kreatinin, elektrolit takibi için yakın zamanda kontrole çağırılması gerekmektedir.

Gebelik düşünülüyorsa ACE-inh/ARB iki ay öncesinde kesilmelidir.

Ateşli hastalıklar, intravasküler volüm azalması yapabilecek kadar şiddetli diyare gibi durumlarda bu tür tedavilere ara verilebilir.

Kronik böbrek yetersizliği gelişen nefropatili hastalarda esas sorun sodyum ve su retansiyonu olup hiperpotasemi ve hipertansiyon kontrolü amaçlı tiyazid diüretikler verilebilir. Eğer tiyazid diüretikleri etkisiz kalırsa furosemid eklenebilir.

eGFR 45-60 ml/dk/1,73 m² arasında ise yıllık pth, elektrolitler ve hemogram kontrolü ve kemik mineral dansitesine bakılmalıdır.

eGFR 30-44 ml/ dk/1,73 m² arasında ise tetkikler 3-6 ayda bir istenmelidir.

Son dönem böbrek yetersizliği olan genç ve orta yaşlı hastalara renal transplantasyon şeklinde, ileri yaştaki hastalara hemodiyaliz veya periton diyalizi şeklinde renal replasman tedavisi yapılmalıdır.

Nefroloğa sevk durumu için hastalarda;

Böbrek fonksiyonlarının progresif kötüleşmesi,

eGFR 30/ dk/1, 73 m² nin altına düşmesi,

İdrar albümin/kreatinin oranının 300 mg/g'ün üzerinde olması,

Kontrolsüz hipertansiyon,

ACE-inh veya ARB nin hiperpotasemi yapması veya serum kreatinin düzeyinin %30 artması (TEMD 2019)

2.8.2.3. Diyabetik Nöropati

Vücudun herhangi bir sistemini tutabilmekle birlikte ayak amputasyonlarının en önemli nedenidir. Alt ekstremiteleri tutan distal simetrik polinöropati, enfeksiyonlar, iskemilerin en önemli nedenlerinden biridir.

Diyabetik Periferik Nöropati(DPN), diyabetes mellitus hastalarında diğer nedenler dışlandıktan sonra periferik sinir disfonksiyonunun semptom ve/veya bulgularının olması olarak tanımlanmıştır (50). Sonuç olarak diyabetik nöropati dışlama tanısıdır.

ADA'nın 2005 yılında yayınladığı bir derlemede diyabetes mellituslu hastaların en az %20'sinin nöropatiden etkilendiği bildirilmiştir (51). Ülkemizde Erbaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1113 hasta incelenmiş, sonuçta %40 hastada klinik olarak, %60 hastada ise sinir ileti çalışmaları ile diyabetik nöropati tanısı konulmuştur (52).

2015 yılında Dan Ziegler ve Nikolaos Papanas tarafından diyabetik nöropati ile ilgili risk faktörlerine yönelik yapılan literatür taramasının sonuçlarına göre diyabet süresi, hiperglisemi yaş, boy, hipertansiyon, dislipidemi, glisemik dalgalanma, sigara, obezite, insülin direnci, alkol kullanımı, oksidatif strese artış gibi durumlar risk faktörü olarak işaret edilmiştir. Ayrıca diyabetin diğer makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarının da risk faktörlerinin bazılarını paylaştığı ve DPN'nin diğer mikrovasküler komplikasyonlar ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır (53).

ADA tarafından 2017 yılında yayınlanan bir derlemede diyabetik nöropati 3 ana başlıkta toplanmıştı (54).

Tablo 11. Diyabetik Nöropati Sınıflaması

Diffüz Nöropati	Mononöropati (Mononöritis multipleks)	Radikülopati veya Poliradikülopati
1. Distal Simetrik Polinöropati	1. İzole Kraniyal veya Periperal Sinir Tutulumu	1. Radikülopleksus Nöropati
2. Otonomik Nöropati	2. Mononöritis Multipleks	2. Torasik Radikülopati

Distal Simetrik Polinöropati(DSPN): Diyabetik nöropatinin en sık görülen şeklidir. Küçük lif nöropati, büyük lif nöropati, karışık lif nöropati gibi çeşitleri olup bu çeşitlere özel testler mevcuttur. Yanma, uyuşma, karıncalanma, ağrı, his kaybı gibi semptomlarla ortaya çıkar. Semptomların gece kötüleşmesi tipiktir. Hastalar ağrılı uyaranlara abartılı yanıtta şikayetçi olabilirler (hiperaljezi). Genelde alt ekstremiteler etkilenir. Isı duyusunun kaybı, pozisyon, ağrı ve basınç duyusunun kaybına bağlı olarak hastalar travmalara karşı savunmasız kalabilirler. Hastaların yarısı asemptomatik olabilir ve ilk bulgu olarak ayak ülseri ile başvurabilirler (54, 51). DSPN ayak ülserlerinin gelişimi yanında Charcot Nöroartropatisi gelişimi için de risk faktörüdür ki ayak deformitelerinin de ülser oluşumuyla ilişkisi gösterilmiştir. (55)ADA önerilerine göre 5 yılını doldurmuş Tip 1 DM hastaları ve tanı anından itibaren Tip 2 DM hastaları yıllık olarak nöropati açısından incelenmelidirler. Ayrıca prediyabetik hastaların da taranması önerilmektedir. Hastalara ısı duyusunun kontrolü, pinprick testi, 128 Hz diafozon ile vibrasyon duyu incelemesi yapılmalıdır. Yıllık olarak 10-g monofilament testi ile ülser ve amputasyon riski hesaplanmalıdır (54).

Otonomik Nöropati: Otonom nöropatiler kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, ürogenital sistemi etkileyebildiği gibi sudamotor disfonksiyon, hipoglisemiye duyarsızlık ve anormal pupiller disfonksiyon şeklinde ortaya çıkabilir (54).

Tablo 12. Distal Simetrik Polinöropati Tipleri, Özellikleri Ve Muayene Yöntemleri

DSPN TİPİ	SEMPTOMLAR	TESTLER
İnce Lif Nöropati	Yanma, batma, ağrı, elektriklenme	Pinprick test Isı duyu muayenesi
Kalın Lif Nöropati	Uyuşma, karıncalanma, his kaybı, denge kaybı	Vibrasyon muayenesi (128 hz diafazon) 10-g monofilament Ayak Bileği refleksleri

Kardiyak otonom nöropati şüphesiz en ölümcül sonuçlara neden olan diyabetik nöropati tipidir. Kardiyak otonom nöropatinin yaş ve diyabet süresi ile görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Hatta hastaların %50' sinden fazlasının etkilendiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Tip 1 DM hastalarında otonomik semptomlara daha sık rastlanır (56, 57). İstirahat taşikardisi, azalmış egzersiz toleransı, ortostatik hipotansiyon, QT uzaması, ani ölüm şeklinde prezente olabilir. Sessiz iskemi, kardiyovasküler hastalık ve kardiyomiyopati gelişimi ile ilişkilidir(58). Ayrıca Koçağra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada otonom nöropati hastalarında AF sıklığının arttığı izlenmiştir (59). Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümü de otonom nöropatiden etkilenebilir. Gastroparezi bulantı, şişkinlik, kusma, yanma gibi nonspesifik dispeptik belirtilerle kendi gösterebilir. Kilo kaybı ve iştah azalması ile ilişkili olabilir (54). Bunun yanında hipoglisemi ve hiperglisemi ile gastrik boşalmadaki gecikme arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Glisemik kontrolü sağlanamayan hastalarda göz önünde bulundurulması gereken önemli bir komplikasyondur (60, 61).

Otonom nöropati genitoüriner sisteme de hasarlar verebilir. Seksüel bozukluklar ve mesane bozuklukları görülebilir. Erektile disfonksiyon, ağrılı koitus, libido kaybı, idrar inkontinansı, idrar çıkarımında zorlanma bunların başlıcalarıdır (54).

Kouidrat ve arkadaşlarının 145 çalışmayı incelediği bir meta-analizde diyabetli erkeklerde erektile disfonksiyon prevalansı %57 bulunmuştur (62). Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC) Tip 1 DM kohortunda 7 yıllık takip sonrası en az haftada 1 kez olan üriner inkontinans insidansı %15 olarak not edilmiştir. Bu hastaların HbA1c

seviyeleri ve Beden Kitle İndeksleri(BKİ) de üriner inkontinans gelişmeyen gruba göre daha yüksek saptanmıştır (63).

Diyabetik hastalarda gelişen sudamotor disfonksiyon hastalarda anhidrozis, kuru deri ve sıcak intoleransı olarak klinisyenlerin karşısına çıkmaktadır. Günümüzde klinik pratikte rutin olarak değerlendirilmesi önerilmemektedir(54). Yine de neuropad test adındaki indikatör test (kompleks anhidroz kobalt-II-klorid atomlarının su varlığında renk değiştirmesi prensibiyle çalışmaktadır) ve Sudoscan isimli elektrokimyasal testle ilgili çalışmalar mevcuttur(64, 65). **Mononöropatiler:** DM, ulnar, radial, median sinirlerde tuzak nöropati ve kraniyal sinir tutulumları ile de ilişkilidir. Muhtemelen hiperglisemi ilişkili direkt nöronal hasar ve endonöral iskemi patofizyolojide rol oynamaktadır.

Diyabetik Nöropati Patofizyolojisi:

Diyabetik nöropatinin patofizyolojisi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Şu an için hiperglisemi, polyol yolunun aktivasyonu, ileri glikozilasyon ürünlerinin artışı, heksozamin ve protein kinaz C yolağının aktivasyonu, oksidatif stres, nitrik oksid düzeylerinde azalma ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir(66).

Artmış hiperglisemi glikoz ve diğer karbonhidrat türevlerinin, protein, nükleotid ve lipidlerle non-enzimatik olarak birleşmesine neden olur. Bu olay glikozilasyon olarak tanımlanırken, reaksiyonda oksijen moleküllerinin yer almasına da gliko-oksidasyon denir. Glikozilasyona uğrayan ürünlerin bir kısmı hücrenin yaşamsal döngülerinde faaliyet gösteren işlevsel ve yapısal proteinlerdir. Glikozilasyon bu moleküllerin fonksiyonlarını bozmaktadır. Ek olarak hücre dışındaki Glikozilasyon Son Ürünleri (AGEs), RAGE olarak adlandırılan reseptörlerine bağlanarak NADPH oksidaz uyarımına sebep olur. NADPH oksidazın net etkisi oksidatif stres artışıdır. AGEs Nuclear Factor Kappa Beta (NF Kappa Beta) üzerinden inflamasyon yanıtının uyarımına neden olur. Sonuç olarak bozulmuş nöronal mikroçevre, vasküler hasar, bozulmuş tamir mekanizmaları nöropati gelişimine neden olur. Ayrıca AGEs kollajen ile yakın ilişkisi ve kollajen yıkımını engellemesi diğer mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte nöropati patogenezinde de rol oynamaktadır (66, 67, 68).

Kronik hiperglisemi ile beraber nöronlardaki glikolitik yollar doygunluğa ulaşır ve fazla glikoz polyol yolağında aldoz redüktaz tarafındansorbitole indirgenir. Sorbitolün

direkt hasarının yanında, hücre içindeki NADPH miktarını azaltarak oksidatif stressi arttırması, patogeneizde önemli mekanizmalardan biridir (66, 69).

Hücre içinde artan glikozun yönlendirildiği yollardan biri de heksozamin yolağıdır. Artan glikoz frutoz-6-fosfat üzerinden Üridin Difosfat-N-Asetil Glikozamine (UDPGlcNAc) dönüşür. Bu da artmış TGF β gen ekspresyonuna ve hücre içi inflamasyonda artışa sebep olur. Ayrıca Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1(PAI 1) düzeylerininde yükselme ile de ilişkilidir(66, 70).

Fazla glikozun bir kısmı da diaçilgliserole dönüştürülür. Diaçilgliserol vasküler dokularda protein kinaz C yi aktive eder. İntraselüler olarak TGF beta, NF kappa beta, PAI 1 gibi moleküllerin ekspresyonunda artış izlenir. Vasküler etkilenme nöronal dokuya vazokonstriksiyon sonucu gelişen hipoksi olarak yansır (66, 71, 72). Buna rağmen streptozosinle indüklenen diyabetik ratlarda, nöronal dokuda diaçilgliserol seviyelerinin azaldığı izlenmiştir (73).

Glikolitik yollara düşen fazla yük ROS ve Reaktif Nitrojen Ürünlerinin(RNS) açığa çıkmasını sağlar. ROS ve RNS molekülleri mitokondriyal hasara ve apoptozise yol açabilir. Ayrıca Poli ADP Riboz Polimeraz(PARP) yolunu aktifleyebilir ki bu yolak gen transkripsiyon ve ekspresyonun korunmasında önemlidir (66). PARP yolağı da terapötik hedeflerden biri olarak araştırılmıştır (74).

Superoksit anyonu hiperglisemide ortaya çıkan ROS moleküllerinden biridir ve Nitrik Oksit(NO) ile reaksiyona girerek Peroksinitrit oluşturur. Peroksinitrit güçlü oksidan bir moleküldür. Ek olarak azalan NO'nin vasküler mikroçevredeki vazodilatasyon, trombozun engellenmesi gibi yararlı etkileri kaybolur. Bu aslında oksidatif stres ve inflamasyon oluşturan diğer mekanizmaların son basamağı olarak da düşünülebilir(75).

Özetle AGE üretimi ve polyol yolunun uyarılması hücrenin redoks potansiyelini azaltarak ve ROS üretimini sağlayarak nöronal hasarı uyarırken, heksozamin, protein kinaz c ve PARP yolları üzerinden inflamasyonu uyararak nöronal hasara sebebiyet vermektedir(66).

Diyabetik Nöropati Tarama Testleri: ADA'nın 2017 de yayınladığı derlemesine göre nöropati tarama testleri hasta öyküsü, ince liflerin değerlendirilmesi için ısı duyu testi

veya pin prick testini ve kalın liflerin değeriendirilmesi için 128 hz diafazon ile vibrasyon duyusu, 10 g monofilamentle dokunma duyusu, derin tendon refleksi muayenelerini içermelidir(54).

2.8.3. Diyabetes Mellitus Ve Kulak Burun Boğaz

Diyabetes mellitus baş boyun bölgesinde de ciddi hasarlara neden olabilir. Bu hasarlar diyabet nedeniyle oluşan immünsüpresyondan dolayı kolaylaşan enfeksiyonlar kaynaklı olabileceği gibi aynı zamanda diyabete bağlı anjionöropati de bir etkidir.

Nöropati ve anjiopati nedeniyle işitme ve denge fonksiyonlarının kaybı en sık gözlenen tablolardır (76, 77).

Diyabete bağlı işitme kayıpları tüm yaş gruplarında görüleceği gibi progresiftir. Bundan dolayı işitme kayıplarının takip önemi büyüktür.

Diyabetik enfeksiyonlar baş boyun bölgesinde en spesifik olanı sinonazal mukormikozis, malign otitis eksternadır. Erken tanı ve tedavi edilmediğinde fatal sonuçlanabilir.

2.8.3.1. İlerleyici İşitme Kaybı

Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitusun işitme kaybına neden olabileceği çalışmalarla gösterilmiştir (77, 78, 79). Hastaların yaşı, hastalığın süresi işitme kaybıyla orantılı bulunmuştur (79, 80).

Etki mekanizması ile net olmamakla birlikte düşünülen patolojiler mevcuttur.

1. Koklear kapiller membranın da kalınlaşma
2. Dış ve iç titreşim tüylü hücrelerde kayıp
3. Spiral ganglion hücrelerinde atrofi olarak belirtmiştir (77, 78).
4. Zamanla gelişen nöropati , vasküler tromboz ve arterioller spazm işitme duyusundaki kayba neden olabilir (76, 77, 78, 81).

Klinik gözlemlerce DM ye bağılı işitme kaybının yüksek frekansları tutan orta derecede sensörinöral işitme kaybı olduğı ve her iki kulağı birden etkileyerek ilerleyici kayba neden olduğı saptanmıştır (77, 78, 80).

2.8.3.2. Ani İşitme Kaybı

Üç gün içinde ardışık üç frekansta 30 dB ve üzeri işitme kaybı olan acil durumdur. Etiyolojisinde tam aydınlatamamakla birlikte diyabetteki nöropatinin sensörinöral işitme kaybına neden olduğıve koklear mikroanjiopatik değışiklikler olduğı düşünölmektedir. Diyabetin işitsel beyin sapı eşik değeriini yükselttiğı görölmüş (80).

2.8.3.3. Vertigo

Vestiböler anormalliklere diyabetik nöropati ve anjiopatiye bağılı komplikasyonların yol açtığı aynı zamanda kan şekeri regölasyonundaki bozuklukların da vertigoya neden olduğı düşünölmektedir (82, 83).

Diyabetli hastalarda daha çok subklinik vertigo şeklinde durum görölmektedir (dengesizlik-sersemlik hissi) (82, 84).

2.8.3.4. Tinnitus

Diyabetes mellitusla ilişkili tinnitus türü subjektif tinnitustur. Etiyolojisi net olmamakla birlikte diyabetin yaptığı hasarın kohleada bulunan bazal membran, stria vaskölarizve endolenfatik keseyi besleyen mikrovasköler sistemdeki anjiopatik dejenerasyona bağılı geliştiğı düşünölmektedir. (78, 85)aynı zamanda periferik ve merkezi sinir sistemindeki değışikliklerde sorumlu tutulmaktadır.

2.8.4. Diyabet Ve İşitme -Tinnutus Değerlendirilmesi

Aladağ ve arkadaşları 2008 yılında yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE)ve işitsel beyin sapı yanıtları(ABR) araştırılmış ve diyabetsiz hastalarla karşılaştırma yapılmış. Sonuçta tip 2 diyabetes mellitus koklear ve retrokoklear seviyede işitsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı, mikroanjiyopatisi, nöropatisi ve hastalığın metabolik kontrol derecesinin bozulmada etkili olduğı ancak hastalık süresinin etkili olmadığı gözlenmiş (86).

Bener ve arkadaşları 2018 yılında tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda retinopati ve d vitamini ile işitme kaybının korelasyonunu araştırmışlardır. Bu üç parametre birbirleri arasında yüksek birliktelik saptanmıştır (87).

Basut ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışmada tinnitus ve hiperinsülinemi ile değerlendirilmesinde hiperinsülinemili hastalarda tinnitusun daha fazla olduğu, regülasyon ile hastaların tinnitus skorlarının gerilediği saptanmış (88).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız prospektif, kesitsel, tanımlayıcı, gözlemsel çalışma olarak tasarlanmıştır. 27. 02. 2020 –18. 03. 2020 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Endokrinoloji polikliniği;İç hastalıkları polikliniği; Diyabet ve Obezite Polikliniğine başvuran Tip 2 DM hastaları arasından seçilmiştir. Hastalar HbA1c düzeyine göre 2'ye ayrılarak değerlendirilmiştir. HbA1c düzeyleri 9 ve üzerinde olanlar kötü regüle olan hasta grubu, HbA1c 8 ve altındaki hastalar ise iyi regüle olan hasta grubu olarak belirlenmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1)18 yaşından büyük
- 2)60 yaşından küçük
- 3)Daha önce işitme ile ilgili herhangi bir operasyon geçirmemiş olması
- 4)Serebrovasküler hastalık geçirmemiş olması
- 5)Ototoksik ilaç kullanmaması
- 6)Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- 1)60 yaş üzeri hastalar;
- 2)18 yaşından küçük hastalar;
- 3)Tip 1 diyabetes mellituslu hastalar;
- 4)Serebrovasküler hastalık geçirmiş olmak;
- 5)Ototoksik ilaç kullanmış olmak;
- 6)Daha önceden bilinen işitme probleminin olması;
- 7)Gestasyonel diyabetes mellituslu hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

3.4. Veri Toplama Ve Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların rutin poliklinik başvuruları sırasında hastanın yaşı, diyabet süresi, ek hastalıkları, kullanılan ilaçlar, diyabetik nöropati, nefropati, retinopati varlığı sorgulanarak not edildi. Sonrasında hastalara Türkiye şartlarına çalışmalarla standardize edilmiş olan Tinnitus Handicap Index kullanılarak hastaların tinnitus skorlamaları yapıldı (89).

Çınlama (Tinnitus Handicap indeksi) Anketi

Açıklama: Bu ölçeğin amacı çınlamanızın sizde meydana getirdiği problemleri açıklığa kavuşturmaktır. Her soru için evet, bazen veya hayır'ı daire içine alınız.

1-Çınlamanız nedeniyle dikkatinizi toplamada güçlük çekiyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

2-Çınlama sesinin yüksekliği nedeniyle insanları duymada güçlük çekiyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

3-Çınlamanız sizi sinirlendiriyor mu?

Evet Bazen Hayır

4-Çınlamanız kafanızın karışması hissi uyandırıyor mu?

Evet Bazen Hayır

5-Çınlama nedeniyle umutsuzluk hissediyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

6-Çınlamanızdan büyük oranda şikayetçi misiniz?

Evet Bazen Hayır

7-Çınlamanız nedeniyle gece uykuya dalmakta güçlük çekiyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

8-Çınlamanızdan kurtulamayacağınız hissine kapılıyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

9-Çınlamanız sosyal aktivitelerden keyif almanızı engelliyor mu?

Evet Bazen Hayır

10- Çınlamanız nedeniyle kendinizi engellenmiş hissediyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

11- Çınlamanız nedeniyle felaket bir hastalığa yakalanmış hissine kapılıyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

12-Çınlamanız hayattan zevk almanızı güçleştiriyor mu?

Evet Bazen Hayır

13-Çınlamanız işinizle veya evinizle ilgili sorumluluklarınızı yerine getirmenizi engelliyor mu?

Evet Bazen Hayır

14-Çınlamanız nedeniyle kendinizi sıklıkla alıngan bulduğunuz oluyor mu?

Evet Bazen Hayır

15-Çınlamanız nedeniyle sizin için okumak güç oluyor mu?

Evet Bazen Hayır

16-Çınlamanız sizi üzüyor mu?

Evet Bazen Hayır

17-Çınlama probleminizin, ailenizdeki bireylerle ve arkadaşlarınızla olan ilişkilerinizde baskıya yol açtığını hissediyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

18-Dikkatinizi çınlamadan uzaklaştırmayı ve diğer şeylere odaklamayı güç buluyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

19-Çınlamanız üzerinde hiç bir kontrolünüzün olmadığını hissediyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

20-Çınlamanız nedeniyle sık sık kendinizi yorgun hissediyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

21-Çınlamanız nedeniyle kendinizi çökkün hissediyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

22-Çınlamanız sizi sinirli hissettiriyor mu?

Evet Bazen Hayır

23-Çınlamamızla artık başa çıkamadığınızı düşünüyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

24-Çınlamanız sıkıntılıyken daha kötü oluyor mu?

Evet Bazen Hayır

25-Çınlamanız sizde güvensizlik hissi uyandırıyor mu?

Evet Bazen Hayır

Puanlama:

4 0 2

EVET HAYIR BAZEN

1. derece 0-16 Zayıf (Sadece sessiz ortamda duyulur)

2. derece 18-36 Orta (Çevredeki gürültü ile kolayca maskelenebilir ve aktivite ile kolayca unutulabilir)
3. derece 38-56 Ilımlı (Arkadan gelen gürültüde fark edilmesine rağmen günlük aktiviteler halen yapılabilir)
4. derece 58-76 Şiddetli (Hemen hemen her zaman duyulur, uykuyu böler ve günlük aktivitelere engel olabilir)
5. derece 78-100 Felaket (Her zaman duyulur, uykuyu böler ve günlük aktivitelerde güçlük yaratır)

Şeklinde skorlaması yapıldı.

Hastaların rutin diyabet değerlendirmesi kapsamında polikliniğimizde rutin başvurusunda bakılan HbA1c, Açlık Kan Glikozu, Kan Üre Nitrojeni(BUN), Kreatinin, AST (Aspartat Transaminaz), ALT (Alanin Transaminaz), LDL, HDL (High Density Lipoprotein), Trigliserid, Total Kolestrol ve Non-HDL Kolesterol düzeyleri ile ek olarak Ürik Asit, Vitamin D, Folik asit, Vitamin b12 düzeyleri, Demir, Demir Bağlama Düzeyleri, Hemogram, Tam İdrar Tahlili, Spot İdrarda protein/kreatinin oranı, TSH, sT3, sT4, Parathormon, sodyum, potasyum düzeyleri hastane bilgi sisteminden tarandı. Tüm bunlar yapılırken hastalardan yazılı gönüllülük onamları alınmıştır.

3.5. İşitme Testi

Hastalara Kayseri Şehir Hastanesinde Kulak Burun Boğaz Polikliniğinde otoskopik muayeneleri yapıldıktan sonra muayenesi normal olan hastalar yüksek frekanslı işitme testine tabi tutuldu. Hastaların her iki kulaklarına 16 kHz'e kadar yüksek frekanslı işitme testi yapıldı. Hastaların normal işitme sınırlarında , 8kHz'e kadar ve 8 kHz'den daha fazla frekanslarda işitme kayıpları şeklinde gruplandırıldı.

3.6. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunuldu. HbA1c değerinin 9 ve üzeri

olmasına etki eden bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesinde ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (minimum – maksimum) şeklinde verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasındaki-kare testi kullanıldı. Kategorik veriler frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

Tablo 13’de bazı değerler ortalama bazıları ise ortanca olarak verildi. Bunun nedeni verilerin normal dağılıma uyup uymamasıdır. Veriler normal dağıldı ise ortalama, dağılmadıysa ortanca olarak sunuldu

Tablo 13. HbA1c Gruplarına Göre Karşılaştırmalar

	HbA1c		Toplam (n=59)	p
	<8 (n=15)	≥9 (n=44)		
Yaş*	51, 6 ± 6, 5	51, 1 ± 7, 7	51, 2 ± 7, 3	0, 818
Akş*	126, 1 ± 26	250 ± 124, 2	218, 5 ± 120, 6	<0, 001
Bun*	14, 6 ± 3, 9	12 ± 3, 2	12, 6 ± 3, 5	0, 012
Cr**	0, 7 (0, 5 - 1, 1)	0, 7 (0, 4 - 1, 2)	0, 7 (0, 4 - 1, 2)	0, 506
Kol*	172, 9 ± 34, 4	191, 6 ± 36, 7	186, 8 ± 36, 8	0, 089
Ldl*	95, 5 ± 32, 1	102, 9 ± 31, 8	101 ± 31, 7	0, 440
Trig**	169 (63 - 272)	197 (49 - 1192)	186 (49 - 1192)	0, 117
Hdl**	43 (37 - 69)	39, 5 (22 - 94)	40 (22 - 94)	0, 188
Demir*	59, 9 ± 26, 9	75, 5 ± 37, 7	71, 5 ± 35, 8	0, 146
Demir Bk*	304, 8 ± 77, 5	269, 2 ± 82, 8	278, 2 ± 82, 3	0, 149
Folat*	9, 7 ± 4, 5	11, 6 ± 3, 7	11, 1 ± 4	0, 120
B12*	394, 6 ± 441, 7	393, 6 ± 158, 7	393, 9 ± 256, 4	0, 990
Pth**	42 (31 - 103)	40 (16 - 214)	40 (16 - 214)	0, 469
S. İ. Cr*	98, 9 ± 56, 1	99, 3 ± 57, 4	99, 2 ± 56, 6	0, 983
Sima**	9, 6 (4 - 196)	10, 5 (0, 9 - 250)	10 (0, 9 - 250)	0, 917
Ma/Cr**	102 (8 - 558)	111, 5 (55 - 2385)	109 (8 - 2385)	0, 379
Vitamin D**	19, 4 (10, 2 - 99)	19 (10, 4 - 99)	19, 2 (10, 2 - 99)	0, 029
Diyabet Süresi**	8 (1 - 24)	10 (1 - 30)	10 (1 - 30)	0, 732
Tinnitus handicap index**	0 (0 - 26)	0 (0 - 100)	0 (0 - 100)	0, 089
TSH**	1, 8 (1, 1 - 3, 7)	1, 6 (0, 2 - 13, 6)	1, 6 (0, 2 - 13, 6)	0, 204
T4*	12, 94 ± 1, 4	13, 15 ± 1, 8	13, 09 ± 1, 7	0, 686
T3**	3, 1 (2, 5 - 3, 5)	3, 1 (1, 2 - 4, 1)	3, 1 (1, 2 - 4, 1)	0, 655

*ortalama ± s. sapma, **ortanca (min-mak)

Akş ortalama değeri HbA1c gruplarına göre farklılık göstermektedir ($p<0,001$). HbA1c <8 grubunda Akş ortalama değeri 126, 1 iken, HbA1c ≥ 9 grubunda 250 olarak elde edilmiştir.

BUN ortalama değeri HbA1c gruplarına göre farklılık göstermektedir ($p=0,012$). HbA1c <8 grubunda BUN ortalama değeri 14, 6 iken, HbA1c ≥ 9 grubunda 12 olarak elde edilmiştir.

Vitamin D ortanca değeri HbA1c gruplarına göre farklılık göstermektedir ($p=0,029$). HbA1c <8 grubunda vitamin D ortanca değeri 19, 4 iken, HbA1c ≥ 9 grubunda 19 olarak elde edilmiştir.

Diğer değişkenler HbA1c gruplarına göre farklılık göstermemektedir ($p>0,050$).

Tablo 14. HbA1c Gruplarına Göre Karşılaştırmaların Devamı

		HbA1c		Toplam (n=59)	p*
		<8 (n=15)	≥ 9 (n=44)		
Cinsiyet					
	Erkek	5 (20)	20 (80)	25 (42, 4)	0,605
	Kadın	10 (29, 4)	24 (70, 6)	34 (57, 6)	
Diyabetik Nefropati					
	Yok	12 (80)	29 (65, 9)	41 (69, 5)	0,306
	Var	3 (20)	15 (34, 1)	18 (30, 5)	
Diyabetik Retinopati					
	Yok	9 (60)	26 (59, 1)	35 (59, 3)	1,000
	Var	6 (40)	18 (40, 9)	24 (40, 7)	
Diyabetik Nöropati					
	Yok	13 (86, 7)	30 (68, 2)	43 (72, 9)	0,164
	Var	2 (13, 3)	14 (31, 8)	16 (27, 1)	
Ek hastalık					
	Yok	4 (26, 7)	17 (38, 6)	21 (35, 6)	0,600
	Var	11 (73, 3)	27 (61, 4)	38 (64, 4)	
İşitme testi					
	Normal sınırlarda işitme	8 (53, 3)	21 (47, 7)	29 (49, 2)	0,872
	8000 Hz'in altında işitme kaybı	5 (33, 3)	18 (40, 9)	23 (39)	
	8000 Hz'in üzerinde işitme kaybı	2 (13, 3)	5 (11, 4)	7 (11, 9)	

*Ki-kare testi, n(%)

HbA1c grupları ile cinsiyet, Diyabetik Nefropati varlığı, Diyabetik Retinopati varlığı, Diyabetik Nöropati varlığı, ek hastalık varlığı, işitme testi sonuçları arasında anlamlı bir bağlantı elde edilememiştir ($p>0,050$).

Tablo 15. HbA1c Grupları İçerisinde Cinsiyete Göre Karşılaştırmalar

	<8 (n=15)			≥9 (n=44)		
	Erkek (n=5)	Kadın (n=10)	p	Erkek (n=20)	Kadın (n=24)	p
Yaş*	52, 8 ± 8, 0	51, 0 ± 5, 9	0, 629	50 (26 - 60)	54 (35 - 60)	0, 457
Akş*	129, 8 ± 32, 4	124, 3 ± 23, 9	0, 714	241 (76 - 699)	234 (87 - 390)	0, 878
Bun*	15, 2 ± 2, 6	14, 3 ± 4, 5	0, 632	13 ± 3, 7	11, 1 ± 2, 5	0, 062
Cr*	0, 9 ± 0, 2	0, 6 ± 0, 1	<0, 001	0, 8 ± 0, 2	0, 6 ± 0, 2	0, 006
Kol*	162, 2 ± 44, 5	178, 2 ± 29, 4	0, 416	185, 5 (140 - 283)	190 (125 - 273)	0, 195
Ldl*	84, 4 ± 46, 3	101 ± 23, 5	0, 484	100, 1 ± 35, 6	105, 2 ± 28, 8	0, 598
Trig*	153, 2 ± 80, 4	166, 2 ± 55, 9	0, 719	174, 5 (81 - 1192)	222 (49 - 1065)	0, 239
Hdl**	43 (39 - 69)	41 (37 - 61)	0, 354	39, 5 (22 - 94)	39, 5 (22 - 70)	0, 321
Pth**	42 (40 - 103)	42 (31 - 60)	0, 711	41, 5 (20 - 73)	40 (16 - 214)	0, 804
S. İ. Cr**	108 (8 - 163)	80, 5 (53 - 211)	0, 806	118, 5 ± 68, 1	83, 3 ± 41, 8	0, 053
Sima**	12 (6 - 196)	9, 3 (4 - 61)	0, 269	11, 5 (0, 9 - 47)	9, 5 (2 - 250)	0, 823
Ma/Cr*	170, 6 ± 224, 5	138, 3 ± 94, 2	0, 695	75, 5 (55 - 438)	126 (59, 1 - 2385)	0, 016
Vit D**	18 (10, 2 - 21)	31, 2 (10, 4 - 99)	0, 138	26 (10, 4 - 99)	19 (13, 9 - 99)	0, 111
Diyabet						
Süresi*	10, 2 ± 3, 5	8, 4 ± 8, 1	0, 647	10 (1 - 20)	11 (1 - 30)	0, 065
THI**	0 (0 - 6)	0 (0 - 26)	0, 679	0 (0 - 74)	0 (0 - 100)	0, 486
TSH*	1, 94 ± 0, 63	1, 96 ± 0, 81	0, 959	1, 2 (0, 2 - 5, 6)	1, 8 (0, 6 - 13, 6)	0, 035
T4*	12, 4 ± 1, 2	13, 2 ± 1, 5	0, 347	13, 1 ± 1, 7	13, 2 ± 1, 9	0, 771
T3**	3, 2 (2, 9 - 3, 2)	3, 1 (2, 5 - 3, 5)	0, 350	3, 2 (1, 2 - 4, 1)	3 (2, 3 - 3, 5)	0, 010

*ortalama ± s. sapma, **ortanca (min-mak), THI: Tinnitus handicap index

HbA1c <8 grubunda;

Cr ortalama değeri cinsiyete göre farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Erkeklerde Cr ortalama değeri 0, 9 iken, kadınlarda 0, 6 olarak elde edilmiştir.

HbA1c >9 grubunda;

Cr ortalama değeri cinsiyete göre farklılık göstermektedir ($p=0,006$). Erkeklerde Cr ortalama değeri 0, 8 iken, kadınlarda 0, 6 olarak elde edilmiştir.

Ma/Cr ortanca değeri cinsiyete göre farklılık göstermektedir (p=0, 016).

Erkeklerde Ma/Cr ortanca değeri 75, 5 iken, kadınlarda 126 olarak elde edilmiştir.

TSH ortanca değeri cinsiyete göre farklılık göstermektedir (p=0, 035). Erkeklerde TSH ortanca değeri 1, 2 iken, kadınlarda 1, 8 olarak elde edilmiştir. T3 ortanca değeri cinsiyete göre farklılık göstermektedir (p=0, 010). Erkeklerde T3 ortanca değeri 3, 2 iken, kadınlarda 3 olarak elde edilmiştir. Diğer değişkenler cinsiyete göre farklılık göstermemektedir (p>0, 050)

Tablo 16. LDL'ye Göre İşitme Testini Karşılaştırma

	LDL		P
	<130	≥130	
İşitme testi			
Normal sınırlarda işitme	25 (52, 1)	4 (36, 4)	
8000 Hz'in altı işitme kaybı	18 (37, 5)	5 (45, 5)	0, 592*
8000 Hz'in üzeri işitme kaybı	5 (10, 4)	2 (18, 2)	
THI, ortanca (min-mak)	0 (0 - 82)	0 (0 - 100)	0, 098**

*Ki-kare testi, n(%), **Mann Whitney U testi, ortanca (min-mak)

İşitme testi sonuçları ve LDL grupları arasında anlamlı bir bağlantı elde edilememiştir (p=0, 592). THI ortanca değeri LDL gruplarına göre farklılık göstermemektedir (p=0, 098).

Tablo 17. Trigliserid Düzeylerine Göre İşitme Testini Karşılaştırma

	Trigliserid		P
	<150	≥150	
İşitme testi			
Normal sınırlarda işitme	8 (40)	21 (53, 8)	
8000 Hz'in altı işitme kaybı	9 (45)	14 (35, 9)	0, 592
8000 Hz'in üzeri işitme kaybı	3 (15)	4 (10, 3)	
THI, ortanca (min-mak)	0 (0 - 82)	0 (0 - 100)	0, 367

*Ki-kare testi, n(%), **Mann Whitney U testi, ortanca (min-mak)

İşitme testi sonuçları ve Trig grupları arasında anlamlı bir bağlantı elde edilememiştir (p=0, 592). THI ortanca değeri Trig gruplarına göre farklılık göstermemektedir (p=0, 367).

Tablo 18. Açlık Kan Şekerlerine Göre İşitme Testini Karşılaştırma

	AKŞ		p
	<250	≥250	
İşitme testi			
Normal sınırlarda işitme	20 (52, 6)	9 (42, 9)	
8000 Hz'in altı işitme kaybı	13 (34, 2)	10 (47, 6)	0, 595
8000 Hz'in üzeri işitme kaybı	5 (13, 2)	2 (9, 5)	
THI(Tinnitus handicap index), ortanca (min-mak)	0 (0 - 100)	0 (0 - 90)	0, 766

*Ki-kare testi, n(%), **Mann Whitney U testi, ortanca (min-mak)

İşitme testi sonuçları ve AKŞ grupları arasında anlamlı bir bağlantı elde edilememiştir (p=0, 595). THI (Tinnitus handicap index) ortanca değeri AKŞ gruplarına göre farklılık göstermemektedir (p=0, 766).

Tablo 19. HbA1c Sınıflamasına Etki Eden Bağımsız Risk Faktörleri

	OR (%95CI)	p
Yaş	0, 99 (0, 912 - 1, 075)	0, 815
Cinsiyet	0, 6 (0, 176 - 2, 046)	0, 414
Akş	1, 029 (1, 009 - 1, 048)	0, 003
Bun	0, 803 (0, 67 - 0, 962)	0, 018
Cr	0, 331 (0, 013 - 8, 249)	0, 501
Kol	1, 016 (0, 997 - 1, 035)	0, 095
LDL	1, 008 (0, 989 - 1, 027)	0, 434
Trig	1, 006 (0, 999 - 1, 014)	0, 110
HDL	0, 977 (0, 932 - 1, 023)	0, 323
Pth	1, 002 (0, 982 - 1, 022)	0, 872
S. İ. Cr	1 (0, 99 - 1, 011)	0, 983
Sima	0, 997 (0, 985 - 1, 008)	0, 577
Ma/Cr	1, 001 (0, 998 - 1, 005)	0, 367
Vitamin D	1, 017 (1, 001 - 1, 033)	0, 038
Diyabetik Nefropati	2, 069 (0, 505 - 8, 478)	0, 312
Diyabetik Retinopati	1, 038 (0, 314 - 3, 431)	0, 951
Diyabetik Nöropati	3, 033 (0, 601 - 15, 301)	0, 179
Ek hastalık	0, 578 (0, 158 - 2, 109)	0, 406
Diyabet Süresi	1, 014 (0, 93 - 1, 106)	0, 749
Tinnitus handicap index	1, 048 (0, 982 - 1, 119)	0, 156
İşitme testi	1, 081 (0, 457 - 2, 559)	0, 859
TSH	1, 032 (0, 736 - 1, 447)	0, 856
sT ₄	1, 077 (0, 758 - 1, 529)	0, 680
sT ₃	1, 016 (0, 258 - 3, 992)	0, 982

AKŞ değerindeki artış HbA1c değerinin 9 ve üzerinde olma riskini 1, 029 kat artırmaktadır ($p=0,003$). Bun değerindeki artış HbA1c değerinin 9 ve üzerinde olma riskine karşı koruyucu bir etkiye sahiptir ($p=0,018$).

Vitamin D değerindeki artış HbA1c değerinin 9 ve üzerinde olma riskini 1, 017 kat artırmaktadır ($p=0,038$).

Diğer bağımsız değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur.



4. TARTIŞMA

Diabetes Mellitus, kronik endokrinolojik hastalıklardan en sık görülenidir. 2017 yılı itibari ile Dünya geneli diyabetli hasta sayısı 425 milyondur(2). Diabetes Mellitus iyi kontrol edilmezse ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar makrovasküler (ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olay, diyabetik ayak) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır(90). Diyabete bağlı işitme kaybı ve tinnitus ise hem mikrovasküler komplikasyonlardan etkilenecek hem de metabolik dalgalanmalardan etkilenecek ortaya çıkmaktadır. Koklear tüylerde geri dönüşü olmayan hasara, vestibüler cisimde hücrelerde hasara neden olmaktadır.

Çalışmamızda hastaları başlangıçta HbA1c düzeylerine göre iyi regüle hastaları 8 in altında, kötü regüle hastaları 9 un üzerinde şeklinde ikiye ayırdık. Hastaların yüksek frekanslı işitme testini normal sınırlarda işitme-8kHz in altında işitme kaybı-8kHz in üstünde işitme kaybı olarak gruplandırdık. Hastaların ek hastalık var-yok şeklinde gruplandırdık. Tinnitus durumlarını sorgulamak için Türkçe'ye standardize edilmiş Tinnitus Handicap Index kullanılmıştır. Sonuçlarımız HbA1c ile ilişkisiz bulundu (89).

Mozaffari ve arkadaşlarının 2010 da Tahran da yaptığı çalışmasında 160 hasta ile çalışmasına başlamış. Bu hastaların özellikleri 60 yaşın altında diyabet ve sensörinöral işitme kaybı ilişkisini araştırmış. Araştırmada ek etken faktörlere de yer verilmiş (yüksek ses e maruz kalma sigara gibi). Çalışmada diyabetes mellituslu hastaların %45'inde , diyabetli olmayan kontrol grubunda %25 işitme kaybı saptanmıştır. Sonuç olarak; diyabet genç yaşta gelişen sensörinöral işitme kaybının etkenleri arasında yer almaktadır. Bizim çalışmamızda 59 hastanın 40 'ın da işitme kaybı saptanmıştır (91).

2019 da Hindistan'da Roy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte işitme kaybı araştırılmıştır. 188 hasta dahil edilmiş ve diyabetik hastalarda işitme kaybı riskinde artış saptanmıştır. Ancak buna ek risk faktörleri de etken olduğu düşünülmüş(ototoksik ilaç kullanımı, yüksek gürültüye maruz kalma, presbiakuzi gibi etkenler)Hastalarda diyabetik vesitbülopati de araştırılmış. Hastaların koklear bozulmadan daha çok vestibülopatik değişiklikler gösterdiği saptanmış. Retinopati ve nefropatik komplikasyonlar diyabet ile daha tutarlı

sonuçlar vermiş. Diyabet ve sensorinöral işitme kaybının arasındaki ilişki karmaşık saptanmış (92).

Bizim alışmamızda ototoksik ilaç kullanan hastalar çıkarılmıştır(tiazid dışı direitik kullanan, ototoksik antibiyoterapi alan, vb) . Hastalar komplikasyonlarına göre de kıyaslama yapılmıştır. Sonuçta işitme kaybı ile diğerkomplikasyonlar ilişki bulunamamıştır.

Weng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetes mellituslu hastaların %44. 8’inde derin işitme kaybı saptanmıştır (93). Rajendran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastaların %73 ‘nde sensorinöral işitme kaybı (94), Agarwal ve ark. %64. 86 (95) Shafeeq ve arkadaşlarının çalışmasında sensörinöral işitme kaybı prevalansı tip 2 diyabetes mellituslular arasından % 62, 65’inde saptanmıştır (96). Diyabetiklerde sensorinöral işitme kaybı prevalansı çalışmalarının bu farklılıklarının nedeni;metodolojilerinde dahil ve hariç tutma kriterlerinden ve çalışmaların yapılma yöntemlerinin farklılıklarından kaynaklanmaktadır.

Axelsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sensörinöral işitme kaybının hastalarda yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (97). Roy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genç hastalarda HbA1c düzeyleri ile işitme kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (92). Bizim alışmamızda yaşa göre işitme kaybına baktığımızda 40 yaş ve üzerinde işitme kaybının arttığı saptanmıştır.

Yaşa bağlı senil işitme kayıplarını dışlamak amaçlı bizim çalışmamızda da st yaş sınır 60 olarak belirlenmiştir.

elik ve ark. yaptığı çalışmada diyabet süresi uzadığında işitme kaybı insidansında artış da artmıştır(98). Shafeeq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15 yıldan fazla diyabet süreleri olan hastaların işitme kaybı prevalansı artmış saptanmıştır (96).

Bizim alışmamızda diyabet süresi ile işitme kaybı arasında ilişki saptanamamıştır. Hastaların çoğunluğunun diyabet süresi 10 yılın üzerinde saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda diğerk mikrovasküler komplikasyonların HbA1c düzeyleri ile ilişkisi olduğun gibi işitme kaybının da ilişkisine bazı çalışmalarda bakılmıştır. Farooq ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek HbA1c düzeyleri ile daha şiddetli sensörinöral

işitme kaybı ilişkili saptanmıştır(99). Ancak Mozaffari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada işitme kaybı ile yüksek HbA1c düzeyleri arasında hiçbir ilişki yoktu(91).

Bizim çalışmamızda da HbA1c düzeyleri ile işitme kayıpları arasında ilişki saptanmamıştır.

Misra ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı başka bir çalışmada bilateral sensörinöral işitme kaybı olan 40 hasta alınmış. Bu 40 hastanın diyabet durumu incelendiğinde hastaların erken diyabet döneminde bile tam sensörinöral işitme kaybı yaşayabileceği sonucuna varılmıştır. Erken diyabetik hastalarda işitme kaybı ile semptom göstermeden %32, 65 oranında işitme kaybı görüldüğü ortaya çıkmıştır. (100)Bizim çalışmamızda prediyabetik ve erken diyabetik hastalar olmadığı için bu konuda net yorum yapılamamıştır.

C. V. Srinivas ve arkadaşlarının 2016 da yaptığı çalışmada HbA1c düzeyleri 8 ve üzerinde olan 50 hastada yaptığı çalışmada diyabet süresi arttığında sensörinöral işitme kaybının da arttığı duyma eşiğinin yükseldiği saptanmış. (101)Bizim çalışmamızda ise ilişkisi saptanamamıştır.

Diyabete bağlı tinnustusta en önemli risk faktörü kronik hiperglisemidir

Tinnitus ile ilgili yapılan çalışmaları ele aldık. Somogyi Aniko ve arkadaşlarının Budapeşte’de yaptığı çalışmada tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda tinnitus ve işitme kaybının HbA1c ile ilişkili olmadığını ancak diyabet süresi ile ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. (102)Bizim çalışmamızda da HbA1c düzeyi ile işitme kaybı-tinnitus arasında bu ilişki gösterilememiştir.

Gibrin ve arkadaşları 2013 yılında 60 yaşın üzerindeki diyabet ve/veya hipertansiyonu olan hastalarda tinnitus karşılaştırması yapmış diyabetes mellitus ve hipertansiyon komorbiditesi, tinnitus için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış. Ancak hipertansiyonla diyabetes mellitusla tinnitus birlikteliği yaklaşık aynı oranda saptanmıştır (103).

2002 yılında Nowak ve arkadaşları tinnituslu hastalarda sistemik hastalık varlığını kontrol etmişler. Hastaların % 47 sinde hipertansiyon, % 41 inde hiperkolesterolemi, % 22sinde romatizmal hastalık ve %16 sında diyabet hastasıydı. Hastaların% 96'sında ise

tinnitusun uzun bir aile öyküsü vardı (106). Bizim çalışmamızda da işitme kaybı ve/veya tinnitusu olanlar ek hastalık var yok olarak gruplandırılarak değerlendirildi. Ancak bağlantılı bulunamadı.

Shih ve arkadaşları 2017 yılında böbrek yetersizliği olan hastalarda tinnitusu değerlendirmişler ve hastaların %95 inde diyabetes mellitus da saptanmış. Böbrek yetersizliği ise 3, 02 kat tinnitus riskini artırır, diyalize giren son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda 4. 58 kat tinnitus daha fazla görülmektedir (107).

Nemati ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada 52 hasta kötü regülasyonlu ve iyi regüle 52 hasta karşılaştırılmış. Hastaların 10 yılın üzerinde diyabet süresi mevcutsa, kötü regüle ise hastaların yüksek frekanslarda olmak üzere senserinöral işitme kaybı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Tinnitus da yine aynı çalışmada değerlendirilmiş ve tinnitusda kötü regüle hastalarda anlamlı olarak artmış olarak izlenmiş. Çalışmamızda da diyabet süresi ve regülasyonla tinnitus-işitme kaybı arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (104).

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

- 1)Progresif bir işitme ve tinnitus durum değerlendirilmesi yapılmaması, kesitsel yapılması.
- 2)Çalışmamızda prediyabet, yeni tanı diyabetli hastalarda değerlendirilebilseydi, diyabet süresi ile tinnitus ve işitme kaybının arasındaki ilişki daha sağlıklı değerlendirilebilirdi.
- 3)Diyabet regülasyonu için HbA1c sınırı iki grup arasındaki fark daha fazla olabilseydi sonuçlar farklı olabilirdi.

Çalışmamızın güçlü yanları ise;tinnitus skoruna Türkçe'ye standartize edilmiş olan Tinnitus Handicap Index kullanılmıştır. Her hastanın değerlendirilmesi aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır. Hastaların arasındaki cinsiyet harici demografik veriler arasında fark olmaması yine çalışmamızın güçlü yanlarından biridir. Hastaları 60 yaşın altında seçmemiz nedeniyle hastaların senil işitme sorunlarının çalışmayı etkilemesi minimuma indirilmesi çalışmamızın olumlu yanlarıdır.

5. SONUÇLAR

Çalışmamızda regülasyona göre işitme kayıpları ve tinnitus karşılaştırılmaya çalışıldı. Tinnitus ile diyabet regülasyonu arasında ilişki saptanmadı. Hastaların regülasyon ile işitme kayıpları arasında da anlamlı ilişki çıkmadı. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da regüle diyabetlilerle regülasyonu olmayan diyabetli hastalar karşılaştırma yapılmış;yine regülasyona göre anlamlı sonuçlar elde edilmemiş. Bizim çalışmamızda da anlamlı sonuçlar elde edilmedi.

Bizim çalışmamızın yapılan diğer çalışmalarla farkı 60 yaş altı hastaların değerlendirilmiş olmasıydı.

Hastaların yine cinsiyete göre eşit dağılımı olmayışı da çalışmamızın sonuçlarını etkilemiştir. Cinsiyete göre karşılaştırmada tinnitus-işitme kaybı ile HbA1c ilişkili saptanmamıştır.

İşitme kaybının diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi yapılan bazı çalışmalarda elde edilmişken;bazılarında elde edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da ilişki saptanmamıştır.

Yapılan diğer çalışmalarda diyabet süresinin işitme kaybı ile ilişkisi ortaya çıkmıştır. Ancak çalışmamıza dahil olan hastaların çoğunluğu uzun süreli diyabeti olup hastaların işitme kaybı ile ilişkisi anlamlı çıkmamıştır.

Çalışmamızın her iki grubunda da çoğu hastalar uzun diyabet süresine sahipti (toplam 59 hastanın 40 'ında 10 yıl ve üzeri diyabet süresi mevcuttur).

İşitme kaybı ile diyabet, tinnitus ve diyabet son yıllarda Dünya'da ve Türkiye'de araştırılan bir konu olup henüz araştırılması gereken çok soru vardır. Çalışmamıza göre uzun süreli diyabet takibinde olan hastaların kötü regüle iken yapılan otoskopik değerlendirilmesi, işitme kaybı ve tinnitusu , regülasyon düzenlendikten sonraki süreçte yeniden değerlendirilip kontrol edildiğinde var olan işitme kaybının durumunun incelenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır. Bu durumda işitme kaybının regülasyonla ile gerilemeyeceği düşünülüp bunun kanıtını ortaya koymak önemlidir.

Ancak regülasyonla sübjektif olan tinnitusun gerileceği düşünülmektedir. Yine tinnitusu olan kötü regülasyonu olan hastaların uzun dönemde aynı araştırmacı tarafından

değerlendirilip tinnitusun gerileyeceğini ortaya çıkarmak henüz daha yapılmamış çalışmalardır.

Sonuç olarak;çalışmamızda regüle olan ve olmayan diyabetli hastalarda işitme kaybı ve tinnitusu anlamlı olarak farklı saptamamıştır. Ancak bu konuda daha uzun takip dönemi içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Green A, Sjolie A. K, Eshoj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark. Diabetes Care. 1996;19:801-806.
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-1556.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-180.
5. World Health Organization. The top ten causes of death <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#>
6. Marks JB, Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes: a brief review. J Diabetes Complications. 2000;14(2):108-115.
7. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation. 2002;105(18):2231-2239.
8. Pan X-R, Li G-W, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20:537-544.
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksoon JK, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention

- of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-1350
10. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
 11. World Health Organization. Diabetes Action Now. Switzerland, 2004
<http://www.who.int/diabetes/actionnow/booklet/en/>
 12. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U. K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44:1249–1258.
 13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977–986.
 14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
 15. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus, 2010
 16. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogev Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4227-4249.
 17. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1862-1868.
 18. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327-1334.
 19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 6. baskı, Ankara, 2013.
 20. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse

- Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):654. e1-6.
21. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-682
 22. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. WHO/NMH/MND/13. 2, WHO Publ, Geneva, 2013, p. 37.
 23. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012;379(9833):2279-2290.
 24. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1665-1673.
 25. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9):800-811.
 26. Eriksson K, Lindgrade F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercises. *Diabetologia.* 1991;34:891-898.
 27. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: the follow-up results of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368:1673-1679.
 28. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care.* 2012;35(4):723-730.

29. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-1686.
30. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-2077.
31. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (TROglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials*. 1998;19(2):217-231.
32. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-161.
33. Knowler WC, Barrerr-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Eng J Med*. 2002;346(6):393-403.
34. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, *Lancet*. 2006;368(9541):1096-1105.
35. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study *Diabetes Care* 2012;35:731-737

36. American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes -2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S120-143.
37. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD).) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379
38. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106-1118.
39. Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ*. 2006;32(6):869-876.
40. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. *Cochrane Database Syst Rev*. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. 2007;(2):CD004654.
41. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-1705.
42. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez G, Davidson MH; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract*. 2013;19(2):327-336.
43. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):554-559.
44. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frye RL, Roger VL. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):946-953.

45. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM; American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S94-102.
46. SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, Smith AW, Hill RD, Bingley PJ, Patterson CC, Qiao Z, Keen H: The British Diabetic Association Cohort Study. II. Cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16:466–471.
47. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med*. 2013;30(4):387-398.
48. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, WHO Publ. , Geneva, 1999.
49. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *J Kidney Int*. 2013;3(Suppl. 1)
50. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998;15(6):508-14.
51. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
52. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, Group TS. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish 66 diabetic patients. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(1):51-5.
53. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1-2):48-62.
54. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
55. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am*. 2013;97(5):775-90.

56. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-53.
57. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942-7.
58. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:419-34.
59. Kocagra Yagiz IG, Bayata S, Yesil M, Kurt Incesu T, Arikan E, Postaci N. Prevalence and clinical features of atrial fibrillation in diabetic neuropathy: a cross-sectional, observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12(8):646-51.
60. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, Murray JA, Cowie C, Lorenzi G, et al. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2015;149(2):330-9.
61. Schvarcz E, Palmer M, Åman J, Lindkvist B, Beckman KW. Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine*. 1993;10(7):660-3.
62. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, Thompson T, Carnaghi M, Bertoldo A, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med*. 2017;34(9):1185-92.
63. Lenherr SM, Clemens JQ, Braffett BH, Dunn RL, Cleary PA, Kim C, et al. Glycaemic control and risk of incident urinary incontinence in women with Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabet Med*. 2016;33(11):1528-35.
64. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2008;51(6):1046-50.

65. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(11):948-53
66. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:168039.
67. Thornalley PJ. Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. *Int Rev Neurobiol.* 2002;50:37-57.
68. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):953-61.
69. Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2008;9(1):14-36.
70. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1-34.
71. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res.* 2007;55(6):498-510.
72. Pacher P, Obrosova IG, Mabley JG, Szabo C. Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutical strategies. *Curr Med Chem.* 2005;12(3):267-75.
73. Ido Y, McHowat J, Chang KC, Arrigoni-Martelli E, Orfalian Z, Kilo C, et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats. Prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes.* 1994;43(12):1469-77
74. Li F, Drel VR, Szabo C, Stevens MJ, Obrosova IG. Low-dose poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor-containing combination therapies reverse early peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2005;54(5):1514-22.
75. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:289-305.
76. Chávez-Delgado ME1, Vázquez-Granados I, RosalesCortés M, Velasco-Rodríguez V. Cochleovestibular dysfunction in patients with diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012;63:93-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otoeng.2012.03.012>

77. Klagenberg KF1, Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL, Martins-Bassetto J. Vestibulocochlear manifestations in patients with type I diabetes mellitus. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:353-358
78. Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on cochlear structure in humans. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132: 934-938. [http://dx. doi. org/10. 1001/archotol. 132. 9. 934](http://dx.doi.org/10.1001/archotol.132.9.934)
79. Horikawa C, Kodama S, Tanaka S et al. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:51-58. [http://dx. doi. org/10. 1210/jc. 2012-2119](http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2119)
80. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Birinci Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi 2004;71-87
81. Lin SW, Lin YS, Weng SF, Chou CW. Risk of developing sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients: a population-based cohort study. *Otol Neurotol* 2012;33:1482-1488
82. Warninghoff JC, Bayer O, Ferrari U, Straube A. Comorbidities of vertiginous diseases. *BMC Neurol* 2009; 9:29. [http://dx. doi. org/10. 1186/1471-2377-9-29](http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-9-29)
83. Rybak LP. Metabolic disorders of the vestibular system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:128-132. [http://dx. doi. org/10. 1016/S0194-5998\(95\)70312-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0194-5998(95)70312-8)
84. Cohen HS, Kimball KT, Stewart MG. Benign paroxysmal positional vertigo and comorbid conditions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66:11-15. [http://dx. doi. org/10. 1159/000077227](http://dx.doi.org/10.1159/000077227)
85. Somogyi A, Rosta K, Vaszi T. Hearing impairment and tinnitus in patients with type 2 diabetes. *Orv Hetil* 2013;154:363-368
86. Aladağ, I. , Kurt, S. , Eyibilen, A. , Güven, M. , & Erkorkmaz, U. (2008). Early evaluation of auditory dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi : KBB = Journal of Ear, Nose, and Throat*, 18(4), 203–210.
87. Bener, A. , Eliaçık, M. , Cincik, H. , Öztürk, M. , Defronzo, R. A. , & Abdul-Ghani, M. (2018). The Impact of Vitamin D Deficiency on Retinopathy and

Hearing Loss among Type 2 Diabetic Patients. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2714590>

88. Basut, O. , Ozdilek, T. , Coşkun, H. , Erişen, L. , Tezel, I. , Onart, S. , & Hizalan, I. (2003). The incidence of hyperinsulinemia in patients with tinnitus and the effect of a diabetic diet on tinnitus. *Kulak Burun Bogaz Ihtisas Dergisi : KBB = Journal of Ear, Nose, and Throat*, 10(5), 183–187.
89. Eğılmez, O. K. , Kalcıoğlu, M. T. , & Kökten, N. (2014). Questionnaire methods used in the psychosomatic evaluation of tinnitus. *Kulak Burun Boğaz Ihtisas Dergisi : KBB = Journal of Ear, Nose, and Throat*, 24(5), 303–310. <https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2014.58219>
90. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):738-45
91. Mozaffari M, Tajik A, Ariaei N et al (2010) Diabetes mellitus and sensorineural hearing loss among elderly people. *East Mediterr Health J* 16(9):947–952
92. Roy, P. , Chandra, M. , Mishra, A. , Verma, V. , Sawlani, K. K. , Singh, H. P. , ... Himanshu, D. (2019). Otological and Visual Implications of Diabetes Mellitus in North Indian Population. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 71, 1639–1651. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01705-y>
93. Weng SF, Chen YS, Hsu CJ, Tseng FY (2005) Clinical features of sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients. *Laryngoscope* 115(9):1676–1680
94. Rajendran S, Anadhalakshmi Mythili B, Vishwanatha R (2011) Evaluation of incidence of sensorineural hearing loss in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Biol Med Res* 2(4):982–987
95. Agarwal AC, Pujary K, Ganapathy K, Balakrishnan R, Nayak DR, Hasan F (2013) Pure tone audiometry and otoacoustic emission for the assessment of hearing loss in diabetic patients. *Indian J Otol* 19:13–17

96. Shafeeq M, Mohammad NA, Somayagi G, Mubeena, Kallikkadan Hebin H (2015) Sensorineural hearing loss in type II diabetes mellitus. *IOSR J Dent Med Sci* 14(II):56–61
97. Axelsson A et al (1978) Hearing in diabetics. *Acta Otolaryngol* 356(suppl):3–219
98. Celik O, Yalcin S, Celebi H et al (1996) Hearing loss in Insulin dependant diabetes mellitus. *Auris Nasus Larynx* 23:127–132
99. Farooq M, Ahmed A, Mehmood Z, Waheed A (2013) Frequency of sensorineural hearing loss in type 1 and type 2 diabetic patients. *Pak J Otolaryngol* 29:87–89
100. Misra, V. , Agarwal, C. G. , Bhatia, N. , & Shukla, G. K. (2013). Sensorineural deafness in patients of type 2 diabetes mellitus in Uttar Pradesh: A pilot study. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 65(December), S532–S536. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0442-0>
101. Srinivas, C. V. , Shyamala, V. , & Shiva Kumar, B. R. (2016). Clinical Study to Evaluate the Association Between Sensorineural Hearing Loss and Diabetes Mellitus in Poorly Controlled Patients Whose HbA1c >8. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 68(2), 191–195. <https://doi.org/10.1007/s12070-016-0973-5>
102. Somogyi, A. , Rosta, K. , & Vaszi, T. (2013). Halláscsökkenés és fülzúgás vizsgálata 2-es típusú cukorbeteggekben. *Orvosi Hetilap*, 154(10), 363–368. <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29562>
103. Gibrin, P. C. D. , Melo, J. J. , & Marchiori, L. L. de M. (2013). Prevalence of tinnitus complaints and probable association with hearing loss, diabetes mellitus and hypertension in elderly. *Codas*, 25(2), 176–180. <https://doi.org/10.1590/S2317-17822013000200014>
104. Nemati, S. , Hassanzadeh, R. , Mehrdad, M. , & Kia, S. S. (2018). Hearing status in patients with type 2 diabetes mellitus according to blood-sugar control: A comparative study. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 30(4), 209–218. <https://doi.org/10.22038/ijorl.2018.25227.1818>

105. Lin, S. -W. , Lin, Y. -S. , Weng, S. -F. , & Chou, C. -W. (2012). Risk of Developing Sudden Sensorineural Hearing Loss in Diabetic Patients. *Otology & Neurotology*, 33(9), 1482–1488. <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e318271397a>
106. Nowak, Banaszewski J, Dabrowski P, Szymiec E, Szyfter W . Tinnitus in systemic diseases , *Otolaryngologia Polska = The Polish Otolaryngology*, 01 Jan 2002, 56(2):213-216Language:pol PMID: 12094648
107. Shih, C. P. , Lin, H. C. , Chung, C. H. , Hsiao, P. J. , Wang, C. H. , Lee, J. C. , & Chien, W. C. (2017). Increased risk of tinnitus in patients with chronic kidney disease: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS ONE*, 12(8), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183192>
108. Richard J. Mahler, Michael L. Adler *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 84, Issue 4, 1 April 1999, Pages 1165–1171, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.4.5612>
109. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Dec;42(4):747-87doi:10.1016/j.ecl.2013.06.001. PMID:24286949
110. Jonathan Zhang Ming Lim, Natasha Su Lynn Ng, Cecil Thomas Prevention and Treatment of Diabetic Foot Ulcers 2017 Mar;110(3):104-109. doi: 10.1177/0141076816688346. Epub 2017 Jan 24.
111. Konstantinos Papatheodorou, Maciej Banach, Eleni Bekiari, Manfredi Rizzo, Michael Edmonds Complications of Diabetes 2017;2018 Mar 11;2018:3086167. doi: 10.1155/2018/3086167. eCollection 2018.
112. Kim MB, Zhang Y, Chang Y, Ryu S, Choi Y, Kwon MJ, Moon IJ, Deal JA, Lin FR, Guallar E, Chung EC, Hong SH, Ban JH, Shin H, Cho J Diabetes mellitus and the incidence of hearing loss: a cohort study. *Int J Epidemiol*. 2017Apr1;46(2):717-726. doi:10.1093/ije/dyw243. PMID:27818377
113. Huihui Ren, Zhenggang Wang, Zhongyao Mao, Ping Zhang, Chunfang Wang, Aiguo Liu, Gang Yuan Hearing Loss in Type 2 Diabetes in Association With Diabetic Neuropathy PMID:29433858DOI:10.1016/j.arcmed.2018.02.001

114. B Liu, J Li, W Zhang, J Q Lu, Y Yang. [Investigation and Analysis of Tinnitus in Diabetic Patients]2018 Apr;32(8):566-569. doi: 10. 13201/j. issn. 1001-1781. 2018. 08. 002.
115. Gregory N Ruegsegger, Ana L Creo, Tiffany M Cortes, Surendra Dasari, K Sreekumaran Nair Altered Mitochondrial Function in Insulin-Deficient and Insulin-Resistant States PMID:30168804 PMCID:PMC6118582 DOI:10. 1172/JCI120843
116. Brunton S Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. J Fam Pract. 2016 Apr;65(4 Suppl):supp_az_0416. PMID:27262256
117. iMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type1 diabetes . Lancet. 2018 Jun 16;391(10138):2449-2462. doi: 10. 1016/S0140-6736(18)31320-5. PMID:29916386
118. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J, Ulrichsen SP, Berencsi K, Kahlert JA, Friborg SG, Brandslund I, Nielsen AA, Christiansen JS, Sørensen HT, Olesen TB, Beck-Nielsen H. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. Diabetes Metab Res Rev. 2018 Jul;34(5):e3005. doi: 10. 1002/dmrr. 3005. Epub 2018 Apr 26. PMID:29697198
119. Kreutzkamp B [Drug treatment of diabetes mellitus type 2]. . Med Monatsschr Pharm. 2016 Feb;39(2):58-62. PMID: 26983333
120. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Pollak A, Repa A, Lechleitner M, Weitgasser R. [Gestational diabetes mellitus]. Wien Klin Wochenschr. 2012 Dec;124 Suppl 2:58-65. doi: 10. 1007/s00508-012-0265-3. PMID: 23250453
121. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes Lancet. 2017 Jun 3;389(10085):2239-2251. doi: 10. 1016/S0140-6736(17)30058-2. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28190580
122. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. Biomed Pharmacother. 2018 Dec;108:952-962. doi: 10. 1016/j. biopha. 2018. 08. 088. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30372907

123. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Barranco RJ, Umpierrez GE. Safety and Efficacy of DPP4 Inhibitor and Basal Insulin in Type 2 Diabetes: An Updated Review and Challenging Clinical Scenarios. *Diabetes Ther.* 2018 Oct;9(5):1775-1789. doi: 10. 1007/s13300-018-0488-z. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30117055
124. Thomovsky E. Fluid and Electrolyte Therapy in Diabetic Ketoacidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017 Mar;47(2):491-503. doi: 10. 1016/j. cvsm. 2016. 09. 012. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28017407
125. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* 2017 May;101(3):587-606. doi: 10. 1016/j. mcna. 2016. 12. 011. PMID: 28372715
126. Dhatariya KK, Vellanki P. Curr Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Diab Rep.* 2017 May;17(5):33. doi: 10. 1007/s11892-017-0857-4. PMID: 28364357
127. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014 Dec 11;371(24):2309-19. doi: 10. 1056/NEJMr1309483. PMID: 25494270
128. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017 Sep;60(9):1586-1593. doi: 10. 1007/s00125-017-4336-x. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770321
129. Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul;177(1):R37-R47. doi: 10. 1530/EJE-16-1062. Epub 2017 Apr 5. PMID:28381450
130. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;30(3):413-30. doi: 10. 1016/j. beem. 2016. 06. 004. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27432075
131. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.*

- 2016 Jun;37(3):278-316. doi: 10. 1210/er. 2015-1137. Epub 2016 May 9. PMID:27159875
132. Ottawa (ON):New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy — Science Report. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Sep. PMID:30325623
133. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision Res. 2017 Oct;139:7-14. doi:10. 1016/j. visres. 2017. 04. 003. Epub 2017 Apr 29. PMID:28412095
134. Burgos Calderón R. [Strategies to reduce the progression of renal disease in patients with type II diabetes mellitus]. P R Health Sci J. 2001 Jun;20(2):157-60. PMID:11561475