

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA TİROİD DİSFONKSİYONU
PREVALANSI

Dr. Yunus ÇATMA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM

İSTANBUL-2020

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında değerli bilgilerini benimle paylaşan ve büyük bir ilgiyle yardımcı olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM'e teşekkür ederim.

Hekimlik sanatıyla önümüze ışık tutan kıymetli hocam Prof. Dr. Cemil TAŞCIOĞLU' na,

İhtisasım süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan başta Prof. Dr. Tufan TÜKEK olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık dönemim boyunca anlayış, hoşgörü ve dostluklarıyla hayatımı kolaylaştıran çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere ulaşmamda destekleri ve emekleri hiç unutulmayacak anneme, babama ve aileme,

Gücünü ve desteğini her zaman arkamda hissettiğim güler yüzlü eşim Cemre ÇATMA'ya teşekkür ederim.

Dr. Yunus ÇATMA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Epidemiyoloji	5
2.1.1. Küresel Durum.....	5
2.1.2. Ülkemizde Durum.....	5
2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Fizyopatoloji	6
2.2.1. İnsülin direnci	6
2.2.2. İnsülin sekresyonunda azalma	6
2.2.3. İncretin hormon yetersizliği.....	6
2.3. Tanı Kriterleri	7
2.3.1. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	7
2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Semptomları.....	9
2.5. Sınıflama.....	9
2.6. Tip 2 Diabetes Mellitusun Tedavisi ve Glisemik Hedefler	9
2.7. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	12
2.7.1. Akut Komplikasyonları.....	12
2.7.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları	13
2.8. Tiroid Bezi.....	17
2.8.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi.....	17

2.8.2. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Değerlendirilmesi	19
3. MATERYAL ve METOD	30
3.1. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50
8. EKLER	60
EK-1: Etik Kurul Onayı.....	60
EK-2: Hasta Takip Formu	61
EK-3: Özgeçmiş	63

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1. Diabetes mellitus tanı kriterleri.....	8
Tablo 2. Diabetes Mellitus sınıflandırması	10
Tablo 3. Tip 2 diyabette tedavi seçenekleri.....	11
Tablo 4. Hastalara ait demografik verilerin cinsiyete göre dağılımları.....	32
Tablo 5. Yaş grubu ve cinsiyete göre dağılım.....	33
Tablo 6. Diyabetik hastalarda cinsiyete göre vücut kitle indeksi dağılımı	33
Tablo 7. Diyabete eşlik eden kronik hastalıklar	34
Tablo 8. Diyabetik hastaların ameliyat öyküsü	35
Tablo 9. Tip 2 diyabetik hastaların anti-diyabetik tedavi rejimleri.....	35
Tablo 10. Diyabetik hastalarda eşlik eden hastalıklar açısından ilaç kullanımı.....	36
Tablo 11. Hastaların laboratuvar verileri	37
Tablo 12. Tip 2 diyabetik hastalarda yıllara göre komplikasyon değerlendirmesi	38
Tablo 13-a. Tip 2 diyabetiklerde tiroid disfonksiyonunun cinsiyete göre dağılımı	38
Tablo 13-b. Tip 2 diyabetiklerde tiroid disfonksiyonunun yıllara göre dağılımı.....	38
Tablo 14. Tiroid fonksiyon testlerine göre ortalama değerler.....	39
Tablo 15. Tiroid fonksiyonlarına göre klinik durum değerlendirmesi.....	40
Tablo 16. Diyabetik hastalarda yaşa göre tiroid fonksiyonları açısından klinik durum	40
Tablo 17. Tiroid fonksiyon testlerinin vücut kitle indeksi ve HbA1c değerleri ile korelasyonu	41
Tablo 18. Klinik duruma göre tiroid fonksiyon testleri değerlendirmesi.....	42
Tablo 19. Tip 2 diyabetik hastalarda dislipidemi varlığında hipotiroidi sıklığı.....	42

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ	: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü
ADA	: American Diabetes Association
Anti TPO	: Anti tiroid peroksidaz antikoru
Anti-Tg	: Anti tiroglobulin antikoru
APG	: Açlık plazma glukozu
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
ATİ	: Antitiroid ilaç
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
DM	: Diabetes Mellitus
DPP4	: Dipeptidil peptidaz 4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Oranı
GIP	: Glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid
GLP 1	: Glukagon benzeri peptid-1
HbA1c	: Hemoglobin A1c, Glikoza bağlanmış hemoglobin
ICMA	: İmmünokemiluminisans
IDF	: International Diabetes Federation
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü -1
IRMA	: Immunoradiometric assays
LT4	: Levotiroksin
MMI	: Metimazol
NHANES-III	: National Health and Nutrition Examination Survey

OAD	: Oral antidiyabetik
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OİTH	: Otoimmun tiroid hastalığı
PG	: Plazma glukozu
PTU	: Propiltiourasil
RAİ	: Radyoaktif İyot
RAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldeosteron sistemi
SD	: Standart Deviasyon
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
SGLT	: Sodyum glukoz transporter
sT3	: Serbest triiodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
SU	: Sulfonilüre
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFT	: Tiroid fonksiyon testleri
Tg	: Tiroglobulin
TMNG	: Toksik multinoduler guatr
TRAb	: Tiroid reseptör antikoru
TSH	: Tiroid stimulan hormon
USPSTF	: US preventive Services Task Force
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ÖZET

Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tiroid Disfonksiyonu Prevalansı

Giriş: Tip 1 diyabetik hastalarda tiroid hastalıklarının birlikte görülme sıklığının diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur . Tip 2 diyabetik popülasyonda bu birlikteliğin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, Tip 2 diyabetik olgularda tiroid disfonksiyonu prevalansını araştırmayı ve tiroid hormon konsantrasyonlarındaki değişikliklerin metabolik kontrol ve diyabet komplikasyonları üzerine etkilerini incelemeyi araştırdık.

Materyal Metod: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları-Diyabet polikliniğine Ocak 2017 - Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran 2164 hastanın takip dosyası retrospektif olarak tarandı. 1441 hasta çalışma dışı bırakılırken uygun kriterleri sağlayan Tip 2 DM tanılı 723 hasta dahil edildi. Klinik, laboratuvar verileri ve tiroid fonksiyonları değerlendirildi.

Bulgular: 377 (%52,1) hasta erkek, 346 (%47,9) hasta kadındı. Ortalama yaş $58,3 \pm 11,2$ yıl iken kadınlarda ($59,4 \pm 12,1$) erkeklerden ($57,3 \pm 11,8$) daha yüksekti. TSH ortalaması 2,6 mIU/L sT4 ortalaması 16,4 pmol/L sT3 ortalaması 4,6 pmol/L olarak saptandı. Tiroid disfonksiyonu sıklığı %21,4 saptanırken kadın/erkek oranı yaklaşık 3 kat kadınlar lehine saptandı ($p=0,001$). Tiroid fonksiyon testlerine göre klinik durum değerlendirildiğinde; hastaların %78,6'sının ötiroid, %15,1'inin hipotiroid, %2'sinin hipertiroid olduğu, %4,3'ünün subklinik düzeyde tiroid disfonksiyonu olduğu görüldü. Serbest T3 konsantrasyonu diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, hipertansiyon ve periferik arter hastalığı eşlik eden hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü. Diyabetik nefropati olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında diyabetik nefropati olan hastaların TSH konsantrasyonu daha yüksek ve serbest T3 konsantrasyonları daha düşük bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Tip 2 diyabetik hasta popülasyonunda tiroid disfonksiyonu sıklığının sağlıklı popülasyona kıyasla yaklaşık 3 kat yüksek olduğunu saptadık. Bu nedenle bu hastaların klinik takibinde tiroid fonksiyonları açısından belirli periyotlar ile tarama yapılması ve yakın takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: Tip 2 diabetes mellitus, tiroid disfonksiyonu, TSH

ABSTRACT

Prevalence of Thyroid Dysfunction Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Introduction: Studies shown that prevalence of thyroid disease is 2-3 times higher in Type 1 DM population compared to non-diabetic population. The prevalence of thyroid disease among Type 2 DM population is not well known. In present study, we aimed to investigate the prevalence of thyroid dysfunction in diabetic patients and the effect of thyroid hormone levels on metabolic control and diabetic complications.

Materials and Methods: A retrospective analysis of 2164 patients were done who were treated at Istanbul Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Diabetes between January 2017 and January 2020. 1441 patients have been excluded from the study due to not meeting the inclusion criteria. 723 patients who had Type 2 DM diagnosis who met the criteria were included. Clinical, laboratory and thyroid functions of those patients were evaluated.

Results: 377 (52.1%) of patients were male, 346 (47.9%) of patients were female. The mean age was 58.3 ± 11.2 and it was similar between women (59.4 ± 12.1) and men (57.3 ± 11.8). The mean TSH was detected as 2.6 mIU/L, mean sT4 was 16.4 pmol/L and mean sT3 was 4.6 pmol/L. The frequency of thyroid dysfunction was detected to be %21.4 and the female/male ratio was found to be 3 times against women ($p=0.001$). Clinical condition was evaluated according to thyroid function tests; 78.6% of patients were euthyroid, %15.1 were hypothyroid, %2 were hyperthyroid and 4.3% were subclinically thyroid dysfunction. Free T3 concentration was significantly lower in patients with diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, hypertension and peripheral artery disease. Patients with diabetic nephropathy had higher TSH and lower free T3 concentrations than the patients without nephropathy.

Conclusion: In our study, the frequency of thyroid dysfunction among Type 2 DM population was approximately 3 times higher than compared to the healthy population. Therefore, we suggest regular follow-up of thyroid function tests among Type2 DM patients.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, thyroid dysfunction, TSH

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında fizyolojik dengenin bozulmasının beraberinde laboratuvar ve klinik bulguların zengin olduğu kronik bir hastalıktır. Tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından diyabet, bulaşıcı hastalık olmamasına rağmen epidemi olarak kabul edilmiştir (1). Göz, böbrekler, kalp-damar sistemi ve sinir sistemi başta olmak üzere tüm sistemler üzerinde olumsuz etkisi olan DM tüm dünyada ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) raporuna göre dünya çapında 415 milyon diyabetik hasta bulunmakta ve 2040 yılında 642 milyon hastaya ulaşacağı öngörülmektedir (2).

Diyabet ve tiroid hastalıkları toplumumuzda sık görülen iki hastalık grubudur. Tip 2 DM genellikle ileri yaşlarda, obezite zemininde, insülin direnci ve/veya hiperinsülinemi varlığı ile karakterize olmuş metabolik bir hastalıktır (3). Tiroid hastalıklarından sıklıkla gördüğümüz Basedow Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı ise otoimmün zeminde gelişmektedirler (4). Otoimmün patolojilerin yanında birçok yapısal ve fonksiyonel anormallik tiroid hastalığına neden olabilir.

Ülkemizde 2002 yılında %7,2 olarak belirlenen diyabet sıklığı yaklaşık 10 yıl içinde %90 oranında artarak %13,7'e çıkmıştır (5). Tiroid hastalıklarının epidemiyolojisi ise tanı sırasında belirlenen kriterlere bağlıdır. Bazı çalışmalarda histopatolojik verilere göre değerlendirme yapılırken, bazılarında görüntüleme ve laboratuvar analizleri göz önüne alınmaktadır. Bu nedenle epidemiyolojik araştırmalarda kullanılan tanı yöntemlerinin ayrımı önemlidir. Bu bağlamda yapılan çalışmaların sonucunda tiroid hastalıklarının toplumda görülme sıklığının yaklaşık %7 olduğu söylenebilir (4, 6).

Diyabetik hasta popülasyonunda tiroid hastalığının varlığını sadece klinik bulgulara dayanarak saptamak oldukça zordur. Glisemik dengenin bozulması; artmış iştaha rağmen kilo kaybı gibi hipertiroidizm benzer özellikler gösterebilir. Ek olarak, ileri diyabetik nefropati nedeniyle oluşan ödem ve metabolik dengenin bozulmasının devamında oluşan kilo artışı gibi bulgular hipotiroidizmde de görülebilir (7). Diyabetik hasta grubunda normal popülasyona göre tiroid hastalığı prevalansı daha yüksektir. Diğer yandan bölgesel iyot alımının durumuna göre de tiroid hastalıklarına rastlanma sıklığı değişmektedir. Tip 1 diyabetik hastalarda tiroid hastalıklarının birlikte görülme sıklığının diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8).

Tip 2 diyabetik populusyonda bu birlikteğın sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Oysa tiroid hormonlarındaki dalgalanmaların glisemik regölasyonunu etkilediğı bilinmektedir. Bu çalışmada, Tip 2 diyabetik olgularda tiroid disfonksiyonu prevalansını araştırmayı ve tiroid hormon konsantrasyonlarındaki değışikliklerin metabolik kontrol ve diyabet komplikasyonlar üzerine etkilerini incelemeyi araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

Diyabet insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucunda glisemik regülasyonun bozulmasına bağlı olarak gelişen, akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Hastalığın ortak neticesi olan hiperglisemi kontrol altında tutulmaz ise zamanla diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişir. Diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine neden olabilir. Metabolik kontrolün yeterince sağlanması ile bu komplikasyonların engellenebileceği veya geciktirilebileceği kanıtlanmıştır (9).

2.1. Epidemiyoloji

2.1.1. Küresel Durum

Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre (International Diabetes Federation, IDF) dünyada 20-79 yaş grubunda 415 milyon DM tanılı hasta bulunmakta ve önlem alınmazsa 2040 yılına kadar diyabetli nüfusun 642 milyona ulaşacağı beklenmektedir (10). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Küresel Diyabet Raporu'nda 1980 yılından 2014 yılına kadar DM prevalansının %4,7'den %8,5'e yaklaşık 2 kat ve erişkin diyabet nüfusunun ise 108 milyondan 422 milyona çıkarak yaklaşık 4 kat arttığı bildirilmiştir (1). Diyabet küresel çapta artış gösterse de gelişmiş ülkelerdeki artış, sıklıkla toplumun yaşlanması ile ilgili olup yaşa göre standardizasyon yapıldığında, son yıllarda DM prevalansının artmadığı belirtilmiştir. Oysa düşük ve orta gelir grubundaki ülkelerde yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak obezitenin artması ile DM prevalansındaki artış daha hızlı olmaktadır (11).

2.1.2. Ülkemizde Durum

Türkiye'de diyabet sorunu, tüm toplumu yansıtan yüksek katılımlı saha çalışmalarıyla değerlendirilmiştir. Bu kapsamda 1997-1998 yıllarında Türkiye genelinde 540 merkezde 24788 hastanın katılımıyla 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'(TURDEP-I), erişkin (20 yaş ve üzeri) toplumda diyabet prevalansının %7,2, bozulmuş glukoz toleransının (BGT) %6,7 olduğunu saptamıştır. Ülkemizde diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinin (%32) diyabetli olduklarının farkında olmadığı görülmüştür (12).

TURDEP-I'den yaklaşık 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan ve 2010 yılında tamamlanan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II)'na göre diyabet prevalansının 12 yılda %90 oranında artarak %13,7'ye ulaştığı belirlenmiştir. TURDEP-II çalışması ile toplumda diyabet farkındalığının daha da azaldığı ve diyabetlilerin yaklaşık yarısının (%45.5) yeni tanı diyabetliler olduğu görülmüştür. Ayrıca pre-diyabet kategorileri de epidemiyolojik olarak araştırılmış; bozulmuş açlık glukozu (BAG) prevalansı %14,5 iken BGT sıklığı %7,1 ve kombine glukoz tolerans bozukluğu ise %6,7 bulunmuştur (5). Bu durum küresel DM araştırma gruplarının da dikkatini çekmiş ve IDF Türkiye'nin, hem prevalans hem de nüfus açısından Avrupa'da diyabetin en sık görüldüğü ilk beş ülke içinde olduğunu bildirmiştir (13).

2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Fizyopatoloji

2.2.1. İnsülin direnci

Hücre-reseptör uyumsuzluğu (post-reseptör düzeyde) sonucunda sekrete edilen insülinin kullanılmasında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine alınıp enerji kaynağı olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Bu nedenle periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukoz "uptake" i azalmıştır (14).

2.2.2. İnsülin sekresyonunda azalma

Serum glukoz seviyesine yanıt olarak pankreasta yeteri kadar insülin salgılanamaz. Hepatik glukoz üretimi ileri derecede artar. Bu durumdan insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. Sıklıkla insülin direnci tip 2 diyabetin öncesi dönemlerden başlayarak uzun zaman tabloya hakim olur. İnsülin sekresyonunda ileri derecede düşüş ise diyabetin daha sonraki dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana çıkmaktadır (15).

2.2.3. İncretin hormon yetersizliği

İncretinler gıda alımına yanıt olarak gastrointestinal sistemden salgılanan ve insülin sekresyonunu uyaran hormonlardır. Gıda alımından sonraki toplam insülin salgısının %60 kadarından incretinler sorumludur. Bu nedenle incretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etyolojisinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca pankreas adacık hücrelerinden glukagon üretiminin artışı, lipolizin artması, glukoz emiliminin artması ve

nörotransmitter disfonksiyonu da etyopatogeneizde rol oynar. Ek olarak son yıllarda birçok araştırmada bağırsak mikrobiyomunun tip 2 diyabet ve obezite gibi sık görülen hastalıkların gelişmesinde rol oynadığı belirtilmiştir (16).

2.3. Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında dönem dönem değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu kriterleri minör değişiklikler ile kabul etmiştir. Sonrasında 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından değişiklik yapılmıştır. Ancak WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2006 yılında yayımladığı raporlarda 1999 kriterlerinin korunmasını önermiştir (1, 17, 18).

2.3.1. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarına dair güncel tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Klinik şüphe halinde, tarama testlerinde ya da diyabete ilişkin semptom varlığında APG, rastgele PG ve/veya A1C testleri yapılarak tanı konulabilir. Ağır diyabet semptomlarının görüldüğü haller dışında, tanı daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanmalıdır. Başlangıçta iki farklı tetkik uygulanmış ve sonuçları birbirleriyle uyumlu değil ise eşik değerin üzerinde sonuçlanan test tekrar edilmeli ancak sonuç yine aynı şekilde tanısal ise diyabet teşhisi konulmalıdır. Rastgele PG ölçümü herhangi bir zaman diliminde ve tüketilen öğünü dikkate almadan uygulanan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki sonuçlara DM semptomları eşlik ediyorsa diyabet teşhisine götürür (3,19). Farklı yöntemler kullanılmasına rağmen aşikar diyabet tanısı konulmamış ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır.

Tablo 1. Diabetes mellitus tanı kriterleri (3)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	Yüksek risk grubu
APG (mg/dl) (≥8 st. açlıkta)	≥126	100-125	<100	100-125	-
OGTT 2. saat PG (75 g Glukoz ile)	≥200	<140	140-199	140-199	-
Rastgele PG	≥200 + diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C (%)	≥%6.5	-	-	-	5.7-6.4

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile “mg/dl” olarak ölçülür. “Aşık DM” tanısı için dört tanı kriterinden herhangi biri yeterli iken “izole BGT” , “izole BAG” ve “BAG+BGT” için her iki kriterin bulunması şarttır.”

DM: Diabetes Mellitus, APG:Açlık plazma glukozu, 2 st. PG: 2.saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: glukozillenmiş hemoglobin A1c, BAG:Bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı

Tanıya ulaşmak için 75 gr glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat açlık süresinin sonunda sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) seviyesine dayanan tanı yönteminden daha sensitif ve spesifik olup, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, uygulamasının zahmetli ve maliyetli olması rutin kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Diğer yandan, APG’nin daha kolay uygulanabilmesi ve maliyetinin düşük olması günlük pratikte kullanımını artırmaktadır. Ek olarak, OGTT’nin diyabet tanısında olduğu kadar diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rolü bulunmaktadır. OGTT açlık plazma glukoz düzeyine göre daha az tekrarlanabilir olmasına rağmen pre-diyabet veya diyabetin tanısı açısından daha duyarlıdır (19, 20).

Plazma glukoz seviyeleri normalden yüksek olan ancak DM tanı kriterlerini karşılamayan durumlar pre-diyabet olarak adlandırılır. Önceki tanımlamalarda “sınırdaki diyabet”, “latent diyabet” olarak anılan BAG ve/veya BGT artık “ pre-diyabet” olarak adlandırılmaktadır. Her ikisi de hem diyabet, hem de kalp-damar hastalıkları açısından önemli risk faktörleridir. Tablo 1’de belirtildiği gibi “İzole BAG” tanısı için APG 100-125 mg/dl ve 2. saat PG <140 mg/dl, “İzole BGT” tanısı için 2. saat PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği kabul edilmektedir. “BAG+BGT” olarak adlandırılan durumda ise APG 100-125 mg/dl olmasına ek olarak 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bahsedilen son kategori, glukoz metabolizmasında daha ileri bozukluk durumlarını temsil eder (17, 21, 22).

2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Semptomları

Ana semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma ağız kuruluğu ve noktüridir. Daha nadir görülenler ise bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, fırsatçı infeksiyonlar ve yineleyen fungal infeksiyonlardır (14.)

2.5. Sınıflama

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır (Tablo 2) (3, 23). Tip 1 DM, tip 2 DM ve Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tip 1 ve tip 2 diyabet, başlangıç şekilleri ve seyri itibari ile heterojen hastalıklardır. Geleneksel olarak tip 1 diyabetin, çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başladığı, buna karşılık tip 2 diyabetin yetişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayrıma uymaz, bu yüzden kesin tiplenenin yapılması başlangıçta zordur (15).

2.6. Tip 2 Diabetes Mellitusun Tedavisi ve Glisemik Hedefler

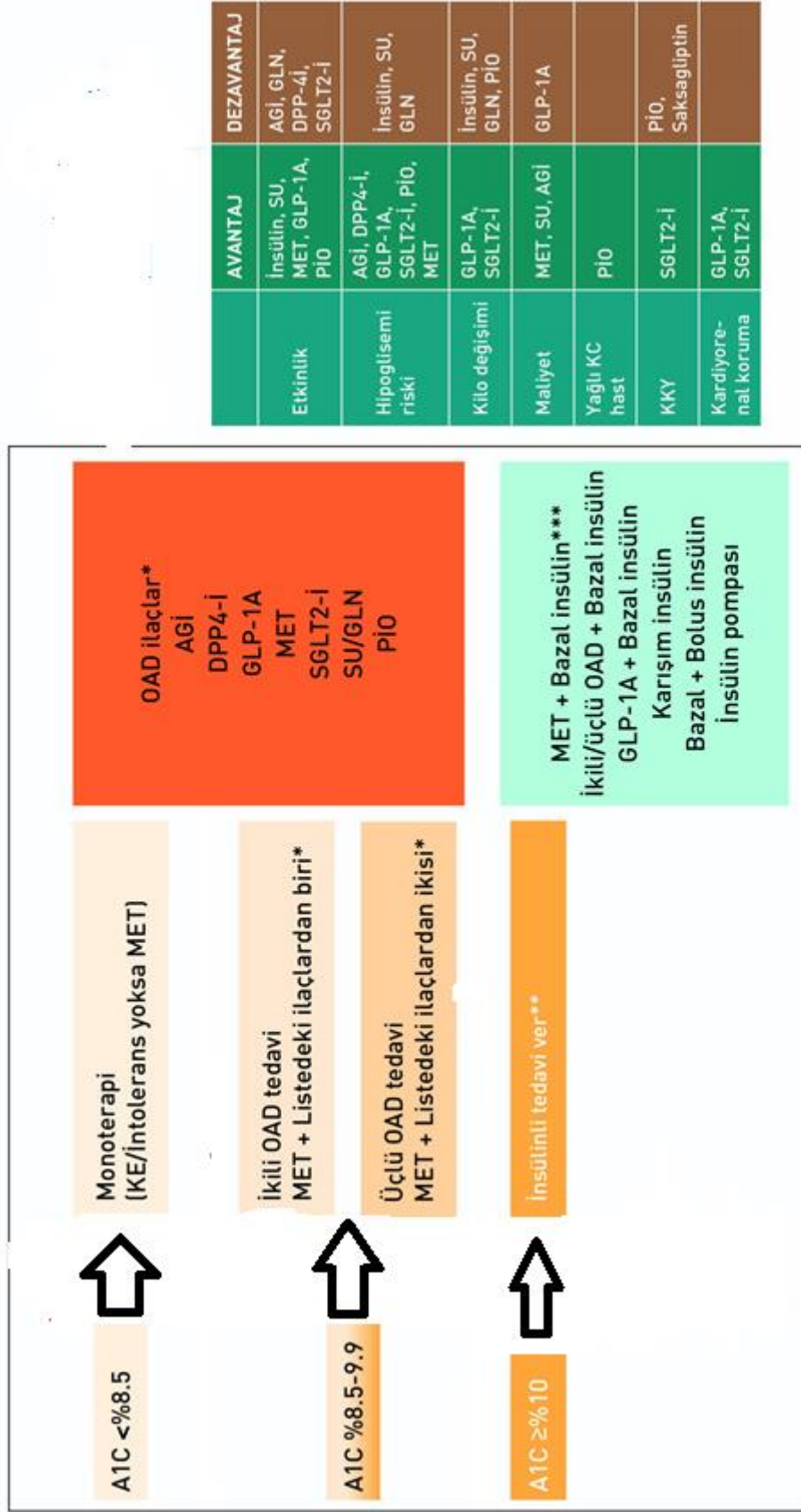
Diyabet tedavi sürecinde temel hedef, yüksek risk grubundaki bireylerde Tip 2 DM gelişiminin önlenmesi olmalıdır. Hasta bireylerin tedavisinde ise en önemli nokta tedavinin bireyselleştirilmesidir. Hastalığın tüm dönemlerinde mutlaka olması gereken tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişiklikleri sadece kan glukoz düzeyi üzerinde değil, tüm risk faktörleri üzerinde olumlu etki göstermektedir. Bu hedefin iki temel bileşeni olan beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyi açısından tavsiyeler, hastanın özelliklerine göre bireysel olarak belirlenmelidir (24).

Tedavi devamında glisemik hedefler oluşturulurken HbA1c hedef değer, erişkin diyabetiklerde $\leq 7\%$, ileri yaş ve kalp damar hastalığı riski taşıyanlarda $7,5-8,0$ arasında değişmektedir. Erken glisemik regulasyonun (sabah açlık veya öğün öncesi plazma glukozu $80-130$ mg/dl, tokluk 2. saat kan glukozu <180 mg/dl) sağlanması vasküler komplikasyonları azaltır. Hipoglisemi ve glisemik dalgalanma ek risk faktörü olan hastalarda mortaliteyi artırabilir. Bu nedenle hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalardan kaçınmak temel hedef olmalıdır (24). Tip 2 diyabette tedavi seçenekleri ve tedavi düzenlenir iken göz önünde bulundurulması gereken faktörler Tablo 3'de belirtilmiştir (24).

Tablo 2. Diabetes Mellitus sınıflandırması

I. Tip 1 diyabet (Sıklıkla mutlak insülin eksikliğine neden β-hücre yıkımı vardır.)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde progresif insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
III. GDM (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur.)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri (sekonder DM)	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç ve kimyasal ajanlar ☐ Atipik anti-psikotikler ☐ Anti-viral ilaçlar ☐ β-adrenerjik agonistler ☐ Diazoksid ☐ Fenitoin ☐ Glukokortikoidler ☐ α-İnterferon ☐ Nikotinik asit ☐ Pentamidin ☐ Proteaz inhibitörleri ☐ Tiyazid grubu diüretikler ☐ Tiroid hormonu ☐ Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları ☐ Anti insülin-reseptör antikorları ☐ “Stiff-man” sendromu ☐ Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar ☐ Alström sendromu ☐ Down sendromu ☐ Friedreich tipi ataksi ☐ Huntington korea ☐ Klinefelter sendromu ☐ Laurence-Moon-Biedl sendromu ☐ Miyotonik distrofi ☐ Porfiria ☐ Prader-Willi sendromu ☐ Turner sendromu ☐ Wolfram (DIDMOAD) ☐ Diğerleri H. Enfeksiyonlar ☐ Konjenital rubella ☐ Sitomegalovirus ☐ Koksaki B

Kaynak 3 ve 23 kullanılarak hazırlanmıştır.

Tablo 3. Tip 2 diyabette tedavi seçenekleri (3, 24)

*İlaçlar harf sırasına göre dizilmiştir. Avantaj/dezavantajları dikkate alınarak uygun kombinasyon yapılabilir. Kombinasyonu uygun olmayan ilaçlar: SU ile GLN, GLP-1A ile DPP4-i, SU ile hızlı/kısa etkili insülin içeren protokollerdir. Üç OAD 'den fazlasının kombinasyonu önerilmez. KKH, KKY veya KBH olan hastalarda (renal fonksiyonlar dikkate alınarak) kanıtı olan GLP-1A veya SGLT2-i grubu ilaçlar öncelikli seçilebilir.

**Hastada insülin endikasyonu varsa A1C kaç olursa olsun tedaviye insülin eklenir veya tamamen insülin tedavisi ile başlanır.

***Yüksek A1C nedeni ile insülin başlanan hastalarda genellikle tek başına insülin veya MET + insülin (Bazal, karışım veya bazal bolus) başlanıp zaman içinde tedavi düzenlenir.

KE: Kontrendikasyon, OAD: Oral antidiyabetik, MET: Metformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PiO: Pioglitazon, DPP4-i: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-i: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, KKH: Alfa glukozidaz inhibitörleri, KKY: Kardiyovasküler hastalık, KKB: Kronik böbrek hastalığı.

2.7. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

2.7.1. Akut Komplikasyonları

2.7.1.1. Hipoglisemi

Plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dl altında olmasına hipoglisemi denir (25). İnsulin veya oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar ile tedavi edilen tüm diyabetik hastalarda hipoglisemi gelişme riski vardır. Hipogliseminin ciddi sonuçları santral sinir sistemi etkileriyle ilişkilidir (26). Hastanede tedavi gören tip 1 diyabetik hastaların %30-55'inin özellikle gece hipoglisemi yaşadığı gösterilmiştir (27). Tip 1 diyabetik hastalarda ölümlerinin %3-5'i hipoglisemik komaya bağlı olup bu oran tip 2 diyabetik hastalarda %10-20 arasındadır (27). Diyabetiklerde hipoglisemi genellikle tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır.

Hipoglisemi, insülin kullanan diyabetiklerde daha sık görülür. Ayrıca trombosit agregasyonunu arttırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarının daha ağır seyretmesine neden olabilir. Yineleyen hipoglisemi atakları glisemik regülasyonun sağlanmasını da zorlaştırmaktadır (28).

2.7.1.2. Diyabetik Hiperozmolar Non-Ketotik Koma

Genellikle ileri yaş grubunda görülen, ketoasidoz olmadan ağır hiperglisemi, dehidratasyon, hiperozmolarite ve mental durum değişiklikleri ile ortaya çıkabilen, ölüm oranları yüksek bir komplikasyondur. Bu hastalarda minimal dahi olsa bir endojen insülin sekresyonunun varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmesini önler. Tedavisi, sıvı açığının yerine konulması ve komaya yol açan nedenlerin düzeltilmesidir (28).

2.7.1.3. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik hastalarda hayatı tehdit eden acil bir durum olup mortalite oranları yaklaşık %5'tir. İnsülin ile kontr-insüliner sistem hormonları arasındaki dengenin insülin aleyhine bozulması sonucunda meydana gelen akut başlangıçlı ağır bir metabolik komplikasyondur. Hipovolemi, dehidratasyon, ketoasidoz semptom ve bulguları ile karakterize olur. Normalden durumdan komaya kadar uzanan geniş bir spektrumda bilinç bulanıklıklarına neden olabilir. Özellikle tip 1 diyabetik hastalarda görülse de altta yatan bazı özel durumların varlığında (enfeksiyon, travma, ameliyat vs.) tip 2 diyabetiklerde de görülmektedir (28).

2.7.1.4. Laktik asidoz

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artışıyla gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda dahi hastaların yaklaşık %10-15'inde serum laktat düzeyi 5 mmol/l'yi geçmektedir. Sıklıkla ağır doku hipoksisi zemininde gelişir. Ayrıca tedavinin bir komplikasyonu olarak biguanid türevi ilaçlar kullanımına ek olarak salisilat, sodyum nitroprussid grubu ilaçlar ve etanol kullanımı laktik asidozu tetikleyebilir. Laktik asidoz gelişen hastaların altta yatan nedenden bağımsız olarak %50'den fazlasında mortalite görülebilmektedir (28).

2.7.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

2.7.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diabetes mellitusta makrovasküler hastalık görülme sıklığı artmıştır (32). Özellikle hipertansiyon, aile öyküsü, sigara içiciliği, dislipidemi varlığında makrovasküler hastalık görülme ihtimali artar. Kardiyovasküler, serebral ve periferik damar lezyonları ile karakterize olur. Diyabetik hasta popülasyonunda makrovasküler hastalıklar daha erken dönemde başlar ve daha sık görülür (29). Hipergliseminin derecesi ile makrovasküler, mikrovasküler komplikasyonlar ve genel mortalite oranları arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (30, 31).

Makrovasküler değişimlerin başlangıcında ateroskleroz vardır. Ateroskleroz tüm toplumda çeşitli risk faktörlerin de etkisiyle, yaşla birlikte artan bir sorundur. Ancak diyabetik hastalarda; hiperglisemi, dislipidemi, insulin direnci, obezite ve hipertansiyon varlığının da katkısı ile hem daha sık görülür hem de daha hızlı ilerler (32). Yapılan çalışmalarda postprandial hipergliseminin aterosklerozun gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (33). Aterosklerotik hastalık zemininde gelişen bu durum koroner kalp hastalığı açısından yatkınlık oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %75'i kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamlarını yitirmektedirler. Üstelik koroner kalp hastalığı bulunan bireyler içerisinde diyabetik hastalar daha kötü prognoza sahiptirler. Önemli bir gösterge olarak da diyabetin süresi mevcut risk faktörlerinden bağımsız şekilde koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede artışa neden olur. Koroner kalp hastalığı saptanan diyabetik hastaların yanında asemptomatik koroner hastalık insidansı da yüksektir.

Diyabetik hasta popülasyonunda sessiz miyokardiyal iskemi oranları %20'den fazla olarak bildirilmektedir. Tüm bunlara ek olarak kardiyak otonom disfonksiyon iskemiyeye karşı ağrı yanıtını da bozmaktadır (34).

Pre-diyabetik dönemde bulunan hastalara bakıldığında da koroner arter hastalığı mortalitesi, diyabetik olmayanların 2-3 katı yüksek bulunmaktadır. Pre-diyabetik dönemde (BAG ve BGT) hipertansiyon, dislipidemi, mikroalbuminüri, hemostatik ve inflamatuvar göstergeler gibi metabolik sendromun bileşenlerinin arttığı gösterilmiştir. Tek başına BAG veya tek başına BGT'ye göre, BAG ve BGT'nin bir arada olduğu vakalarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (34).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile postprandiyal hipergliseminin diyabette bağımsız bir risk faktörü olduğunu savunan görüşler çoğalmıştır. Tip 2 diyabetiklerde postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalık gelişiminde açlık glukoz düzeyinden bağımsız olarak doğrudan bir ilişkisi bulunduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla postprandiyal glukoz değerlerinin kontrol altına alınması, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları önleyebilir veya geciktirebilir (34).

Diabetes Mellitus'ta kan basıncı kontrolü önemlidir. Birleşik Ulusal Komite'nin (Joint National Committee: JNC) (35) raporunda belirttiği biçimiyle hipertansiyon, kan basıncının 130/80 mmHg'dan yüksek olmasıdır (diyabet ya da böbrek hastalığı ile aynı zamanda hipertansiyonu olan kişiler için). Bu durum, tip 2 diyabetik popülasyonda %70 oranında görümesiyle non-diyabetiklere göre 2 kat daha sıklıdır. Tip 2 DM'de hipertansiyon, genellikle santral obezite ve dislipidemiyi de içeren insülin rezistansı, metabolik sendromun bir bileşenidir (35).

Arteriyel hipertansiyon varlığında diyabetik mikro ve makroanjyopatinin başlangıcı ve ilerlemesi kolaylaşır ve diyabette mortalite 4-6 kat artar. Diyabeti ve hipertansiyonu olan bireylerde ciddi kardiyovasküler olay gelişme ihtimali, sadece diyabet ya da sadece hipertansiyonu olanlardan 2-3 kat yüksek bulunmuştur. Ayrıca beyaz önlük hipertansiyonu, izole sistolik hipertansiyon, nokturnal hipertansiyon gibi hipertansiyonun alt grupları diyabetik hastalarda nondiyabetik hastalara oranla daha sıklıdır (35).

Diyabetin bir diğer makrovasküler komplikasyonu serebrovasküler hastalıklardır. Altta yatan neden santral perfuzyonu sağlayan vasküler yapılarda gelişen ateroskleroz sonrası oluşan trombuslardır. Elbette yaş faktörü ve hiperkoagulabilite kolaylaştırıcı diğer etkenlerdir. DM'de iskemik inme riski 2-6 kat artmıştır. İnmeyle ilgili mortalitenin %7'si

diyabet kaynaklıdır. Diyabetiklerin de %25'i inme nedenli ölmektedirler. Hemorajik tip inmeler ancak %8 oranındadır. Diyabetik hastalarda inme daha ölümcül olmakta ve daha fazla sekel bırakmaktadır (36).

2.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerini ve venullerini etkileyen bir mikroanjiopati tablosudur (37). Günümüzde diyabetik retinopati tüm dünyada 20-65 yaş arasında körlük nedenlerinin başında gelip Diabetes Mellitus'un en önemli komplikasyonlarından biridir. Hastalığın süresi, başlangıç yaşı, diyabet tipi, hipertansiyon hikayesi ve obezite varlığı, retinopati ve görme kaybının gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (38). Modern tedavi yöntemleri ile diyabetlinin yaşam süresinin uzaması diyabetik retinopati görülme sıklığını arttırmaktadır (39,41). Diyabetik retinopati görülme sıklığı 15 yıllık insüline bağımlı diyabetiklerde %98, insülin kullanan 30 yaş üzerindeki diyabetiklerde %82, insüline bağımlı olmayan diyabette %58 civarındadır (42).

Retinopatik lezyonlar basit ve proliferatif lezyonlar olarak 2 gruba ayrılır. Diyabetlilerin tümünde retinopati gelişmez. Diyabetik popülasyonun yaklaşık %25'inin diyabetik retinopatinin çeşitli formlarına sahip olduğu, bunların % 5'inin ise proliferatif retinopati olarak adlandırılan ileri devrede olduğu bildirilmektedir (43). Otuz yaşından önce tanı almış bir hastada tanıdan 10 yıl sonra retinopati görülme sıklığı %50 iken 30 yıl sonra bu oran %90'a ulaşmaktadır (40).

Diyabetik Nefropati

Son dönem böbrek yetersizliklerinin yaklaşık yarısını diyabetik nefropati hastaları oluşturur. Diyabetik nefropati seyri başlıca 5 dönem halinde incelenir (44);

1. Akut böbrek hipertrofisi ve hiperfonksiyonu ile seyreden başlangıç dönemi
2. Normoalbuminürik sessiz dönem
3. Başlangıç halinde diyabetik nefropati
4. Klinik diyabetik nefropati dönemi.
5. Üremi dönemi

Bu evreler kısaca özetlenirse;

1. Glomerüler hiperfiltrasyon evresi: Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) artar. Tanı sırasında GFH>150 ml/dak görülürse nefropati gelişme riski daha yüksektir. Bu dönemde geriye dönüşümlü böbrek büyümesi olur. Etkili bir glisemik kontrol ile GFH’nda yaklaşık olarak % 10 azalma sağlanabilmektedir (44).

2. Sessiz evre (normoalbuminüri evresi): GFH yüksekliğinin seyri devam eder ancak idrarda albumin seviyesi normaldir. Böbrek glomerüllerinde yapısal değişiklikler (glomerül bazal membranında kalınlaşma gibi) oluşur. İlk 2 evreyi birbirinden ayırmak zordur ve 5-15 yıl kadar sürebilirler (44).

3. Nefropati başlangıç evresi (mikroalbuminuri evresi): Bu evrede idrarla atılan albumin miktarının arttığı görülür. İdrar albumini normalde 1.5-20 mcg/dak iken bu evrede 20-200 mcg/dak arasındadır. Mikroalbuminüri klinik olarak nefropati ortaya çıkmadan önce saptanan en önemli bulgudur. Böbrek glomerüllerinde yapısal değişiklikler artmıştır ve GFH’da azalma başlar. Koruyucu tedavilerle klinik nefropati geciktirilmesi erken tanı aracılığıyla sağlanabilir. Ek olarak mikroalbuminüri bulunan diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların daha fazla olduğu saptanmıştır (44).

4. Klinik nefropati evresi (aşikar nefropati=makroalbuminüri evresi): İdrarla albumin atılımı dakikada 200 mcg’dan, 24 saatte ise 300 mg’dan fazla bulunur ve GFH azalmaya devam eder. Bu evredeki hastaların birçoğunda hipertansiyon vardır. Beraberinde sıklıkla retinopati ve hiperlipidemi eşlik eder (44).

5. Son dönem böbrek yetmezliği evresi: Makroalbuminuri bulunan hastaların 4-5 yıl sonra % 50’sinde GFH yarı yarıya azalmaktadır. Devam eden 3 yıl içinde de SDBY gelişebilmektedir. Bu evrede kanda üre düzeyi yükselmiştir. Renal replasman tedavileri gerekebilir (44).

Diyabetik hastalarda başka bazı renal problemler de ortaya çıkabilir. Diyabetik hastaların bir kısmında Tip IV renal tübüler asidoz (hiporeninemik hipoaldosteronizm) görülebilir. Bu hasta grubunda ilaçlarla indüklenebilen [özellikle anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri] hiperpotasemiye yatkınlık vardır. Tüm bunlara ek olarak diyabetik hastalar radyokontrast madde kullanımı sonrası nefrotoksisiteye daha yatkındır (45).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati hastanın günlük yaşamını etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. En önemli zorluk nöropatinin belirlenmesi ve tedavi sürecinde yaşanmaktadır. Nöropatinin

tanısını ve gelişimini etkileyen faktörler vardır. Bunların başında diyabet süresi, A1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyet gelmektedir (46, 47). Periferik ve otonom nöropati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından (48). Gelişiminde biyokimyasal değişikliklerin yanı sıra hemodinamik değişiklikler ve genetik yatkınlığın da rolü olduğu belirtilmektedir. Ayrıca alkol ve sigara kullanımının nöropati riskini arttırdığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (49).

Etyopatogeneizde artmış oksidatif stres sonucu oluşan hidroksil radikalleri aracılığı ile endotelial hücrelere direkt toksik etki kan-nöron bariyerinin bozulması gösterilmiştir. Mikrovasküler iskemi sonucu oluşan hipoksi progresif nöron hasarı ve kaybına neden olur. Bu durum patogeneizde önemlidir. Gelişen bu endonöral mikrovasküler patoloji hipoksiye yol açar ve segmental demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyonun ardından sinir ileti hızı yavaşlayıp diyabetik nöropati semptomlarına yol açar (49).

Diyabet ve Hiperlipidemi

Diyabetik hastalarda hiperlipidemi mutlaka önemsenmeli ve lipid profili yılda en az bir defa değerlendirilmelidir. Diyabetik hastalarda lipoprotein metabolizmasındaki bozukluğun önemi ateroskleroz sürecini hızlandırmasından kaynaklanmaktadır. Diyabetiklerde hiperlipidemi prevalansı genel popülasyona oranla 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Tip 2 DM hastalarında en sık görülen lipid bozukluğu trigliserid yüksekliğidir.

Obez diyabetiklerde kilo verdimen hem glisemik dengeyi hem de lipoprotein bozukluğunu düzeltmektedir. Diyabetiklerde hipertrigliseridemi VLDL'nin aşırı yapımına ek olarak klirensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca hiperinsülinemi hepatik VLDL yapımını arttırır. Trigliseridlerin klirensindeki azalma ise lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmadan dolayıdır. Glisemik kontrol ile lipoprotein lipazın aktivitesinin artması için uzun süre kontrollü bir serum glukoz seviyesi olmalıdır (50).

2.8. Tiroid Bezi

Tiroid bezi, kalp atım hızı, lipid metabolizması, iskelet sistemi, oksijen ve ısı üretimi gibi metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde kritik öneme sahip bir organdır (51).

2.8.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi embriyonal dönemde ilk üç ayda gelişmektedir. Gelişimi beşinci haftadan itibaren başlayıp onuncu gestasyon haftasına kadar tamamlanmaktadır. Tiroid bezi

medyan ve lateral tomurcuklardan gelişir. Medyan tomurcuk hormonları salgılayan foliküler tiroid dokusuna ilerlerken lateral tomurcukların gebeliğin yaklaşık beşinci haftasında dördüncü ve beşinci brankial faringeal ceplerden oluşan ultimobranşiyal cisimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. İntrauterin onuncu haftada, sağ ve sol lateral tomurcuklar, medyan tomurcukla birleşip bezin iki loblu formunu oluştururlar. Fetal gelişim sürecinde, tiroid bezinin orijin konumundan (dilin tabanında yer alan foramen çekumdan) itibaren trakeanın lateralinde bulunan ön alt boyun bölgesinde nihai yerine inmesi gerekmektedir. Tiroid, dil tabanına skuamöz epitel ile kaplı olan tiroglossal kanalla tutunmaktadır. Bezin kaudal hareketi sırasında, bu kanal uzar ve daha sonra dejenere olarak ve atrofiye uğramaktadır. Bezin iniş veya gelişim sürecindeki anormallik konjenital lezyonlarla sonuçlanmaktadır (51).

Tiroid bezi konum olarak ön alt boyun bölgesinde bulunmaktadır. İsthmus, krikoid kıkırdağın ön halkasına veya trakeanın ön kısmına yerleşmektedir. Tiroid bezinin sağ ve sol lobları trakeanın her iki yanında bulunmaktadır. Bez, longus colli ve paraspinal kas sisteminin ön kısmında ve strap kasların arka bölgesinde yerleşmektedir. Sıklıkla tiroid bezi klavikulaların üst kısmında sonlanmakla birlikte, üst mediasten bölgesinde substernal uzantı da oluşabilmektedir. Piramidal lob olarak isimlendirilen aksesuar lob, insanların yaklaşık yarısında bulunabilir ve genellikle bezin istmus kısmından yukarı uzanım göstermektedir (51). Tiroid bezi zengin bir damar ağına sahiptir. Superior ve inferior tiroidal arterler ile ayrılmaktadır. Sağ ve sol superior tiroidal arterler, taraf external karotid arterlerin ilk dallarıdır ve kökenlerinden tiroid bezine kadar olan aşağı bölgenin perfuzyonundan sorumludurlar. Subklavyen arterlerden kaynaklanan tiroservikal trunkusların her biri ise inferior tiroidal arteri oluşturmaktadır (51).

Tiroid bezinde tiroksin (T4) ve triiodotironinin (T3) hormonlarının sentezi altı temel basamaktan oluşmaktadır (52).

1. Bazal membran boyunca iyodürün aktif olarak sodyum iyot simporter ile tiroid hücresine taşınması (yakalama)
2. İyodür oksidasyonu ve tiroglobülin içindeki tirozil artıklarının iyodinasyonu (organifikasyon) (iodotirozin oluşumu: hormon olarak inaktif),
3. Hormon olarak aktif iyodotironinler T3 ve T4'ün oluşması için tiroglobülin içindeki iyodotirozin moleküllerinin çiftlerinin tiroid peroksidaz ile bağlanması (coupling)

4. Tiroglobülinin pinositoz ve proteolizi ile dolaşıma serbest iyodotironinler ve iyodotirozin salınımı
5. Serbest kalan iyodürün korunması ve yeniden kullanımı ile tiroid hücresi içindeki iyodotirozinlerin deiodinasyonu
6. T4'ün T3'e intratiroidal 5'-deiodinasyonu

2.8.2. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Değerlendirilmesi

Toplumda tiroid fonksiyon bozukluklarına sık rastlanmaktadır. Özellikle saç dökülmesi, duygu durum değişiklikleri, yorgunluk, obezite gibi sağlık sorunlarında sıklıkla tiroid fonksiyon bozukluğu akla gelmekte ve tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla tiroid hormon testleri istenmektedir. Bu kliniğe dair karar verebilmek için hastanın şikayetleri, fizik muayene bulguları ve tiroid hormon konsantrasyonları birlikte değerlendirilmelidir.

Zaman zaman klinik bulgular ile laboratuvar testlerinin uyumsuz olduğu görülür. Bu durumlarda interferans yapan çeşitli faktörlerden şüphelenilir ve daha ileri tetkikler planlanabilir. Ayrıca tiroid hastalığının seyri zaman içinde kendiliğinden de değişebilmektedir. Bu tür durumlarda ise karar verebilmek için periyodik testler yapılarak çözümleme zaman içinde yapılabilir. Sistematik bir hastalık olmadıkça normal TSH düzeyi primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir.

Serum TSH konsantrasyonu ile tiroid hormon konsantrasyonları arasında ters log-linear bir ilişki vardır; yani serum tiroid hormonlarındaki minimal değişiklikler dahi TSH düzeyinde büyük değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle hassas immunometrik yöntem ile çalışılan TSH ölçümleri tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için tarama testi olarak kullanılabilir (53).

2.8.2.1. TSH Ölçümleri

Günümüzde TSH ölçümleri 3. nesil immünoradyometrik (IRMA) yöntemi veya immunokemiluminisans (ICMA) yöntemleri kullanılarak yapılmaktadır. Her iki yöntemin fonksiyonel ve analitik hassasiyetler 0,01 mU/mL den daha azdır. TSH salınımı sirkadyen bir ritim izlemektedir. Sabah saatlerinde en yüksek değerler saptanırken gece TSH konsantrasyonu düşme eğilimi göstermekte ve gün içindeki TSH değişkenliği 0,95 ile 2 mU/mL arasında olmaktadır. Bu durum tedavi kararını etkileyecek kadar önemli olabilir. Ayrıca aynı bireyde TSH normal sınırlarda kalmak kaydıyla % 40-50 ye varan değişkenlik gösterebilir. Bu bilgidен hareketle hastanın farklı zamanlardaki TSH değerlerinde 0,2-1,6

mU/mL arasındaki değışkenlikleri normal kabul etmek gerekir. Tüm bunlara rağmen sıklıkla TSH ölçümleri güvenilir testlerdir. Tartışmalı olsa da genellikle laboratuvarlar TSH için normal aralığı 0,35-4,5 mU/mL arasında vermektedir ancak genç erişkinler ve orta yaş birey için kabul edilen TSH sınırları 0,5-2,5 mU/mL arasındadır (54).

Fizyolojik olarak yaşla birlikte TSH yükselmektedir. NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş gruplarında TSH üst sınırı (97,5 persantil) 3,5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4,5 mU/mL ve 80 yaş üzerinde 7,5 mU/mL olarak belirlenmiştir (55). Serum TSH konsantrasyonunun yaşla birlikte artması adaptif bir mekanizma olarak değerlendirilmiştir. Ancak TSH laboratuvar kaynaklı çeşitli nedenler ile serumda bazı antikorların varlığında yalancı yüksek ölçülebilir (56). MakroTSH denilen durumda TSH kanda bulunan bir immunglobulin ile birleşip renal klirens uğramayan büyük bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks biyoaktif olmayıp, immunoaktifdir ve serumda artar. Bu tür durumlarda klinik olarak ötiroid olan birey TSH yüksekliği nedeniyle subklinik hipotiroidi tanısı alabilir. Aynı şekilde plazmada heterofil antikor varlığıyla da TSH konsantrasyonu yalancı yüksek ölçülebilir.

TSH partikülünün yapısındaki heterojenite nedeniyle veya TSH izoformlarının varlığında hormonun biyolojik aktivitesi bozulmaktadır. Bu nedenle örneğin santral hipotiroidide dahi TSH düzeyi yalancı yüksek bulunabilir. Bu olguların %35 inde TSH düşük % 41 inde normal %25 inde yüksek bulunmuştur. Bu durum yanlışlıkla primer hipotiroidi olarak değerlendirilmemelidir. TSH diğer biyokimyasal belirteçlerden de etkilenir. Örneğin hastanın serumu lipemik ise TSH değeri olduğundan daha düşük çıkar (57).

2.8.2.2. Tiroid Otoantikorları

Otoimmün tiroid hastalıklarının (OİTH) değerlendirilmesinde genellikle serum tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) ölçümü kullanılmaktadır. Bu antikor Hashimoto tiroiditi tanısında değerli olmakla birlikte, Graves hastalığı ve postpartum tiroidit durumlarında da saptanmaktadır. Otoimmün tiroid hastalığı bulunan ve Anti-TPO pozitifliği olan birçok hastada Antitiroglobulin (Anti-Tg) yüksek bulunacağından bu antikor tanıya fazla katkı yapmamaktadır. Ayrıca düşük derecede Anti-Tg titrelerine yaşlı bireylerde ve diğer otoimmün hastalıklarda da rastlanabilir. Anti-TPO düşük titrede olup, Anti-Tg düzeyi yüksek olan OİTH % 5 civarındadır. Bu nedenle OİTH tanısında rutin Anti-Tg bakılması önerilmez. Ancak tiroid maligniteleri takibinde Tg ölçümlerini, Anti-Tg varlığı etkileyeceğinden mutlaka beraber

bakılması gereklidir. Hashimoto tiroiditi'nde Anti-TPO ve Anti-Tg %95-100 oranında, Graves hastalığında %60-90 oranında pozitif görülür (53).

2.8.2.3. Subklinik Hipotiroidi

Serumda serbest tiroid hormon düzeyleri normal iken yüksek TSH konsantrasyonunun saptandığı tanımlamadır. Prevalans çalışmalarında toplumda %4-15 civarında bildirilmiştir. Görülme sıklığını etkileyen faktörler iyot eksikliği, iyot fazlalığı, cinsiyet, ırk, yaş gibi etkenlerdir. Genellikle klinik anlamda bir semptom ve bulguya rastlanmaz veya bu biyokimyasal parametre ile mevcut şikayetleri açıklamak zor olabilir. Üst sınırı geçmiş TSH ($TSH > 4.5$ mU/mL) ve normal sT4 konsantrasyonu varlığında tanı konur. Ancak bu düzeydeki TSH yüksekliklerinin bir kısmı kendiliğinden düzelebilmektedir. Bundan dolayı 1-3 ay içindeki yineleyen benzer bir sonuçla teyit edilmesi ve gerekirse ayırıcı tanının da oluşturulması gerekir. Fertilite beklentisi olanlarda ve gebelerde teyit için bu sürelerin beklenmesi gerekmez. Subklinik hipotiroidi hastalarında, tedavi endikasyonunu belirlemek için tiroid US ve tiroid otoantikör düzeyleri ölçülmeli ve tiroid US yapılmalıdır (53, 58).

Aşık hipotiroidi tablosuna ilerleme kümülatif olarak %33-35 olup, yıllık progresyon hızı %2-3 civarındadır. TSH ve Anti-TPO seviyeleri arttıkça hastanın aşık hipotiroidiye progresyon hızı da artar. Hastaların yaklaşık yarısında, özellikle antikör negatif hastalarda, 2-5 yıl içerisinde TSH düzeyleri normal sınırlara dönebilir (58). Tedaviyi belirleyen temel faktörlerden biri TSH konsantrasyonudur. Sıklıkla $TSH \geq 10$ mU/mL olan bütün hastaların tedavi edilmesi gerektiği yönünde bir eğilim vardır. Ancak $TSH 4.5-10$ mU/mL olan hastaları tedavi etmenin faydalı olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Bu grup hastalar değerlendirilirken hipotiroidiye bağlanabilecek semptomlar da varsa tedavi edilmesi, en azından 3-6 aylık bir sürede deneme tedavisi önerilmektedir (59). Levotiroksin (LT4) tedavi dozu TSH düzeyi, komorbid hastalık ve yaş göz önünde bulundurularak ayarlanmalıdır. Genellikle 25-75 mcg/gün dozları yeterli olmaktadır (60).

Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,5-2,5 mU/mL olmalıdır. Yaşlılarda (≥ 65 yaş) ise hedef TSH 3-6 mU/mL olarak kabul edilebilir. Ancak daha ileri yaşlarda (≥ 80 yaş) $TSH \leq 10$ mU/mL hedef olarak alınmalıdır. LT4 başlangıcından sonra hedef aralığa ulaşmaya kadar 6-8 hafta aralıklar ile TSH ölçümü yapılmalı, ardından 6-12 aylık kontroller önerilmelidir (61).

2.8.2.4. Hipotiroidi

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu meydana gelen bir hastalık olup metabolik yavaşlama semptom ve bulguları ile seyrederek (58).

Genel olarak hipotiroidi 3 alt grupta incelenir (62);

Primer hipotiroidi: Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı,

Sekonder hipotiroidi: TSH yetersizliğine bağlı,

Tersiyer hipotiroidi: TRH yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hipotiroidi tablosudur.

Sekonder ve tersiyer hipotiroidi santral hipotiroidi olarak da ifade edilmektedir. Çoğunlukla semptom ve bulgulara ek olarak biyokimyasal testler ile tanı konulur. Primer hipotiroidi de serum sT4 düzeyi düşük , serum TSH düzeyi yüksektir. Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi de ise serum sT4 düzeyi ile birlikte TSH seviyesi düşük veya buna uygun yanıt verecek düzeyde yükselmemiştir (63). Hipotiroidi görülme sıklığı popülasyona ve tanı kriterlerine göre değişmektedir. Hipotiroidi kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir (64).

Hipotiroidide bulgu ve belirtiler, tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu metabolik süreçte yavaşlama ve glukozaminoglikanların intertisyel dokuda birikmesi sonucu ortaya çıkar (65). Ortaya çıkan belirtiler tiroid hormon eksikliği derecesine ek olarak tiroid hormon eksikliği tablosunun ortaya çıkış hızına göre değişiklik gösterir. Santral hipotiroidide klinik bulgular primer hipotiroidi belirtilerine benzeyebilir ancak hipogonadizm ve adrenal yetmezlik gibi başka endokrinolojik patolojiler de tabloya eşlik edip hipotiroidi belirtilerini gizleyebilir (62).

Hipotiroidide görülen belirti ve bulgular özgül değildir. Genellikle rastlanan bulgular; cilt kuruluğu, yorgunluk, kolay üşüme, kabızlık, kramplar, yavaş konuşma, bradikardi, yüzde şişme, saç dökülmesi, depresyon, dilde büyüme ve kilo almadır. Ciddi hipotiroidi tablolarında plevral ve perikardiyal efüzyon görülebilir. Daha nadir olarak ciddi hipotiroidili hastalarda hiponatremi, karpal tünel sendromu, uyku apnesi, galaktore eşlik edip veya etmeksizin hiperprolaktinemi görülebilir (66).

LT4'ün günlük doz ihtiyacı vücut ağırlığı, yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterebilmektedir. Kısmi tiroid fonksiyon rezervi olan hastalarda, tedavi başlangıcında gereksinim 75-100 µg/gün'dür. Tiroid dokusu hiç olmayan olgularda 100-250 µg/gün gibi dozlar gerekebilir. Genç hastalarda planlanan tam dozla tedaviye başlanabilir. Ancak bir hafta

kadar yarım doz kullanımının ardından tam doza geçiş önerilmektedir. 60 yaşının üzerindeki hastalarda koroner kalp hastalığı öyküsü yoksa başlangıç dozu 50 µg/gün, koroner kalp hastalığı varsa 12,5-25 µg/gün olmalıdır. Tedavi başlangıcından sonra doz ayarlaması 6-8 hafta aralıklarla TSH konsantrasyonu ölçülerek uygulanmalı doz değişikliğinden sonra tekrar 6-8 hafta beklenerek serum TSH düzeyi kontrolü yapılmalıdır (67).

Santral hipotiroidili vakalarda, adrenal yetmezlik tabloya eşlik ediyorsa öncelikle mutlaka glukokortikoid replasmanı verilmeli devamında tiroid hormonu tedavisi eklenmelidir. Aksi halde glukokortikoid hormon ihtiyacı daha da artacağı için klinik sorunlar yaşanabilir. Santral hipotiroidili hastalarda başlangıç dozu 1,2-1,6 µg/kg/gün olarak kabul edilebilir ve doz ayarlaması serum sT4 düzeyine göre yapılmalıdır (68).

LT4 replasman tedavisinde TSH hedefi hasta özelinde değişmektedir. Gençlerde, orta yaşlılarda ve gebelik planlayan olgularda TSH hedefi 0,4-2,5 mU/mL olmalıdır. Daha ileri yaşlarda (≥65 yaş) hedef TSH 3-6 mU/mL olarak belirlenebilir. Çok yaşlılarda (<80 yaş) ise TSH≤10 mU/mL hedef olarak alınmalıdır (69, 70). Hipotiroidiye ait bazı klinik belirtilerin, serum TSH düzeyi normal aralığa dönse dahi birkaç ay içinde normale dönebileceği hususunda hasta bilgilendirilmelidir. Uygun doza ulaştıktan sonra hasta izlemi 6-12 aylık aralıklarla serum TSH seviyesi ölçülerek yapılmalıdır (71).

Tiroid hormonunun emilimini, proteinlere bağlanmasını ve metabolizmasını etkileme ihtimali olan yeni ilaçlar tedaviye eklendiğinde, uygun aralık bırakılmalı ve 6-8 hafta sonra serum TSH konsantrasyonu ölçülerek doz ayarlanmalıdır. Tiroid hormonu beraberinde demir sülfat, kalsiyum karbonat gibi emilimi bozabilecek ilaçlar kullanılacaksa en az 4 saat ara bırakılmalıdır. Çölyak hastalığı, atrofik gastrit, Helicobacter Pylori gastriti gibi gastrointestinal hastalıklarda doz gereksinimi artabilir (66).

2.8.2.5. Subklinik Hipertiroidi

Serum tiroid hormonları (sT3 ve sT4) normal düzeyde iken, TSH'nin subnormal düzeylerdeki serum konsantrasyonunu ifade eden biyokimyasal bir tanımlamadır. Hipertiroidinin hafif bir formudur. Subklinik hipertiroidinin kliniği değişken seyreder. Yıllık takiplere bakıldığında hastaların bir kısmı aşikar hipertiroidiye ilerlerken, bir kısmı da normal TSH düzeylerine döner (72). Görülme sıklığı %0,7 ile %12,4 arasında bildirilmiştir. İyot eksikliği olan bölgelerde, kadınlarda, sigara içenlerde ve yaşlılarda daha sık görülmektedir. Hipertiroidi yapan tüm sebepler geçici veya kalıcı olarak subklinik hipertiroidinin de nedenleri

arasında bulunmaktadır. Ancak fertil dönemdeki kadınlarda TSH baskılı bulunduğunda gebelik mutlaka akla getirilmelidir (73).

Hastalık genelde asemptomatik seyreder. Zaman zaman hafif dereceli veya non-spesifik semptomlar olabilir (taşikardi, tremor gibi). Subklinik hipertiroidideki riskler TSH supresyon derecesi, süresi, hastanın yaşı ve süpresyon nedeni ile ilişkilidir. Subklinik hipertiroidinin atriyal fibrilasyon riskinde artış, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi ve özellikle postmenopozal dönemde düşük kemik mineral dansitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 60 yaşın üzerinde atriyal fibrilasyon (2,8 kat) ve 50 yaşın üzerinde serebrovasküler olaylar (SVO) artmaktadır (74). Bu iki durum birlikte düşünülünce, disritmi ve ardından gelebilecek olan SVO'dan kaçınabilmek için subklinik hipertiroidinin tedavi edilmesi gerekir. Daha genç hastalara bakıldığında tedavi edilmeleri komplikasyonlardan korunmak açısından makul olmakla birlikte, sonuçları çok belirlenmiş değildir.

Genç hasta grubunda tedavi kararı hastaya özel olmalıdır. Subklinik hipertiroidi tanısı biyokimyasal olarak konulduğu için o an supresyonu açıklayacak bir neden yoksa (nodül, LT4 doz aşımı vs.) geçici durumlardan ayırt etmek için 1-3 ay sonra TFT tekrarlanmalıdır.

Endojen olarak gelişen subklinik hipertiroidi tedavisinde temel belirleyiciler komplikasyon riski ve TSH seviyesidir. Genel anlamda TSH $<0,1$ mU/L olarak sebat eden hastalar tedavi edilmelidir. TSH 0,1- 0,5 mU/L ise altta yatan kardiyovasküler hastalık öyküsü veya osteoporoz varsa ve/veya tiroid sintigrafisinde fokal artmış tutulum alanları saptanırsa tedavi edilmelidir. Takibe bırakılan hastalarda 6 aylık aralarla TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri yapılmalıdır (53,75).

Komplikasyonlar açısından düşük riskli olgularda zaman zaman TSH $<0,1$ mU/L de olsa iyot kısıtlaması yapılarak takip seçeneği düşünülebilir. Ancak, hastada hipertiroidi semptom ve bulguları var veya tiroid sintigrafisinde fokal artmış tutulum alanları varsa tedavi başlanmalıdır. Tedavi seçenekleri aşikar hipertiroidideki gibi olmalıdır. Semptomatik hastalarda β -bloker ilaçlar kullanılabilir. Gebeler haricindeki tüm kalıcı subklinik hipertiroidi hastalarında iyot kısıtlaması yapılmalıdır (75).

2.8.2.6. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz

Tirotoksikoz, kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hipertiroidi ise tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Subklinik hipertiroidide baskılanmış TSH ($<0,4$ mU/mL) ile birlikte

normal sT3 ve sT4, aşıkâr (klinik) hipertiroidide ise baskılanmış TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 vardır (53,72).

İyot tutulumuna göre tirotoksikoz nedenleri(53);

Normal/artmış I-131 tutulumu	Azalmış RAI tutulumu
Graves hastalığı	Sessiz tiroidit
Toksik multi nodüler guatr (TMNG)	Subakut tiroidit
Toksik adenom (TA)	Amiodarona bağlı tiroidit
Koriyonik gonodotropin hormon artışına bağlı nedenler	Palpasyon tiroiditi
Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)	Hashitoksikozis
Gestasyonel hipertiroidizm	İatrojenik tirotoksikoz
TSH salgılayan hipofiz adenomu	Egzojen tiroid hormon kullanımı
Tiroid hormon direnci	Struma ovarii
	Akut tiroidit
	Foliküler tiroid kanseri yaygın metastazları

Hipertiroidi tanısı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hipertiroidi düşündürülen bulgu ve belirtiler; halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, göz belirtileri, yumuşak defekasyon veya diyare gibi durumlardır. Tanı açısından ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır. Serbest T4 normal bulunduğunda, yüksek klinik şüphe var ise sT3 bakılmalıdır.

Baskılanmış TSH ile birlikte normal sT3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiiyi, yüksek sT4 ve/veya sT3 bulunması aşıkâr (klinik) hipertiroidiiyi göstermektedir. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, hipofizer TSH salgılayan adenomu veya tiroid hormon direncini düşündürür. Laboratuvar anlamında hipertiroidi tanısının doğrulanmasının ardından, etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında 99-mTc tutulum veya I-131 tutulumu gelmektedir. Böylelikle, düşük tutulumlu tirotoksikozu normal-yüksek tutulumlu hipertiroididen ayırt etmek mümkün olmaktadır (76).

Tipik laboratuvar ve klinik bulgular mevcut olduğunda, sonografik bulgular da destekliyorsa (tiroid inferno paterni ve heterojen parankim vb), özellikle göz bulguları da eşlik ediyorsa Graves tanısı sintigrafi veya tutulum bakılmadan da konulabilir (77). TRAb, Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda, özellikle sessiz tiroidit ve Graves hastalığı ayırıcı tanısını yapmakta faydalı olabilir. Düşük ve/veya ölçülemeyen Tg değerlerinin saptanmasının egzojen

tiroid hormon kullanımına bağı olarak gelişen faktisyöz tirotoksikozda tanısai önemi vardır. Tiroid sintigrafisi, TMNG tanısında hiperaktif nodülleri göstermede faydalı olabilir. Bezde üretimin artmış olduğı durumlarda sT3 daha belirgin olarak artar iken, tiroiditlerde genelde sT4 artışı daha belirgindir (78).

2.8.2.6.1. Graves Hastalığında Tedavi

Graves hastalığına bağı hipertiroidi tedavi edilirken antitiroid ilaç (ATİ) , radyoaktif iyot (RAI) ve cerrahi seçenekleri söz konusu olabilmektedir. Her tedavi seçeneğinin olumlu ve olumsuz yanları bulunmaktadır. Bu tedavilerden herhangi biri ideal tedavi yöntemi olarak kabul edilemez. Uygun yöntemin hasta bazında düşünülmesi ve hasta yaşı, komorbidite durumu, ailenin gebelik planları gibi faktörler göz önünde bulundurularak karar verilmesi gerekir (53).

A- Antitiroid ilaçlar

Antitiroid ilaç tedavisi olarak metimazol (MMI), özel durumlarda propiltiourasil (PTU) kullanılmaktadır. PTU gebelikte veya gebelik planlayıp tedavinin bitmesini bekleyecek zamanı olmayan hastalarda veya tirotoksik krizde seçilmesi gereken ilaçtır. Ayrıca, günde tek doz uygulanabilmesi ve majör yan etki olasılığının az olmasından dolayı PTU' e üstünlüğü vardır. Etkisini metimazole metabolize olarak gösteren karbimazol ise ülkemizde bulunmamaktadır (53).

Graves hastalığında antitiroid ilaçlar primer tedavilerdendir. Hasta ötiroid olduktan sonra uzun süreli (12-24 ay) kullanılmalıdır. MMI ve PTU'in immün sisteme olan doğrudan etkisi uzun süreli remisyon ihtimaline de katkıda bulunur. Böylece, 1-2 yıl ATİ kullanımı sonrası hastalar ötiroid tutularak otoimmün hadisenin remisyonu beklenir. Antitiroid ilaç ablatif tedaviye hazırlık sürecinde geçici olarak da kullanılabilir. İlk etapta sT4 normal üst sınırın 1-1,5 katı yüksek ise 5-10 mg MMI, 1,5-2 katı ise 10-20 mg MMI, 2-3 katı ise 30-40 mg MMI kullanılması önerilmektedir. MMI 10-40 mg/gün, PTU 150-300 mg/gün ortalama dozlarda kullanılabilir. Nadiren daha yüksek dozlara çıkılması gerekebilir. Kullanılan dozun idamesinde hastanın klinik özellikleri önemlidir. Uzun süreli ATİ ile tedavi edilecek hastalarda, ilk etapda 3-6 hafta aralıklar ile kontrol edilip doz azaltılması yapılmalı, etkin en düşük doza ulaşmaya çalışılmalıdır. Ardından 1,5-2 aylık periyotlar ile takibe devam edilir (79).

Tedaviye başlanmadan önce bazal hemogram ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Bazal absolü nötrofil sayısı $<1.000/\text{mm}^3$ ise ve transaminazlar normalin üst sınırının beş katından daha yüksek ise ATİ tedavisi başlanmamalıdır. ATİ kullanımı sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Kaşıntı, deri döküntüsü, artralji gibi minör yan etkilerin

beraberinde; agranülositoz, toksik hepatit (PTU), kolestatik sarılık (MMI), vaskülit gibi daha majör yan etkiler de ortaya çıkabilir (80).

Antitiroid ilaç ile uzun süreli tedavi planı yapılan hastalarda ortalama olarak 12-24 ay süreyle ilaç kullanılmaktadır. Aktif oftalmopatisi olanlar, genç hastalar (<20 yaş), yaşlı hastalar, ablatif tedaviyi kabul etmeyenlerde bu süre daha da uzatılabilir. Antitiroid ilaç, negatifleşmeden kesilmemelidir. Tedavi kesildikten sonra ilk 3 ay 4-6 haftada, daha sonraki süreçte 3-6 aylık periyotlar ile tiroid hormonları takip edilmelidir. Antitiroid ilaç ile tedavinin en önemli dezavantajı, nüks ihtimalinin yüksek (%30-70) olmasıdır. Böyle bir durumda alternatif diğer tedavi yöntemleri denenebilir (81).

B- β -bloker Tedavisi

Tirotoksikoz tablosundaki bütün hastalarda kontrendike bir durum bulunmuyorsa β -blokaj yapılmalıdır (82).

C- Radyoaktif iyot tedavisi

Graves hastalığının tedavisinde yıllar boyunca başarı ile kullanılan ablatif yöntemdir. Gebelik ve emzirme süreci mutlak kontrendikasyonlarını teşkil eder. Oftalmopati, büyük guatr, intratoraksik guatr, mutlak cerrahi gerektiren durumlar (malignite kuşkusu vb) bu tedavi açısından olası çekinceler arasında yer alır. RAI tedavisinin ardından ilk hafta içerisinde boyunda ağrı ve şişlik gibi akut tiroidit bulguları gelişebilir. RAI tedavisinden sonra, tiroid dokusunun destrüksiyonuna sekonder tiroid hormonlarının kana sekrete edilmesi ile kısa süreli hipertiroidi alevlenmesi tablosu da görülebilir. RAI tedavisi sonrasında 1-2 hafta içinde gelişen bu durum yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar için önem taşır. Hipertiroidi bulgu ve belirtilerinin artması ve kalp hastalığının dekompanseasyonuna yol açabilir (83).

RAI sonrası hipertiroidi alevlenmesinin klinik sorun yaratacağı hasta grubu ve ağır hipertiroidisi bulunan hastalar tedaviden önceki birkaç hafta ATİ ile hazırlanarak ötiroid hâle getirilir. Bunun yanında, asemptomatik dahi olsalar profilaktik olarak β -bloker tedaviye eklenmelidir. Genç ve hafif hipertiroid hastalara ATİ ile hazırlık yapılmadan da RAI tedavisi verilebilmektedir. Hipotiroidi tablosu kalıcı olarak gerçekleşmesi durumunda tedaviye LT4 replasmanı eklenir. İlk RAI tedavisinin sonuçları işlem sonrası 6. ayda değerlendirilir. Hasta, RAI tedavisinin ardından 6. ayda hâlâ toksik ise ikinci doz RAI tedavisi verilmelidir (84).

D- Cerrahi Tedavi

Hipertiroid hastanın tedavi sürecinde ablatif yöntem kararının ardından RAI veya cerrahi tedavi arasında bir tercih yapılır. Cerrahi tedavinin endikasyonları aşağıdaki gibidir.

Büyük ve/veya intratorasik guatr, bası bulgusu, kanser şüphesi varlığı, ATİ' ye bağlı majör yan etki gelişmesi, erken dönemde gebelik isteği, RAI tedavisinin reddedilmesi ve ciddi Graves oftalmopatisi varlığında tiroidektomi planlanmalıdır. (53)

2.9. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tiroid Fonksiyon Bozukluğu

Tiroid fonksiyon bozukluklarının glukoz metabolizmasını etkilediği; insülin direncinin ise bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, dislipidemi, obezite, metabolik sendroma neden olduğu bilinmektedir. Ötiroid durumun sağlanması, insülin direncinin gelişmesini ve/veya tip 2 diyabet, obezite, metabolik sendrom gibi hastalıklara ilerlemesini önleyebilir. Ancak hastalar ötiroid halde tutulsalar bile, takiplerinde metabolik parametrelerin izlenmesi klinik açıdan önemlidir.

Tiroid fonksiyon bozukluğu diyabetik hasta grubunda genel popülasyondan daha sık görülmektedir (85). Tarama amacıyla diyabetik hastaların tamamında TSH bakılmalıdır. Tiroid stimulan hormon normal bulunmaz ise sT4 ile değerlendirme yapılmalıdır (86). Diyabetik hastalarda subklinik tiroid disfonksiyonu varlığında metabolik kontrolü olumsuz etkileyerek kardiyovasküler riski artırabilmektedir (87).

Tip 2 diyabetiklerde tiroid fonksiyon bozukluğunun erken teşhis edilmesi, yeni tanı hastaların yüksek oranı ve tanı konmamış tiroid hastalığı ile ilişkili artan kalp damar hastalığı riski göz önüne alındığında rutin olarak tarama testi yapılmalıdır.

Tanı konulmuş tiroid hastalığı bulunmayan diyabetik popülasyonda tiroid US kullanılarak bezin yapısındaki olası lezyonları değerlendiren bir çalışmada tanıli tiroid hastalığı olmayan ancak glisemik disregulasyon veya diyabetik komplikasyonlar nedeniyle çalışmaya alınan yetişkin diyabetik hastaların tiroid volümü, bez ekojenitesi, tiroid nodülü insidansı ve serum TSH düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak diyabetik grup aleyhinde sonuçlanmıştır (88).

Tip 1 diyabetik hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilgili çokça çalışma olmasına rağmen Tip 2 diyabetik popülasyonda bu birlikteliğin sıklığını tarayan araştırma sayısı görece azdır. Tiroid hormonlarındaki dalgalanmaların glisemik regülasyonunu etkilediği düşünülünce biz çalışmamızda, Tip 2 diyabetik olgularda tiroid disfonksiyonu prevalansını araştırmayı ve

diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre tiroid hastalığı açısından ayrıca taranmasına gerek olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.



3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma kapsamında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları-Diyabet polikliniğine Ocak 2017-Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran 2164 hastanın takip dosyaları retrospektif olarak tarandı.

- ✓ Poliklinik takiplerine devam etmeyen veya verilerin eksik olduğu hastalar (n=152),
- ✓ Tip 1 diyabetikler (n=252)
- ✓ Gestasyonel diabetes mellitus tanısı konanlar (n=782)
- ✓ Solid/hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi veya yüksek doz steroid tedavisi alanlar (n=147)
- ✓ Otoimmün hastalıklar nedeniyle yüksek doz steroid tedavisi alanlar (n=36)
- ✓ Renal transplantasyon sonrası devamlı steroid tedavisi alanlar (n=30)
- ✓ Karaciğer transplantasyon öyküsü ve/veya dekompanse karaciğer sirozu nedeniyle transplantasyon adayı olanlar (n=28)
- ✓ Hipofizer hastalık varlığı (n=14)

olmak üzere 1441 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Uygun kriterleri sağlayan Tip 2 diyabet tanılı 723 hasta dahil edildi. Bu hastalar içerisinde yeni tanı konan ve daha önce diyabet tanısı konularak tedavisi devam eden hastalar bulunmaktaydı. Hastaların bilgileri daha önce tarafımızca oluşturulan hasta takip formuna (Bkz. Hasta takip formu) kaydedildi. Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, diyabet yılı, tanı süresi, DM tanı konulma yaşı, aldığı tedaviler, ailede DM hikayesi, kronik komplikasyonların varlığı, eşlik eden hastalıkları, ameliyat öyküsü, başlangıç ve son tiroid fonksiyon testlerine (TSH, sT3, sT4) ek olarak tiroid disfonksiyonu açısından mevcut durumu kaydedildi. Bir diğer laboratuvar verileri olarak; 8 saatlik açlık sonrası kan şekeri, başvuru ve son HbA1c değeri, başvuru ve son C-peptid, kreatinin, vitamin D değerleri kaydedildi.

Çalışma süresince tiroid hormon testleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez Laboratuvarında elektrokemiluminesens yöntemi ile (Modular E170, Roche Diagnostics) analiz edildi. Serum TSH konsantrasyonu için normal aralık 0,27-4,2 mIU/L, serbest T4 için 12-22 pmol/L, serbest T3 için ise 3,1-6,8 pmol/L olarak belirlenmişti.

Hastalar DSÖ sınıflaması dikkate alınarak vücut kitle indeksine (VKİ) göre sınıflandırıldı. Vücut kitle indeksi $<18.5 \text{ kg/m}^2$ olması zayıf, $18,5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ olması normal, $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ olması fazla kilolu, $30\text{-}34.9 \text{ kg/m}^2$ hafif obez, $35\text{-}39.9 \text{ kg/m}^2$ orta derecede obez ve $>40 \text{ kg/m}^2$ morbid obez olarak değerlendirildi (89).

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.07.2020 tarihli, 29624016-050.99-1017 sayılı onay yazısı ile etik kurul onayı alınmıştır (Bkz. Etik kurul onay belgesi).

3.1. İstatistiksel Analiz

Kantitatif değişkenler, sürekli veri içeriyorsa ortalama ve standart hata veya medyan; kesikli (kategorik) veri içeriyorsa yüzde (%) ve frekans (n) ile ifade edilmiştir. Araştırmanın örnekleminin araştırmanın evrenini kapsadığı için standart sapma yerine standart hatanın kullanımı daha uygun görülmüştür. Standart hata evrenin standart sapmasıdır. Ölçüm içeren verilerde normal dağılıma uygunluğu kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov, Shapiro Wilk Testleri, kutu grafikleri ve Curtosis-Skewness kullanılmıştır. Veriler normal dağılım göstermediği için kıyaslamalar için non-parametrik testler kullanılmıştır.

İkiden fazla sürekli veri içeren non-parametrik grubun ortalamalarının karşılaştırılması ve farklılığın tespiti için Kruskal-Wallis testi; post hoc olarak Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki sürekli veri içeren non-parametrik grubun ortalamalarının karşılaştırılması ve farklılığın tespiti için ise yine Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Beklenen sayıların 5'den az olabildiği durumlar için Cochran İlkeleri gözetilmiştir. $n < 20$ veya $20 < n < 40$ olup, beklenen en az bir değerin 5'den az olduğu durumda Fisher'in Kesin Testi; $n > 40$ olup, beklenen en az bir değerin 5'den az olduğu durumda Süreklilik Düzeltmesi (Yates); haricinde Pearson Ki Kare Testi sonuçları kabul edilmiştir. Çoklu ordinal veriler içinse Linear-by-Linear Ki Kare Testi sonuçları alınmıştır. Bazı ileri analizlerin uygunluğunun kontrolü için Pearson Korelasyon Testi denenmiştir.

Korelasyonlarda karşılaştırılan verilerden birisi hep non-parametrik olduğu için Spearman Korelasyon sonuçları esas alınmıştır. Parametrik ve bağımlı grupların farklılığı "Bağımlı Eş Örneklem (One Sample) t Testi" ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek istatistiksel anlamlı fark düzeyi $p < 0,05$ olarak tanımlanmıştır. Analizler IBM SPSS-21 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir

4. BULGULAR

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Diyabet Polikliniği'nde Tip 2 diyabet tanısı ile takip edilen ve çalışma parametrelerinin kayıtlı olduğu 723 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların 377' si (%52,1) erkek, 346' sı (%47,9) kadındı. Ortalama yaş $58,3 \pm 11,2$ yıl idi; kadınlarda ($59,4 \pm 12,1$ yıl) erkeklere ($57,3 \pm 11,8$ yıl) göre daha yüksekti. Yaş gruplarına bakıldığında hastaların %69'u 65 yaşından küçük iken % 31'i ≥ 65 yaş idi. Cinsiyetlere göre yaş grubu dağılımına bakıldığında kadınların % 33,8' i, erkeklerin ise % 28,4' ü ≥ 65 yaş idi. Kadın hastalarda 65 yaş üstü populasyon erkeklere göre çoğunlukta idi (**Tablo 4 ve 5**).

Tip 2 diyabet tanısının ilk konduğu yaş incelendiğinde ortalama tanı yaşı $47,7 \pm 1,5$ yıl iken en erken tanının 11 yaşında, en ileri tanı yaşının da 81 olduğu saptandı. Hastaların diyabet süreleri ortalama $10,7 \pm 7,9$ yıl, polikliniğimizde ortalama takip süreleri ise $19,2 \pm 10,8$ ay idi. Ortalama vücut kitle indeksleri $31,0 \pm 6,2$ kg/m² saptandı. Kadınlarda VKİ erkek hasta grubuna kıyasla daha yüksek görüldü ($32,4 \pm 6,4$ kg/m² ve $29,7 \pm 5,7$ kg/m²). Ortalama sigara maruziyeti 12,8 paket/yıl iken erkeklerde bu oran kadınlara kıyasla yaklaşık 4 kat daha fazla saptandı ($19,2$ paket/yıl- $5,8$ paket/yıl) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Hastalara ait demografik verilerin cinsiyete göre dağılımları

Değişkenler		Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	p
Yaş (yıl)	Toplam	58,3	11,2	21	90	0,96
	Kadın	59,4	12,1	22	90	
	Erkek	57,3	11,8	21	90	
Tanı yaşı (yıl)	Toplam	47,7	1,5	11	81	0,11
	Kadın	47,5	11,9	17	81	
	Erkek	47,8	11,1	11	78	
Diyabet süresi (yıl)	Toplam	10,7	7,9	1	39	0,001
	Kadın	11,9	8,4	1	35	
	Erkek	9,5	7,2	1	39	
Takip süresi (ay)	Toplam	19,2	10,8	1	36	0,83
	Kadın	19,2	10,9	3	36	
	Erkek	19,2	10,6	1	36	
VKİ (kg/m ²)	Toplam	31,0	6,2	17,4	65,2	0,01
	Kadın	32,4	6,4	18,4	65,2	
	Erkek	29,7	5,7	17,4	62,3	
Sigara (paket/yıl)	Toplam	12,8	21,9	0	150	0,001
	Kadın	5,8	14,4	0	105	
	Erkek	19,2	25,3	0	150	

Tablo 5. Yaş grubu ve cinsiyete göre dağılım (n=723)

	<65 yaş		≥65 yaş		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kadın	229	66,2	117	33,8	346	47,9
Erkek	270	71,6	107	28,4	377	52,1
Toplam	499	69	224	31	723	

Vücut kitle indeksine göre ayrıntılı incelendiğinde Dünya Sağlık Örgütü obezite sınıflaması dikkate alındığında hastaların % 0,4' ü zayıf , %15,6' sı normal, %33,3' ü fazla kilolu, %28,9' u hafif derecede obez, %14,4' ü orta derecede obez, %7,3' ü ise morbid obezdi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %50,6'sında farklı derecelerde obezite mevcuttu. Ayrıca kadınlarda morbid obezite sıklığı erkeklere kıyasla yaklaşık 3,5 kat daha yüksek bulundu (kadında %11,6 ve erkekte %3,4) (**Tablo 6**).

Tablo 6. Diyabetik hastalarda cinsiyete göre vücut kitle indeksi dağılımı (n:723)

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Zayıf	1	0,3	2	0,5	3	0,4
Normal	42	12,1	71	18,8	113	15,6
Fazla kilolu	84	24,3	157	41,6	241	33,3
Hafif obez	116	33,5	93	24,7	209	28,9
Orta obez	63	18,2	41	10,9	104	14,4
Morbid obez	40	11,6	13	3,4	53	7,3
Toplam	346		377		723	

Aile öyküsü sorgulandığında hastaların %65,1'inin 1. derece akrabasında diyabet öyküsü olup bu oran kadın ve erkeklerde benzerdi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,38). Tip 2 diyabetik popülasyonda eşlik eden hastalıklar incelendiğinde istatistiksel anlamlı olarak hastaların %61'inde hipertansiyon eşlik etmekte olup kadınlarda (%55,1) erkeklere (%44,9) oranla daha yüksek oranda görüldü (p=0,001). Koroner arter hastalığı sıklığı %25,7 iken erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 kat sıklığı artmış bulundu ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001) (**Tablo 7**).

Diyabetik hastaların %14,1'inde kronik böbrek yetersizliği mevcut iken bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,42). Hem iskemik hem hemorajik serebrovasküler olay kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2 kat yüksek olup tüm popülasyonda serebrovasküler olay %2,9 saptandı (p=0,03) (**Tablo 7**).

Tablo 7. Diyabete eşlik eden kronik hastalıklar

		Kadın		Erkek		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	
Hipertansiyon	Yok	103	36,5	179	63,5	282	39	0,001
	Var	243	55,1	198	44,9	441	61	
Koroner arter hastalığı	Yok	281	52,3	256	47,7	537	74,3	0,001
	Var	65	34,9	121	65,1	186	25,7	
Kronik böbrek yetersizliği	Yok	301	48,5	320	51,5	621	85,9	0,42
	Var	45	44,1	57	55,9	102	14,1	
Kalp yetersizliği	Yok	333	48,1	359	51,9	692	95,7	0,50
	Var	13	41,9	18	58,1	31	4,3	
Serebrovasküler olay	Yok	331	47,2	371	52,8	702	97,1	0,03
	İskemik	13	72,2	5	27,8	18	2,5	
	Hemorajik	2	66,7	1	33,3	3	0,4	
Periferik arter hastalığı	Yok	346	48,3	370	51,7	706	99	0,03
	Var	0	0	7	100	7	1	
Hipertiroidi	Yok	339	47,5	375	52,5	719	98,8	0,07
	Var	7	77,8	2	22,2	9	1,2	
Hipotiroidi	Yok	300	45,4	361	54,6	761	91,4	0,001
	Var	46	74,2	16	25,8	62	8,6	

Tip 2 diyabetik hasta grubunda tiroid disfonksiyonu öyküsüne bakıldığında hastaların % 1,2'sinde hipertiroidi öyküsü mevcut olup hipotiroidi öyküsü sorgulandığında tüm populasyonda %8,6 hipotiroidi öyküsü vardı. Başvuru sırasında bilinen hipotiroidisi olan hastalar içerisinde %74,2 ile kadınlarda, erkeklerden (%25,8) yaklaşık 3 kat fazla saptandı ($p=0,001$) (Tablo 7).

Yine diyabetik hastaların öyküsünde ameliyat geçmişine bakıldığında hasta grubunun %38,7'sinde geçirilmiş en az bir ameliyat öyküsü bulunmaktaydı. Tüm hasta grubunun %4,1'i tiroidektomili iken, %6,9'unda kolesistektomi, %6,2'sinde koroner by-pass, %4,7'sinde katarakt, % 3,7'sinde ekstremitte amputasyonu, %2,1'inde karpal tünel operasyonu öyküsü bulunmaktaydı (Tablo 8).

Tablo 8. Diyabetik hastaların ameliyat öyküsü

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
Yok	180	52	263	69,8	443	61,3
Tiroidektomi	23	6,6	7	1,9	30	4,1
Histerektomi	17	4,9	-	-	17	2,4
Nefrektomi	2	0,6	2	0,5	4	0,6
Mitral kapak replasmanı	3	0,9	1	0,3	4	0,6
Kolesistektomi	31	9	19	5	50	6,9
Katarakt	18	5,2	16	4,2	34	4,7
Karpal tünel	12	3,5	3	0,8	15	2,1
Koroner by-pass	11	3,2	34	9	45	6,2
C/S	28	8,1	-	-	28	3,9
Apendektomi	15	4,3	9	2,4	24	3,3
Amputasyon	6	1,7	21	5,6	27	3,7
Vasküler greft	-	-	2	0,5	2	0,3
Toplam	346		377		723	

C/S: Seksiyo

Tip 2 DM hasta popülasyonunun anti-diyabetik tedavi rejimlerine bakıldığında %0,6 hasta sadece tıbbi beslenme tedavisi ile takip edilmekteydi. Hastaların %20,7'si OAD + Bazal insülin rejimi ile yine %20,7'si OAD + Bazal bolus insülin rejimiyle, %4 hasta OAD + Bazal plus mikst insülin ile takip edilmekteydi. Sadece OAD ile tedavi edilen hasta oranı %42,9 saptandı. OAD almayıp bazal bolus insülin tedavisi alan hastalar %8,9 saptandı. Sadece bazal insülin alan hasta %1,4 olarak tespit edildi. GLP bazlı rejim ile tedavi edilen hasta oranı %0,8 ile azınlıktaydı. Cinsiyetlere göre tedavi rejimleri tüm gruplarda birbirine yakın oranlarda görüldü (**Tablo 9**).

Tablo 9. Tip 2 diyabetik hastaların anti-diyabetik tedavi rejimleri (n:723)

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
TBT	3	0,9	1	0,3	4	0,6
OAD-Bazal insülin	69	19,9	81	21,5	150	20,7
OAD-Bazal Bolus insülin	75	21,7	75	19,9	150	20,7
OAD- Bazal plus mikst insülin	17	4,9	12	3,2	29	4
OAD	148	42,8	162	43	310	42,9
Bazal Bolus insülin	26	7,5	38	10,1	64	8,9
Bazal insülin	4	1,2	6	1,6	10	1,4
GLP-1 Analogları	4	1,2	2	0,5	6	0,8
Toplam	346		377		723	

TBT: Tıbbi beslenme tedavisi, OAD: Oral antidiyabetik, GLP-1: Glukagon like peptid-1

Diyabetik hastaların eşlik eden hastalıklarının tedavisi açısından kullandığı ilaçlara bakıldığında; tiroid hormon replasmanı alan hasta oranı %15,5 iken, bu oran kadın hastalarda yaklaşık 3 kat fazlaydı. Antitiroid ilaç kullanımı %1,1 seviyesinde saptandı. Hastaların %35 inde kardiyak veya santral sinir sistemi kaynaklı hastalıklar nedeniyle Asetilsalisilik Asit kullanımı mevcuttu. Antihipertansif tedaviye bakıldığında büyük çoğunluğu RAS blokerleri oluşturmakta olup ACEİ/ARB kullanımı hastalar içerisinde %56 iken kalsiyum kanal blokeri kullanımı %20,2, tiazid diüretik kullanımı %29,3 iken furosemid diüretik kullanımı %4,1 seviyesindeydi ancak mikroalbüminüri nedeni RAS blokeri tedavisinin ve kalp yetmezliği, nefrotik sendrom nedeni diüretik ilaç kullanımının bu hasta grubunda seçenekler arasında olduğunu da dikkate almak gerekmektedir. Tüm hastaların %53,1'i dislipidemi nedeniyle statin kullanırken %4,3'unun fenofibrat kullandığı görüldü. Yine hastaların %18,7'si nöropati nedeniyle ilaç kullanmaktaydı (**Tablo 10**).

Tablo 10. Diyabetik hastalarda eşlik eden hastalıklar açısından ilaç kullanımı

		Kadın		Erkek		Toplam		p
		n	%	n	%	N	%	
Tiroid ilacı	Yok	254	42,1	349	57,9	603	83,4	0,001
	L-T4	86	76,8	26	23,2	112	15,5	
	ATİ	6	75	2	25	8	1,1	
Asetilsalisilik asit	Yok	238	50,6	232	49,4	470	65	0,04
	Var	108	42,7	145	57,3	153	35	
Antikoagulan	Yok	330	48,8	346	51,2	676	93,8	0,08
	Var	16	35,6	29	64,4	45	6,2	
Beta bloker	Yok	235	48,5	250	51,5	485	67,1	0,65
	Var	111	46,6	127	53,4	138	32,9	
ACEİ/ARB	Yok	126	39,6	192	60,4	318	44	0,001
	Var	220	54,3	185	45,7	405	56	
CaKB	Yok	261	45,2	316	54,8	577	79,8	0,01
	Var	85	58,2	61	41,2	146	20,2	
Statin	Yok	162	47,8	177	52,2	339	46,9	0,97
	Var	184	47,9	200	52,1	384	53,1	
Fenofibrat	Yok	336	48,6	356	51,4	692	95,7	0,08
	Var	10	32,3	21	67,7	31	4,3	
Alfa bloker	Yok	329	47,7	361	52,3	690	95,4	0,67
	Var	17	51,5	16	48,5	33	4,6	
Nöropatik ilaç	Yok	275	46,8	313	53,2	588	81,3	0,22
	Var	71	52,6	64	47,4	135	18,7	
Tiazid	Yok	218	42,7	293	57,3	511	70,7	0,001
	Var	128	60,4	84	39,6	212	29,3	
Furosemid	Yok	338	48,8	355	51,2	693	95,9	0,02
	Var	8	26,7	22	73,3	30	4,1	

ACEİ/ARB: Anjiyoensin konverting enzim inhibitörü / Anjiyotensin reseptör blokeri, CaKB: Kalsiyum kanal blokeri, L-T4: Levotiroksin, ATİ: Antitiroid ilaç

Laboratuvar verileri değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda hastane başvurusu sırasında tip 2 diyabetik hastaların HbA1c ortalaması 9,1% (normal değer: %4,8-%5,6) açlık kan şekeri ortalaması 192 mg/dL (normal değer: 70-100), C-peptid düzeyleri 3 ng/mL (normal değer: 1,1-4,4) saptandı. Bu değerler kadın ve erkeklerde oldukça benzerdi. D vitamini düzeyi değerlendirilen 477 hastanın D vitamini ortalaması 20,8 ng/mL (normal değer>30 ng/mL) olarak saptandı. Mikroalbuminüri olan 237 hastanın mikroalbuminüri seviyesi ortalaması 524 mg/gr (normal değer <30 mg/gr) saptandı ancak diyabet süresine göre değerlendirildiğinde yıllara göre artmaktaydı (**Tablo 11**).

Tablo 11. Hastaların laboratuvar verileri

		Ortalama	SD	Minimum	Maximum
Kreatinin (mg/dL)	Toplam (723)	0,9	0,6	0,2	7,9
	Kadın	0,9	0,6	0,2	7,9
	Erkek	1	0,5	0,3	7,7
HbA1c (%)	Toplam (723)	9,1	2,4	4,8	18,9
	Kadın	9,1	2,5	4,8	18,9
	Erkek	9,2	2,3	5	18,5
Glukoz (mg/dl)	Toplam (723)	192	82,8	45	570
	Kadın	190	84,1	59	570
	Erkek	195	81,6	45	520
C- Peptid (ng/mL)	Toplam (668)	3	1,5	0	12,6
	Kadın	3	1,5	0	12,6
	Erkek	3,1	1,6	0,3	10,5
25(OH)D (ng/ml)	Toplam (477)	20,8	12,4	2,6	96,4
	Kadın	20,1	13,8	2,6	96,4
	Erkek	21,6	10,6	4,1	59
Mikroalbuminüri (mg/gr.kreat)	Toplam (237)	524	1,092	0	10,000
	Kadın	533	854	0	4,500
	Erkek	516	1,272	0	10,000
	5 (-) Yıl	297	509	31	2,500
	5-14 Yıl	574	1,087	0	6,800
	15 (+) Yıl	584	1,277	0	10,000

Tip 2 diyabetin komplikasyonları değerlendirilirken hastalar diyabet süresine göre <5 yıl, 5-14 yıl, >15 yıl olarak gruplandırıldı. Diyabet komplikasyonları analizlerinin tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İlk beş yıl retinopati sıklığı %29 iken >15 yılda %52,3'e yükseldiği görüldü (p=0,001). Nefropati sıklığı ilk beş yılda %22,5 iken 5-14 yıl diyabetik arasında %30,4 olup 15 yılın üzerindeki diyabetik grupta % 45.9 saptandı (p=0,001). Nöropatiye bakıldığında ilk beş yılda sıklık %36 iken 15 yılın sonunda %55 e yükseldiği görüldü (p=0,001). Yine diyabetik ayak sıklığı da yıllara göre artmaktaydı. İlk beş yılda

diyabetik ayak sıklığı %2,9 iken 15 yılın sonunda 5 kat artarak %14,7 ye yükseldiği tespit edildi ($p=0,001$)(**Tablo 12**).

Tablo 12. Tip 2 diyabetik hastalarda yıllara göre komplikasyon değerlendirmesi

		<5 yıl		5-14 yıl		>15 yıl		p
		n	%	n	%	n	%	
Dislipidemi	Yok	97	46,4	113	38,2	53	24,3	0,001
	Var	112	53,6	183	61,9	165	75,7	
Retinopati	Yok	180	86,1	213	72	104	47,7	0,001
	Var	29	13,9	83	28	114	52,3	
Nefropati	Yok	162	77,5	206	69,6	118	54,1	0,001
	Var	47	22,5	90	30,4	100	45,9	
Nöropati	Yok	173	82,8	201	67,9	98	45	0,001
	Var	36	17,2	95	32,1	120	55	
Diyabetik ayak	Yok	203	97,1	272	91,9	186	85,3	0,001
	Var	6	2,9	24	8,1	32	14,7	

Diyabetik hastaların karakteristik bulgularını değerlendirdikten sonra çalışmamızın temel amacı olan diyabetik popülasyonda tiroid disfonksiyonu prevalansına bakıldığında; bizim çalışmamızda tiroid disfonksiyonu sıklığı %21,4 saptanırken kadın/erkek oranı yaklaşık 3 kat kadınlar aleyhine saptandı ($p=0,001$)) (**Tablo 13-a**).

Tablo 13-a. Tip 2 diyabetiklerde tiroid disfonksiyonunun cinsiyete göre dağılımı

Tiroid Disfonksiyonu		Kadın		Erkek		Toplam		p
		n	%	n	%	N	%	
	Yok	233	40,9	336	59,1	569	78,6	0,001
	Var	113	73,4	41	26,6	154	21,4	

Yıllara göre artan sıklığa bakıldığında ise beş yıllık periyotlar ile tiroid disfonksiyonu sıklığında artış göze çarpıyordu. İlk 5 yıl tiroid disfonksiyonu sıklığı %17,7 iken 5-14 yıl arasında %21,3, 15 yılın üzerinde %24,8 saptandı ancak bu sonuç istatistiksel anlamdı değildi ($p=0,08$) (**Tablo 13-b**)

Tablo 13-b. Tip 2 diyabetiklerde tiroid disfonksiyonunun yıllara göre dağılımı

Tiroid Disfonksiyonu		<5 yıl		5-14 yıl		>15 yıl		p
		n	%	n	%	n	%	
	Yok	172	82,3	233	78,7	164	75,2	0,08
	Var	37	17,7	63	21,3	54	24,8	

Çalışmamızda Tip 2 diyabetik hastalarda tiroid fonksiyon testleri değerlendirmesine bakıldığında TSH ortalaması $2,6 \pm 3,6$ mIU/L (normal değer: 0,27-4,2 mIU/L) sT4 ortalaması $16,4 \pm 2,8$ pmol/L (normal değer: 12-22 pmol/L) sT3 ortalaması $4,6 \pm 1,0$ pmol/L (normal değer: 1 -6,8 pmol/L) olarak saptandı. Kadın ve erkeklerde sT4 ve sT3 ortalamaları benzer iken TSH kadınlarda ortalama 2,1 mIU/L erkeklerde 2,8 mIU/L saptandı (**Tablo 14**).

Tablo 14. Tiroid fonksiyon testlerine göre ortalama değerler

		Ortalama	SD	Min	Max
TSH (mIU/l)	Toplam (n:723)	2,6	3,6	0,05	80
	Kadın	2,8	5	0,05	80
	Erkek	2,1	1,5	0,05	14
sT4 (pmol/l)	Toplam(n:717)	16,4	2,8	4,5	38,6
	Kadın	16,5	3,2	4,5	38,6
	Erkek	16,4	2,4	8,6	23,8
sT3 pmol/l	Toplam(n:635)	4,6	0,9	2,1	11,6
	Kadın	4,6	1	2,7	11,6
	Erkek	4,7	0,8	2,1	11,4

Tip 2 diyabetik popülasyonda tiroid fonksiyon testlerine göre klinik durum değerlendirildiğinde; hastaların %78,6 sinin ötiroid olduğu görülken %21,4 hastada tiroid disfonksiyonu mevcuttu. %15,1 hastada hipotiroidi saptandı. Buna ek olarak kadınlarda hipotiroidi sıklığı erkeklere göre yaklaşık 4 kat artmış bulundu. %4,3 hastada subklinik hipotiroidi görülürken, tüm hastaların %0,3'u subklinik hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon replasman almakta olup %4 hastada subklinik hipotiroidi varlığına rağmen replasman tedavi almamaktaydı.

Hastaların %2'sinde hipertiroidi saptandı. Tüm hastaların %0,6'sı subklinik hipertiroidi olup %1,4 hastada aşikar hipertiroidi mevcuttu. Aşikar hipertiroidi nedeniyle tedavi alan hasta grubunun %70 i ötiroid olup %20 si hala hipertiroid seyrederken %10 unda iyatrojenik hipotiroidi geliştiği görüldü (**Tablo 15**).

Tablo 15. Tiroid fonksiyonlarına göre klinik durum değerlendirmesi

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ötiroid	233	67,3	336	89,1	569	78,6
Hipotiroidi	84	24,3	25	6,6	109	15,1
Hipertiroidi - Ötiroid	5	1,4	2	0,5	7	1
Hipertiroidi -Hipertiroidi	2	0,6	0		2	0,3
Hipertiroidi - Hipotiroidi	1	0,3	0		1	0,1
Subklinik Hipertiroidi	2	0,6	2	0,5	4	0,6
Subklinik Hipotiroidi (LT4 +)	1	0,3	1	0,3	2	0,3
Subklinik Hipotiroidi (LT4 -)	18	5,2	11	2,9	29	4
Toplam	346		377		723	

LT4+: Levotiroksin replasmanı alan hasta, LT4-: Levotiroksin replasmanı almayan hasta

Yaşa göre gruplandırıldığında 65 yaş altı hastalarda hipotiroidi oranı %14,4 iken 65 yaş üstü hastalarda %16,5 olarak görüldü. Subklinik hipotiroidi olup replasman tedavisi alan hasta oranı % 0,3 ile cinsiyete göre dağılım yapılan grupla benzerdi. Aşık hipertiroidi olan hastaların çoğunluğunun 65 yaşının üzerinde olması ve subklinik hipertiroidi olan hastaların çoğunluğunun 65 yaş altı olması bir diğer dikkat çekici bulgu olarak göze çarpmaktaydı (**Tablo 16**).

Tablo 16. Diyabetik hastalarda yaşa göre tiroid fonksiyonları açısından klinik durum

	< 65 yaş		≥65 yaş		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
Ötiroid	398	79,8	171	76,3	569	78,6
Hipotiroidi	72	14,4	37	16,5	109	15,1
Hipertiroidi - Ötiroid	4	0,8	3	1,3	7	1
Hipertiroidi -Hipertiroidi	0		2	0,9	2	0,3
Hipertiroidi - Hipotiroidi	0		1	0,4	1	0,1
Subklinik Hipertiroidi	3	0,6	1	0,4	4	0,6
Subklinik Hipotiroidi (LT4 +)	2	0,4	0		2	0,3
Subklinik Hipotiroidi (LT4 -)	20	4	9	4	29	4
Toplam	459		224		723	

LT4+: Levotiroksin replasmanı alan hasta, LT4-: Levotiroksin replasmanı almayan hasta

Vücut kitle indeksi ve HbA1c' ye göre tiroid fonksiyonları korelasyonları değerlendirildiğinde başlangıç TSH ($r= 0,12$) ve son TSH ($r= 0,15$) ile vücut kitle indeksi arasında zayıf pozitif korelasyon görüldü ($p=0,001$) (**Tablo 17**). Bu sonuçtan hareketle bizim

çalışmamızdaki hasta grubunda vücut kitle indeksi arttıkça hem başlangıç hem son TSH düzeyi daha yüksekti.

Yine istatistiksel anlamlı olarak başlangıç HbA1c ile ilk sT4 arasında zayıf pozitif korelasyon ($r=0,10$) mevcuttu ($p=0,01$). Ek olarak son sT3 değeri ile son HbA1c arasında zayıf negatif korelasyon ($r= -0,10$) saptandı ($p=0,01$). Yani son HbA1c düzeyi daha yüksek hastalarda sT3 düzeyi daha düşük bulundu ($r=0,00-0,24$ zayıf korelasyon, $r=0,25-0,49$ orta korelasyon, $r=0,50-0,74$ güçlü korelasyon $r=0,75-1,00$ çok güçlü korelasyon) (**Tablo 17**).

Tablo 17. Tiroid fonksiyon testlerinin vücut kitle indeksi ve HbA1c değerleri ile korelasyonu

	Vücut kitle indeksi		İlk HbA1c		Son HbA1c	
	r	p	r	p	r	p
sT4 (İlk)	- 0,30	0,36	0,10	0,01	0,11	0,01
sT4 (Son)	-0,60	0,09	0,07	0,05	0,06	0,11
TSH (İlk)	0,12	0,001	-0,03	0,42	-0,05	0,15
TSH (Son)	0,15	0,001	-0,04	0,26	-0,05	0,19
sT3 (İlk)	-0,01	0,78	-0,02	0,58	-0,04	0,28
sT3 (Son)	-0,04	0,33	-0,03	0,52	-0,10	0,01

Spearman Korelasyonu verilmiştir.

Hastaların tiroid fonksiyon testleri değerlendirmesi altta yatan hastalık ve/veya HbA1c değerine göre yapıldığında kronik böbrek yetersizliği olan hasta grubunda TSH ortalaması olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken ($p=0,05$) sT4 ve sT3 değerleri daha düşük saptandı ($p=0,001$). Aynı durum nefropati varlığı açısından da geçerliydi ($p=0,01$) (**Tablo 18**).

Retinopati ile TSH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmazken retinopatisi olan hasta grubunda sT3 düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü ($p=0,01$) (**Tablo 18**).

Başlangıç HbA1c > 8 olan grupta istatistiksel anlamlı olarak sT4 klinik olarak daha yüksek saptanırken ($p=0,01$) TSH ve sT3 açısından istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı (**Tablo 18**).

Vücut kitle indeksine göre değerlendirildiğinde obez gruplarda normal VKI'ye göre kıyasla istatistiksel anlamlı olarak TSH ve sT3 değerleri daha yüksek bulundu (**Tablo 18**).

Tablo 18. Klinik duruma göre tiroid fonksiyon testleri değerlendirmesi

		TSH			sT4			sT3		
		Ortalama	SD	p	Ortalama	SD	p	Ort.	SD	p
Hipertansiyon	Yok	2,5	2,9	0,27	16,2	2,5	0,06	4,7	0,9	0,002
	Var	2,7	4,3		16,1	3		4,5	0,9	
Koroner Arter Hastalığı	Yok	2,7	4,2	0,10	16,3	2,8	0,01	4,6	0,9	0,19
	Var	2,3	2,1		16,8	2,7		4,6	0,9	
Kronik Böbrek Yetersizliği	Yok	2,6	4	0,05	16,5	2,8	0,19	4,7	0,9	0,001
	Var	2,8	2,5		16,1	2,7		4,3	0,7	
Nefropati	Yok	2,6	4,3	0,01	16,4	2,8	0,76	4,7	0,9	0,01
	Var	2,5	2,7		16,5	2,8		4,4	0,9	
Retinopati	Yok	2,7	4,5	0,40	16,5	2,8	0,71	4,7	0,8	0,01
	Var	2,7	2,8		16,4	3		4,5	0,9	
Dislipidemi	Yok	2,9	5,5	0,99	16,5	2,6	0,11	4,6	0,8	0,89
	Var	2,5	2,3		16,4	3,3		4,6	1	
HbA1c	≤8	2,5	2	0,43	16,2	2,8	0,01	4,6	0,7	0,39
	>8	2,7	1,9		16,6	2,8		4,6	1	
BMI	Zayıf	3,4	2	0,01	15	0,9	0,58	4,7	0,6	0,02
	Normal	2,4	2,6		16,6	2,6		4,4	0,8	
	Fazla Kilolu	2,6	5,3		16,5	3,1		4,8	1,1	
	Hafif Obez	2,6	2,9		16,5	2,8		4,6	0,7	
	Orta Obez	2,5	2,7		16,2	2,7		4,6	0,7	
	Morbid Obez	3,4	3,7		16,3	1,9		4,4	0,7	

Tablo 19. Tip 2 diyabetik hastalarda dislipidemi varlığında hipotiroidi sıklığı

	Hipotiroidi var		Hipotiroidi yok		Toplam	Odds Ratio	p
	n	%	n	%	N		
Dislipidemi var	76	16,5	384	83,5	460	1,38	0,15
Dislipidemi yok	33	12,5	230	87,5	263		
Toplam	109	15,1	614	84,9	723		

Tip 2 diyabetik hastalarda dislipidemi varlığında hipotiroidi sıklığına bakıldığında dislipidemi olan grupta hipotiroidi sıklığı %16,6 dislipidemi olan grupta hipotiroidi sıklığı %12,5 saptandı ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.15) (**Tablo 19**).

5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabetli hastalarımızda tiroid disfonksiyon prevalansını araştırdığımız çalışmamızın ana bulguları; i) Tüm hastaların başvuru sırasında %8,6'sında hipotiroidi, % 1,2'sinde hipertiroidi tanısı vardı. ii) Hipotiroidisi olan hastaların %74,2' si kadındı. iii) Hastaların sadece %15,6' sı normal VKİ'ye sahipti (kadınlarda %12,1, erkeklerde % 18,8) ve TSH ile VKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu. iv) Serbest T3 konsantrasyonu diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, hipertansiyon ve periferik arter hastalığı eşlik eden hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü. v) Diyabetik nefropati olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında diyabetik nefropati olan hastaların TSH konsantrasyonu daha yüksek ve serbest T3 konsantrasyonları daha düşük bulunmuştu. vi) Serbest T3 ile HbA1c arasında negatif korelasyon saptandı.

Whicham çalışması iyot yeterli alanda yaşayan genel popülasyonda tiroid disfonksiyon prevalansını %6,6 olarak vermiştir (90).

Tiroid disfonksiyon sıklığının yaş ile birlikte arttığı ve kadınlarda sık olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da takip süresince hipotiroidisi var olan hastaların yaş ortalaması 59,6 yıl idi. ATA kılavuzu da 60 yaş üzeri tüm kadınların TSH ölçümünü önermektedir (58).

Farklı çalışmalarda diyabetli hastalarda tiroid disfonksiyonunun normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Perros ve ark. 1301 erişkin tip 1 ve 2 diyabetli hastada prevalansı %13,4 olarak bildirmişlerdir (91). Otoimmün diyabet ile otoimmün tiroid hastalıklarının birlikteliği iyi bilinmektedir. Bazı kanıtlar tip 2 diyabet ile de hipotiroidinin ilişkili olabileceğini öngördürmekte, hatta tip 2 diyabette yaşın daha ileri olması nedeni ile nerede ise tip 1 diyabette görülen prevalans oranları bildirilmektedir.

Norveç' te yapılan popülasyon bazlı HUNT çalışmasında otoimmün ve tip 2 diyabette tiroid disfonksiyon prevalansı incelenmiştir. Kesitsel, popülasyon bazlı yapılan bu çalışmada 1995-1997 yılları arasında HUNT2 çalışmasına 34235 kişi ve 2006-2008 yıllarında HUNT3 çalışmasına 48809 kişi dahil edildi. Hastaların beyanı, serum tiroid hormon ölçümleri ve Norveç Reçeteleme Bilgi Bankası kullanılarak hipotiroidi ve hipertiroidi varlığı belirlendi. HUNT2' de yaşa göre düzeltme yapıldığında otoimmün diyabette diyabetik olmayanlara göre hipotiroidi prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksekti. HUNT2 VE HUNT3' de tip 2 diyabet hipotiroidi prevalansı ile ilişkili bulunmamıştı (92).

Ramos ve ark. tip 1 ve 2 diyabetli hastalarda tiroid disfonksiyon prevalansını kesitsel olarak incelemişler, % 13,1' inde herhangi bir tiroid disfonksiyonu olduğunu ve en sık da subklinik hipotiroidinin bulunduğunu bildirmişlerdir (tüm hasta grubunun %12' si). Bu oranın daha önceki yayınlara göre oldukça yüksek bulunmasını hasta gruplarının yaş ortalamasının ileri olması ile izah etmişlerdir. Aşkar hipotiroidi % 0,7, subklinik hipertiroidi % 0,3 ve klinik hipertiroidi % 0,3 olarak saptanmıştır (93).

Subekt İ ve ark. 299 tip 2 diyabetli hastada tiroid disfonksiyon prevalansını araştırmışlar, % 7,59' unda hipotiroidi, %2,3' ünde hipertiroidi saptamışlar ve kesitsel çalışmalarında tiroid disfonksiyon oranını % 9,9 olarak bildirmişlerdir (94). Han C ve ark. 36 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde tip 2 diyabetlilerde subklinik hipotiroidi prevalansını %10,2 (% 4,69-18,86) olarak belirlemişlerdir. Farklı çalışmalarda %17,0-27,7 arasında değişmekle birlikte en yüksek prevalans Hindistan popülasyonundan bildirilmiştir (95,96). Çin popülasyonunda 2007-2012 yılları arasında yapılan metaanalizlerde ise subklinik hipotiroidi prevalansı % 9,69-12,81 arasında bulunmuştur (97). Bu oranların yüksek olması iyot eksikliği bölgesi olması ile ilişkili olabilir.

Kliniğimiz verileri incelendiğinde tip 2 diyabetik hasta grubunda tiroid disfonksiyon öyküsüne bakıldığında hastaların %8,6' sında hipotiroidi, % 1,2' sinde hipertiroidi, öyküsü mevcuttu. Başvuru sırasında bilinen hipotiroidisi olan hastaların %74,2' si kadındı.

Bizim çalışmamızda başvuru anında tiroid disfonksiyon sıklığı %21,4 saptanırken kadınlarda erkeklere göre üç kat fazla idi. Başlangıç ve yıllar içerisinde artan sıklığa bakıldığında ise diyabet yaşı arttıkça tiroid disfonksiyon sıklığının da arttığı dikkati çekmekteydi. Diyabet yaşı < 5 yıl olan vakalarda tiroid disfonksiyon sıklığı %17,7, 5-14 yıl olanlarda %21,3, 15 yılın üzerinde diyabeti olanlarda ise %24,8 olarak saptandı.

Tip 2 diyabet prevalansı giderek artmakta, bu sebeple diyabet risk faktörleri taşıyan bireylerin diyabet açısından taranması pek çok kılavuzda önerilmektedir. Amerikan Tiroid Cemiyeti de tiroid disfonksiyonunu erken saptayabilmek için 35 yaşından itibaren serum TSH konsantrasyonunun ölçülmesini ve daha sonra da her 5 yılda bir tekrarlanmasını, tip 2 diyabette ise daha sık tekrarlanabileceğini önermektedir (58). Bu tarama maliyet-etkin bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar ve tiroid disfonksiyonu arasındaki potansiyel ilişki gösterilmiş olmasına rağmen USPTF asemptomatik bireylerde tiroid disfonksiyonunun taranmasının gerekliliğine işaret eden net kanıt olmadığı için genel tarama önermemiştir (98).

Kılavuzların tiroid disfonksiyonunu kimlerde ve hangi test/testlerle değerlendirilmesi ile ilgili önerileri de farklılık göstermektedir. Tip 2 diyabette tiroid disfonksiyonunun taranmasının önemi tartışmalı olmakla birlikte tarama amacı ile hangi testlerin (sadece TSH, TSH ve Anti-TPO veya TSH ve serbest T4) kullanılacağı, hangi aralıklarla tekrarlanacağı ve kar-zarar oranı net değildir. Amerikan Diyabet Cemiyeti her diyabetlide tiroid palpasyonu yapılmasını, > 50 yaş diyabetiklerde ve dislipideminin eşlik ettiği tüm diyabetiklerde serum TSH konsantrasyonunun ölçümünü önermektedir (17). Amerikan Tiroid Kılavuzunda ise diyabet tanısı konduğu sırada ve daha sonra da her 5 yılda bir tekrarlanmasını önermektedir (58). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği de tip 1 diyabetli hastaların tümünde ve gerekirse tip 2 diyabet hastalarında TSH bakılmasını, TSH normal değilse, serbest T4 bakılmasını önermektedir. Tip 1 diyabette ilk tanıda otoimmün tiroidit yönünden anti-TPO ve anti-Tg ile de taranmasını önermektedir. Ayrıca metabolik kontrol sağlandıktan sonra TSH kontrolü yapılmalı, test normal ise 1-2 yılda bir ya da tiroid hastalığına ilişkin semptom oluştuğunda TSH tekrarlanmalıdır (3).

Polikliniğimize başvuran hastalarımızın ilk değerlendirmelerinde tüm hastalarda TSH ölçümünün yapılmış olduğu, buna karşılık 717 (% 99,2) hastada TSH ve serbest T4' ün birlikte ölçüldüğü, 635' inde (%87,8) ise TSH, serbest T4 ve serbest T3 ölçümlerinin birlikte yapılmış olduğu saptandı. Anti-TPO ve Anti Tg ölçümü ise rutin değerlendirmede yapılmamış, klinik gereklilik halinde istenmişti. Diyabetik hastalarımızın ilk değerlendirmesinde mutlaka TSH ölçümü yaptığımızı, bunu hastanın yaşı ve eşlik eden dislipidemi varlığına göre planlamadığımız sonucunu çıkartabiliriz. Ancak hastalarımızın başvuru sırasında yaş ortalamasının 55 yaşın üzerinde olması, diyabet sürelerinin 10 yıldan fazla olması ve %87,6' sının VKİ' nin normalden fazla olması bu yaklaşımımızı haklı çıkarmaktadır.

Öte yandan subklinik tiroid disfonksiyonlarının progresyon hızı oldukça düşüktür. Eşlik eden komorbiditelerin katkısı ve kullanılan ilaçların neden olabileceği interferanslar nedeni ile tiroid disfonksiyonu tanısı koymak bazen zor olabilir. Bazı antidiyabetik ilaçlar serum TSH konsantrasyonunda artışa sebep olabilir. Ayrıca yaşlı bireylerde yaşa spesifik TSH aralıklarının kullanılması düşünülebilir. Bu bulgular da tarama programlarının önemini kısıtlamaktadır.

Hastalarımızın son vizitlerindeki serbest T3 konsantrasyonu ile HbA1c değeri arasında zayıf, negatif korelasyon saptandı. Serbest T3' ün insulin sekresyonunu stimule edici etkisinin azalması bu bulguyu açıklayabilir.

Son dönemlerde tiroid hormonlarının endotelial fonksiyonun düzenlenmesindeki rolü anlaşıldıkça diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkileri ilgi odağı olmuştur.

Aşkar ve subklinik hipotiroidi glomerular filtrasyon hızında azalma ve kronik böbrek yetersizliği riskinde artışa sebep olur. Bu durum geriye dönüşümlüdür ve tiroid hormon replasmanı ile düzelebilir. Subklinik hipotiroidili tip 2 diyabetli hastaların diyabetik nefropati prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (99). Son dönemlerde ötiroid genel popülasyonda yüksek-normal TSH ve düşük-normal serbest T3 renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur ve bu bilgi ötiroid durumda dahi tiroid hormonlarının renal fonksiyonları etkileyebileceğini düşündürmüştür.

Wu J ve ark. ötiroid tip 2 diyabetli bireylerde serbest T3 konsantrasyonunun diyabetik nefropati ile ters ve bağımsız olarak ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Zhang ve ark . büyük bir kohort çalışmasında serbest T3 konsantrasyonu normal aralıkta olsa dahi kronik böbrek yetmezliği riskinde artış ile, yine bir başka çalışmada da yüksek mikroalbuminüri prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (100, 101).

Serbest T3 ile nefropati arasındaki ilişkiyi izah edebilecek pek çok mekanizma rol almaktadır. Tiroid hormonlarının vasküler ve endotelial fonksiyonlar üzerine önemli etkileri vardır. Subklinik hipotiroid hastalarda endotelial disfonksiyonun levotiroksin replasmanı ile düzelebildiği gösterilmiştir (102).

Diyabetik olmayanlarda düşük T3 konsantrasyonunun endotel disfonksiyonu için bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Deneysel modellerde T3' ün vasküler düz kas hücrelerinde direk ve indirek etkiler ile endotel fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir (103). Ayrıca db/db diyabetik farelerde T3' ün fosfatidilinositol 3 kinaz aktivitesini artırarak ve TGF- β 1 ekspresyonunu azaltarak albuminüriyi azalttığı ve renal hasarı düzelttiği gösterilmiştir (104). Bir diğer açıklama ise T3' ün metaboliti olan 3,5-diiodotironinin sirtuin 1 (SIRT1) ekspresyonunu artırarak NF- κ B ve JNK aktivasyonunu inhibe ettiği ve renal hücreleri koruyabileceğidir (105).

Subklinik hipotiroidi ile diyabetik nefropati arasında ilişki gösterilmiştir. Ayrıca ötiroid durumda bile tiroid hormon düzeyi ile nefropati arasında ilişki gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da diyabetik nefropati olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında diyabetik nefropati olan hastaların TSH konsantrasyonu daha yüksek ve serbest T3 konsantrasyonları daha düşük bulunmuştu, serbest T4 konsantrasyonları arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Whickham çalışmasında antikor negatif olan bireylerde subklinik hipotiroididen aşık ar hipotiroidiye progresyon hızı % 2,6, antikor pozitif olanlarda ise % 4,4 olarak belirlenmiştir (90). Bu hızın diyabetiklerde arttığına işaret eden bir çalışma yoktur. Gray ve ark. diyabetik hastalarda antikor pozitifliğinde progresyon hızının %5 olduğunu bildirmiş olsa da toplum bazlı Fremantle çalışmasında tip 2 diyabetli kadınların hiçbir i 5 yıllık takip sonunda aşık ar hipotiroid olmamıştı ve bu bulgu tip 2 diyabette subklinik hipotiroidinin önemini sorgulamamıza neden olmaktadır (106, 107).

Kadiyala R ve ark. pragmatik bir yaklaşım ile tüm diyabetli hastalardan TSH ve anti-TPO ölçülmesini, daha sonra yıllık TSH ölçümünü tip 1 diyabetliler, antikoru pozitif olanlar ve TSH konsantrasyonu üst normal düzeyde olanlar ile sınırlandırmayı, tiroid-hipofiz aksını değerlendirmek için sT4' ün de seçili vakaya eklenebileceğini önermişlerdir. Whickham çalışmasını baz alarak serum TSH konsantrasyonu için kesme değerini > 2.0 mU/l kabul etmişler; TSH > 2.0 mU/l ve antikor pozitif ise yıllık TSH ölçümü yapılmasını, < 2.0 mU/l ve antikor negatif ise 3-5 yılda bir ölçülmesini önermişlerdir (108).

Kendi çalışmamıza baktığımızda diyabet yaşı arttıkça tiroid disfonksiyonunun da arttığı ve 15 yıldan fazla takip edilen hastalarda %24,8 olduğu görüldü. Bulgularımız yıllar içinde tiroid disfonksiyonunda artış olduğu ve 15 yıldan uzun takip edilen yaklaşık her dört hastadan birinde tiroid disfonksiyonu gelişebileceğini göstermiştir. Ancak TSH için hangi kesme değerinin üzerindeki hastaların yakın izlenmesi gerektiğini belirleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardı. Çoğu hastamızın dosya kayıtlarında başlangıçta tiroid otaoantikorları bulunmamaktaydı, bu sebeple hastalarda TSH ölçüm sıklığı açısından belirli bir periyod oluşturulamamıştı. Ayrıca hastaların tiroid bezinin ultrasonografik incelemeleri de düzenli kayıt edilmemişti ve parankim ekojenitesi, tiroid volümü, nodül varlığı gibi bulgular eksikti.

Hastalarımız diyabet ve diyabet dışı hastalıklar nedeni ile pek çok ilaç almaktaydılar ve bu ilaçların tiroid hormon konsantrasyonları üzerine etkilerini belirlememiz mümkün olmamıştı. Referans hastane olmamız nedeni ile hasta grubumuzu daha çok ileri yaş, komorbiditeleri olan, diyabet süresi uzun, metabolik kontrolü kötü, komplike hastalar oluşturmaktaydı. Bu nedenle tiroid hormon konsantrasyonlarını etkileyen çok sayıda faktör vardı. Ek olarak, tiroid hormonları günün farklı saatlerinde elde edilen kan örneklerinden

alışılış ve levotiroksin replasman tedavisi alan hastaların optimal şartlarda örnek verdiğine dair bilgimiz yoktu .



6. SONUÇLAR

Tiroid disfonksiyonu, özellikle de hipotiroidi sıklıkla tip 2 diyabetlilere eşlik etmektedir. Tip 2 diyabetli hastaların pek çoğu aşık hipotiroid olsalar dahi asemptomatik olabilirler. Tiroid disfonksiyonuna bağlı klinik bulgular kötü metabolik kontrol nedeni ile maskelenebilir. Tespit edilmeyen tiroid bozuklukları metabolik kontrolü zorlaştırabilir ve kardiyovasküler olay gelişme riskini artırabilir. Erken tespit edilerek tedavi edildiğinde metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar önlenir. Tüm bunlar tip 2 diyabetik bireylerde tiroid disfonksiyonunun erken dönemde tespit edilmesinin önemini destekleyen bulgulardır.

Diyabette tiroid disfonksiyonunun gelişmesi ve progresyonunda rol alan faktörleri anlayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer deyişle, tiroid disfonksiyonunda diyabet gelişmesindeki mekanizmaların da anlaşılabilmesi için yeni bilgilere ihtiyaç vardır.

Randomize kontrollü çalışmalar ile tiroid bozukluğunun veya diyabetin tedavisinde kullanılan ilaçların istenmeyen etkileri ile ilişkisi gösterilebilir.

Tip 1 ve 2 diyabette tiroid disfonksiyonunun doğru bir şekilde teşhis ve tedavi edilmesi için sistematik yaklaşımları içeren kılavuzların geliştirilebilmesi önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. WHO Document Production Services, Geneva, 2006, pp. 1-41.
2. Michael OA, Gbadebo AO, Akinlade A. Prevalence, pattern and determinants of myths and misconceptions among patients with diabetes mellitus in South West Nigeria. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2018;8(2).
3. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu- 2019. 12. Baskı Ağustos. 2019.
4. Taşkıran B, Güldiken S, Peynirci H, Altun BU, Tuğrul A. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Tiroid Hastalığı. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;26(2).
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013 Feb;28(2):169-80.
6. Vanderpump M, Tunbridge W. The epidemiology of thyroid diseases. Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
7. Baş DM, Mavis U. Tip 2 diabetik kadınlarda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisi.
8. Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva endocrinologica*. 2005;30(4):217.
9. Satouf M, köten M. Obezite ve diyabet ilişkisi relationship between obesity and diabetes.
10. Zuhur S, Ozpancar N. The effect of care needs on quality of life and chronic disease care in patients with diabetes. *Turkish journal of family medicine and primary care*.14(1):56-65.
11. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*. 2014;37(1):9-16.

12. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
13. Cavan D, da Rocha Fernandes J, Makaroff L, Ogurtsova K, Webber S. *IDF diabetes atlas*, Brussels: International Diabetes Federation. ISBN 978-2-930229-81-2; 2015.
14. De Fronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 (Supplement 2):S127-S38.
15. Emral R. Tip 2 diabetes mellitus patofizyolojisinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu dışında kalan sorunlar. *Türkiye Kinikleri Endokrinoloji-özel konular*. 2015;8(2):15-20.
16. Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *Journal of experimental and clinical medicine*. 2012;29(1s):30-8.
17. American Diabetes Association. *Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2020*. *Diabetes care*. 2020;43(supplement 1):s193-s202.
18. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. *IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311-21.
19. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. World Health Organization; 1999.
20. Mayfield JA. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria*. *Am Fam Physician*. 1998;58(6):1355.
21. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
22. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. *NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH consensus and state-of-the-science statements*. 2013;29(1):1-31.
23. ADA. *Classification and diagnosis of diabetes*. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13-S27.

24. TURKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019-2020.
25. Burant C. Medical Management of Type Two Diabetes 5th. American Diabetes Association. 2004.
26. Arslan E. Tip 2 Diabetes mellituslu hastaların tedaviye uyumlarını etkileyen faktörler. 2015.
27. Yenigün M. Her yönü ile diabetes mellitus: Haseki Hastanesi Vakfı yayını; 1995.
28. Karadavut M. Tip II diabetes mellitus' lu hastalarda diyabetik nefropati progresyonu ile renalaz gen polimorfizminin ve kan düzeyinin ilişkisi. 2017.
29. Andreoli T. Benett. Cecil Essentials of Internal Medicine, 4th Edition, Saunders, London. 1997.
30. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):405-12.
31. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care. 1995;18(2):258-68.
32. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ 1998;316(7134):823-8.
33. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? Diabetes. 2005;54(1):1-7.
34. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2005;28(suppl 1):s4-s36.
35. Garies S, Hao S, McBrien K, Williamson T, Peng M, Khan NA, et al. Prevalence of Hypertension, Treatment, and Blood Pressure Targets in Canada Associated With the 2017 American College of Cardiology and American Heart Association Blood Pressure Guidelines. JAMA Network Open. 2019;2(3):e190406-e.
36. Bacci S, Villella M, Villella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. Eur J Endocrinol 2002;147:649-54.
37. Wang W, Lo AC. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Int J Mol Sci. 2018;19(6). pii: E1816.

38. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443–51
39. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14). pii: 93751.
40. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-43.
41. American Diabetes Association.: Standards Of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*.2005 28: s4-s36.
42. Willa AH, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004.
43. Garcia CA, Ocular Complications of Diabetes. Volume 44, Number 1. New Jersey. CIBA-GEIGY Corporation 1992;2-4,32.
44. Stratton MI AI, Neil WA, Mattheus ND, Manley ES, Cull AC on behalf of the UK Prospective Diabete Group Study. Association of glycemia macrovascular andmicrovascular complications of type 2 diabetes (UKPDS). *BMJ* 2000; 321: s 405-412.
45. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison iç hastalıkları prensipleri. Cilt. 2004;1:90-4.
46. Boru UT. AR, Sargın H., Koçer A., Sargın M., Luleci A., Yayla A.: Prevalence of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients Attending a Diabetes Center in Turkey. *Endocr J* 2004, 51(6): 563-567-82.
47. Maser RE. SA, Dorman JS., Nielsen VK., Bass EB., Manjoo Q., Drash AL., Becker DJ., Kuller LH., Grene DA., al.et.: Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy. Report From Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. vol 38, Issue 11, 1989 s 1456-1461.
48. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6.

49. Fijnheer R, Modderman PW, Veldman H, Ouwehand WH, Nieuwenhuis HK, Roos D, et al. Detection of platelet activation with monoclonal antibodies and flow cytometry. Changes during platelet storage. *Transfusion*. 1990;30(1):20-5.
50. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-e78.
51. Loevner LA. Imaging of the thyroid gland. *Semin Ultrasound CT MR*. 1996;17(6):539-62.
52. Masharani U, Shoback D. 9th ed, Chapter 17, *Lange Med. Book*, Mc Graw Hill, New York, 2011: 573-644 , 8.
53. Tiroid Çalışma Grubu, TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2017.
54. Führer D, Brix K, Biebermann H. Understanding the healthy thyroid state in 2015. *Eur thyroid J* 2015;4(Suppl. 1):1-8.
55. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metabolism* 2002;87(2):489-99.
56. Zhelev Z, Abbott R, Rogers M, Fleming S, Patterson A, Hamilton WT, et al. Effectiveness of interventions to reduce ordering of thyroid function tests: a systematic review. *BMJ open*. 2016;6(6).
57. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed—a review for primary care. *Clin Medicine Research*. 2016;14(2):83-92.
58. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-35.
59. Benvenga S, Di Bari F, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine*. 2017;56(1):138-45.

60. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7(1):12-23.
61. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2015;100(11):4240-8.
62. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *South African Family Practice*. 2012;54(5):384-90.
63. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NCd, Bravo PP, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):265-91.
64. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2004;89(12):6077-86.
65. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291(2):228-38.
66. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751.
67. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4+ L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55-71.
68. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Internal Med* 2005;165(15):1714-20.
69. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2012;97(5):1554-62.

70. Hennessey JV, Espaillat R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature. *J American Geriatr Soc.* 2015;63(8):1663-73.
71. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Internal Med* 2010;170(22):1996-2003.
72. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-421.
73. Zhyzhneuskaya S, Addison C, Tsalidis V, Weaver JU, Razvi S. The natural history of subclinical hyperthyroidism in Graves' disease: the rule of thirds. *Thyroid.* 2016;26(6):765-9.
74. Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, Shimon I, Beloosesky Y, Meyerovitch J. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. *Am J Medicine* 2016;129(4):423-30.
75. Kaminski G, Dziuk M, Szczepanek-Parulska E, Zybek-Kocik A, Ruchala M. Electrocardiographic and scintigraphic evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism during workout. *Endocrine.* 2016;53(2):512-9.
76. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646.
77. Ozbilen S, Eren MA, Turan MN, Sabuncu T. The impact of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentrations and symptoms in patients with hyperthyroidism. *Endocr Res* 2012;37(3):117-23.
78. Nayak B. Burmark; thyrotoxicosis and thyroid storm *endocrinol. Metab Clin N Am.* 2006;35(4):663-86.
79. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid.* 1997;7(3):369-75.

80. Wartofsky I, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid*. 1991;1(2):129-35.
81. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery*. 1996;120(6):1020-5.
82. Solomon B, Glinoe D, lagasse R, wartofsky L. Current trends in the management of graves' disease. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 1990;70(6):1518-24.
83. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2009;94(10):3700-7.
84. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren J-G, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1996;81(8):2986-93.
85. Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2004;89(5):2142-4.
86. Akbar D, Ahmed M, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetologica*. 2006;43(1):14-8.
87. Diez J, Sánchez P, Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(04):201-7.
88. Chubb S, Davis W, Inman Z, Davis T. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol* 2005;62(4):480-6.
89. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2017.
90. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55–68.
91. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995; 12: 622-7.

92. Hanne F. Fleiner, Trine Bjørø, Kristian Midthjell, Valdemar Grill,* and Bjørn O. Åsvold. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Autoimmune and Type 2 Diabetes: The Population-Based HUNT Study in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 669-677.
93. Palma C, Pavesi M, Nogueira VG, Clemente V, Vasconcellos M, Júnior L, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetology Metabolic Syndrome* 2013, 5:58
94. Subekt I, Pramono LM, Dewiasty E, Harbuwono DS. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indones J Intern Med* 49(4):314-323.
95. Demitrost L, Ranabir S. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *Indian J Endocr Metab.* 2012;16:S334-5.
96. Uppal V, Vij C, Bedi GK, Vij A, Banerjee BD. Thyroid disorders in patients of type 2 diabetes mellitus. *Ind J Clin Biochem.* 2013;28(4):336-41.
97. Yang JK, Liu W, Shi J, Li YB. An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1018-20.
98. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):35–45.
99. S. Furukawa, S. Yamamoto, Y. Todo et al., “Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus,” *Endocrine J* 2014; 61(10), pp. 1011-1018.
100. Y. Zhang, Y. Chang, S. Ryu et al., “Thyroid hormone levels and incident chronic kidney disease in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung Health Study, *Int J Epidemiol* 2014; 43(5):. 1624-1632.
101. Zhou Y, Ye L, Wang T, Hong J, Bi Y, Zhang J, Xu B, et al., “Free triiodothyronine concentrations are inversely associated with microalbuminuria, *Int J Epidemiol* 2014; :959781
102. Alibaz Oner F, Yurdakul S, Oner E, Uzum AK, Erguney M. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrine* 2011 Oct;40(2):280-284. DOI 10.1007/s12020-011-9465-2.

103. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*, 1996; (6):5: 505–512.
104. Lin Y, Sun Z. Thyroid hormone ameliorates diabetic nephropathy in a mouse model of type II diabetes. *J Endocrinol* 2011; 209(2):185-191.
105. Pal PB, K. Sinha K, and Sil PC. Mangiferin attenuates diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress mediated signaling cascade, $\text{TNF}\alpha$ related and mitochondrial dependent apoptotic pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *PLoS ONE* 2014; (9):9107220, 2014
106. Gray RS, Borse DQ, Irvine WJ, Seth J, Clarke BF. Natural history of thyroid function in diabetics with impaired thyroid reserve: a four year controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 445–51.
107. Chubb SA, Davis WA, Inman Z, Davis TM. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 480–6.
108. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract*, July 2010, 64, 8, 1130–1139

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

Tarih ve Sayı: 13/08/2020-115710



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :29624016-050 99- 1017
Konu :Doç. Dr. Ayşe Kubat ÜZÜM hk.

Sayın Doç. Dr. Ayşe Kubat ÜZÜM
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

İlgi :İç Hastalıkları Anabilim Dalının 02/07/2020 gün ve 109701 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Yunus ÇATMA'nın yürüteceği 2020/932 dosya numaralı "Tip 2 diyabetli hastalarda tiroid disfonksiyonu prevalansı" başlıklı çalışma, kurulumuzun 17/07/2020 tarih ve 18 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmza
Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Doğrulanak için: <http://194.27.128.66/envision/Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=DENURHYTS>

Ayrıntılı bilgi için arhat : Çihan KILIK, Dahil : 11346

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbulip.istanbul.edu.tr>



EK-2: Hasta Takip Formu

Adı Soyadı:

Yaş:

Doğum Yeri:

Tel:

Dosya no:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Eğitim durumu:

Meslek:

Anti-diyabetik tedavi:

TBT

OAD

OAD+bazal

Bazal-plusMikst

BB

GLP

Diğer ilaçlar:

Ameliyat: Özellikle tiroid op/RAİ?

Boy:

Kilo:

Sigara: p/yıl

DM tanısı aldığı tarih /Tanı yaşı/takip süresi(AY) :

Diyabet süresi

Kreatinin (mg/dl):

HBA1C%:

Glukozmg/dl:

Cpeptidng/mL:

D vit ng/ml :

Retinopati (Grade):

Nefropati (mikroalbüminüri düzey):

Nöropati:

İAB:

TiroidDisfonksiyonu

Var

Yok

Yok ise

	İlk	Son
TSH mIU/L.:		
ST4 pmol/L: ng/dL		
ST3 pmol/L: ng/dL		
AntiTPO:		
AntiTG:		
A1c		

Var ise ?

Hipo Aşıkâr Subklinik

Hiper Aşıkâr Subklinik

	Hipo	Hiper
TSH mIU/L.:		
ST4 pmol/L: ng/dL		
ST3 pmol/L: ng/dL		
AntiTPO: AntiTG:		
A1c		

Tiroid USG: Parankim Homojen Heterojen
Nodul Yok Var (boyut/mm)
Sıcak Soğuk

Başlangıçtan sona tiroid değişimi: Ötiroid→Ötiroid Ötiroid→Hipotiroid
Ötiroid→Hipertiroid

SubklinikHipotiroidi→Replasmansız

SubklinikHipotiroidi→Replasmanlı

Hipertiroid→Ötiroid Hipertiroid→Hipotiroidi Ötiroid→Hipertiroid

EK-3: Özgeçmiş

Adı Soyadı : Yunus ÇATMA

Doğum Tarihi ve Yeri : 11.02.1993, Malatya

Medeni Durumu : Evli

İrtibat adresi ve Telefon : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 0212 414 20 00

E-mail : yunus.catma@istanbul.edu.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi ve Yılı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi - 2016

Görev Yeri: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri ve Makaleleri:

2012-2013 Mayo Clinic Rochester MN USA : Na⁺-bicarbonate cotransporter electrogenic, isoform 1, splice variant A (NBCe1-A) geni üzerinde çalışmalar

2017-2018 34. Ulusal Gastroenteroloji Haftası: e-poster; Mide kanseri tanısında nükleer görüntüleme yöntemleri istisnaları üzerine olgu sunumu Yunus Çatma, Ahmet Burak Dirim, Alp Atasoy , Cemil Taşcıoğlu

2018-2019 20. Ulusal İç Hastalıkları günleri: Ana oturum; Konuşmacı; Olgu sunumu

2019-2020 Infectious complications of induction therapies in kidney transplantation Adem Bayraktar, Yunus Catma, Arif Akyildiz, Erol Demir, Huseyin Bakkaloglu, Ali Riza Ucar, Ahmet Burak Dirim, Sebahat Usta Akgul, Sonay Temurhan, Ali Fuat Kaan Gok, Yasemin Ozluk, Isin Kilicaslan, Fatma Savran Oguz, Mehmet Sukru Sever, Ali Emin Aydin, Aydin Turkmen

2020- Older adults hospitalized with Covid-19: Clinical characteristics and early outcomes from a single center in Istanbul, Turkey ,Alpay Medetalibeyoğlu, Naci Senkal, Murat Kose, Yunus Catma, Emine Bilge Caparali, Mustafa Erelel, Mustafa Oral Oncul, Gulistan Bahat, Tufan Tukek