

HÜSNİYE DÜZ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2022

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**EFEKTİF DİYABET TEDAVİSİNİN BİLİŞSEL
FONKSİYONLAR, BNP VE HSCR P PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

HÜSNİYE DÜZ

**DANIŞMAN
PROF.DR. ALİ YAĞIZ ÜRESİN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ
PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

İTHAF

Bu tez çalışmamı sevgili aileme, teyzem Nadiye DÜZ ve ailesine ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerilerimi arttırmamda katkısı olan ve tezim için yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr.Yağız Üresin'e,

Eğitimim sırasında üzerimde emeği geçen başta Dr. Öğr. Üyesi Selçuk Şen ve Prof.Dr. Ayşe Pınar Yamantürk olmak üzere İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve personellerine,

Tezimin deneysel ve istatistiksel kısımlarını yürütmemde destek sağlayan Ecz. Şebnem Dönmez, Dr. Mehmet Baykal, Dr. Eda Karahan, Dr. Can Birkan'a,

Sevgilerini sürekli yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35488

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.3. Bilişsel Fonksiyonlar ve Diyabet Hastalığı.....	4
2.1.2. Yüksek Duyarlıklılı C-Reaktif Protein (hs-CRP).....	7
2.1.3. B-tip natriüretik peptid (BNP):	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
4. BULGULAR.....	19
4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri.....	19
4.2. Hastaların Kan Glukoz, Vücut Kitle İndeksi, HbA1c ve Diğer Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	20
4.3. Kontrolsüz ve Kontrollü Diyabetli Hastaların MMSE Skorları Açısından Karşılaştırılması	21
4.4. Kontrollü ve Kontrolsüz Diyabetli Hastaların BNP ve hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması	22
4.5. Çalışma Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar.....	24
5. TARTIŞMA	27
KAYNAKLAR	31
FORMLAR	36
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	40

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: BNP'nin referans aralıklarının üst sınırının (95 persentil) yaş ve cinsiyete göre değerleri(29).....	10
Tablo 2: MMSE Puanlama Tablosu(36).	13
Tablo 3: Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	19
Tablo 4: Biyokimyasal Parametrelerin Grupları Arasındaki Karşılaştırma Sonuçları ...	21
Tablo 5: Çalışma Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar	26



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kontrolsüz ve Kontrollü Diyabetli Hastaların MMSE Skorları Açısından Karşılaştırılması.....	22
Şekil 2: Kontrollü ve Kontrolsüz Diyabetli Hastaların BNP Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....	23
Şekil 3: Kontrollü ve Kontrolsüz Diyabetli Hastaların hs-CRP Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....	24



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

DM	: Diabetes Mellitus
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
T2DM	: Tip-2 Diabetes Mellitus
MMSE	: Mini Mental Durum Değerlendirmesi
CRP	: C-Reaktif Protein
MCI	: Hafif Bilişsel Bozukluk
CAROLINA®:Tip 2 Diyabette LINagliptin ile Glimepiride Karşı CARdiovascular Outcome Trial	
hs-CRP	: Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein
ANP	: Atrial Natriüretik Peptit
BNP	: B-Tipi Natriüretik Peptit
CNP	: C-Tipi Natriüretik Peptit
DNP	: D-Tipi Natriüretik Peptit
KY	: Kalp Yetersizliği
LVEDP	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
CMVD	: Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon
HFpEF	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu KY
HFmrEF	: Orta Seviye Ejeksiyon Fraksiyonlu KY
HFrEF	: Azaltılmış Ejeksiyon Fraksiyonlu KY
SS	: Standart Sapma

ÖZET

Düz, H. (2022). Efektif diyabet tedavisinin bilişsel fonksiyonlar, BNP ve hs-CRP parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Diyabet, dünyada her yaştan, cins ve ırktan milyonlarca kişiyi etkileyen ve görülme oranı yüksek olan bir hastalıktır. Diyabete bağlı olan kronik hipergliseminin, uzun dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların nedeni olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında da kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi komplikasyonları önemli bir yer tutmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların şiddetinin diyabet varlığında daha da arttığı bilinmektedir. Bilişsel fonksiyonlara diyabet hastalığının nasıl etki ettiği hala kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenle diyabet varlığının bilişsel fonksiyonlara etkisi önemli güncel araştırma konuları arasında yer almaktadır. Çalışmamızda Tip-2 diyabet hastalarında diyabet tedavisinin bilişsel fonksiyonlara, BNP ve hs-CRP parametreleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Diyabet tedavisi, kontrollü diyabet ($HbA1c \leq 7$) ve kontrolsüz diyabet ($HbA1c > 7$) olmak üzere HbA1c seviyelerine göre iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya toplam 18 hasta dahil edilmiştir. BNP ve hs-CRP düzeyleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla MMSE testi kullanılmıştır. Katılımcıların son bir ay içerisindeki rutin laboratuvar parametreleri (var ise) elektronik sağlık kayıtlarından değerlendirilmiştir. Kontrollü diyabeti olan ve kontrolsüz diyabeti olan gruplar arasında kan glukoz düzeyi ve HbA1c düzeyi bakımından anlamlı istatistiksel bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Kontrollü diyabeti olan hastaların MMSE skor ortalamaları, kontrollü diyabeti olan hastaların MMSE skor ortalamalarından daha düşük bulunmuştur ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir (sırasıyla $24,86 \pm 4,38$ ve $26,64 \pm 2,46$, $p = 0,425$). Kontrollü hasta grubunda kontrollü hasta grubuna göre daha yüksek BNP ve HsCRP düzeyleri tespit edilse de aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (sırasıyla kontrollü ve kontrolsüz diyabet grupları için BNP düzeyleri: $168,51 \pm 71,15$ ve $156,71 \pm 69,93$ pg/ml $p = 0,860$; HsCRP düzeyleri: $5,07 \pm 3,75$ ve $4,00 \pm 2,96$ mg/L, $p = 0,509$). Tip-2 diyabet hastalarında efektif tedavinin bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve demans gibi nörodejeneratif hastalıklar açısından potansiyel etkisinin olup olmadığının detaylı bir şekilde değerlendirebilmesi için, daha büyük popülasyonlar üzerinde klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Tip-2 diyabet, HbA1c, hs-CRP, BNP, kognitif fonksiyon. Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35488

ABSTRACT

Düz, H. (2022). Evaluation of the effect of effective diabetes therapy on cognitive functions, BNP and HSCRP parameters. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Pharmacology. Master of Thesis. İstanbul.

Diabetes is a disease that affects millions of people of all ages, genders and races and has a high incidence. Chronic hyperglycemia due to diabetes is known to be the cause of microvascular and macrovascular complications in the long term. Among these, cardiovascular system and central nervous system complications have an important place. It is known that the severity of cardiovascular diseases increases even more in the presence of diabetes. It is still not known exactly how diabetes affects cognitive functions. For this reason, the effect of the presence of diabetes on cognitive functions is currently among the important research topics. In our study, it was aimed to evaluate the effects of diabetes treatment on cognitive functions, BNP and hs-CRP parameters in patients with Type-2 diabetes. Diabetes treatment was divided into two groups according to HbA1c levels as controlled diabetes ($\text{HbA1c} \leq 7$) and uncontrolled diabetes ($\text{HbA1c} > 7$). A total of 18 patients were included in the study. BNP and hs-CRP levels were evaluated by ELISA method. The MMSE test was used to evaluate cognitive functions. The routine laboratory parameters (if any) of the participants in the last month were evaluated from their electronic health records. A statistically significant difference was found between the groups with controlled and uncontrolled diabetes in terms of blood glucose level and HbA1c level ($p < 0.05$). The mean MMSE score of patients with uncontrolled diabetes was lower than the mean of MMSE score of patients with controlled diabetes, but the difference was not statistically significant (24.86 ± 4.38 and 26.64 ± 2.46 , respectively, $p = 0.425$). No statistically significant difference was found between the groups in terms of (BMI) and HbA1c ($p > 0.05$). Although higher BNP and HsCRP levels were detected in the uncontrolled patient group compared to the controlled patient group, the difference did not reach the level of statistical significance (BNP levels for controlled and uncontrolled diabetes groups, respectively: 168.51 ± 71.15 and 156.71 ± 69.93 pg/ml, $p = 0.860$; HsCRP levels: 5.07 ± 3.75 and 4.00 ± 2.96 mg/L, $p = 0.509$). Clinical studies in larger populations are needed to evaluate in detail whether effective treatment in patients with type 2 diabetes has a potential effect on cognitive dysfunction and neurodegenerative diseases such as dementia.

Key Words: Diabetes, Type-2 diabetes, HbA1c, hs-CRP, BNP, cognitive function .

Our work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 35488

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, pankreasta insülinin yeterince üretilmemesi ya da üretilen insülinin hedef dokularda görevini yapamaması durumlarında, besinler ile vücuda alınan glikozun kullanılamaması ve kan şekerinin hızla yükselmesi tablosudur(1). Diyabet varlığındaki kronik hipergliseminin, uzun dönemde mikrovasküler (nöropati, retinopati, nefropati) ve makrovasküler komplikasyonların (serebrovasküler olay, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon) nedeni olduğu bilinmektedir. Diyabetli bireylerde, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar arasında en önemli morbidite ve mortalite nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilinmektedir. Diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalıkların görülme oranı 2-4 kat daha fazladır, ayrıca kardiyovasküler hastalık gelişen diyabetli bireylerin ölüm riski, diyabeti olmayan bireylere kıyasla benzer oranlarda artış göstermektedir. Bu nedenle bu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi; fiziksel, psikolojik ve sosyal etkilenmelerden olan sağlığın olumsuz etkilenmesi, yaşam kalitesinin bozulması, ekonomik yük gibi durumların en aza indirilmesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Bunun sağlanabilmesi için diyabet tedavisinin temel amaçlarından birisi, kan glukoz düzeyinin normal seviyelere indirilmesiyle kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol altına almaktır(2). Diyabet tedavisi alan hastalarda, kardiyovasküler riskin önceden tahmin edilebilmesini sağlayan BNP parametresinin ölçülmesi, diyabete bağlı gelişebilecek kardiyovasküler hastalıkların önceden tespit edilmesini sağlayarak fiziksel, psikolojik ve sosyal etkilerinin azaltılmasını sağlamada yararlı olabileceği düşünülmektedir(3). Diyabet hastalığının; kardiyovasküler hastalıkların yanında bilişsel fonksiyonları da etkilediği yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir(4-5).

Günümüzde ortalama yaşam süresinin de artması ile Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı artmıştır(6). Gelişmiş toplumlarda yaşlı popülasyonda artış olması ve yapılan prospektif çalışma sonuçları incelendiğinde diyabetle demans gelişim riskinin arttığı görülmekte, DM (Diabetes mellitus)'nin demans gelişiminde bir risk faktörü olabileceği ve kognitif fonksiyonlarda azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir(7).

Diyabet ve komplikasyonlarının tedavisine yönelik farmakolojik ve farmakolojik olmayan pek çok yaklaşımlar denenmektedir. Farmakolojik olmayan önemli bir yaklaşım egzersizdir, bu konuda hastalar ve aileleri bilgilendirilmekte ve kişi fiziksel kapasitesine uygun bir egzersiz programı için fizyoterapistlere yönlendirilmektedir(6).

Farmakolojik tedavi yöntemlerinin düzenlenmesinde, diyabet hastalığının yanı sıra komorbid hastalıkların varlığı, kullanılacak olan ilaçların belirlenmesinde oldukça önemlidir. Bu durumun nedenlerinden biri, hastaların tedavilerinde kullanılan ilaçların da bilişsel yetilerdeki bozuklukları giderek kötüleştirilmesi ve ilaçlar nedeniyle hastaların günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede güçlük yaşamalarıdır(6). Diğer yandan diyabet tedavisinde kullanılan bazı antidiyabetik ilaçların bilişsel fonksiyonlardaki gerilemeyi azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. T2DM (Tip 2 diabetes mellitus) ve Alzheimer hastalığının; Aβ birikimi, insülin direnci, dejenerasyon, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve aşırı inflamasyon dahil olmak üzere birkaç ortak özelliği paylaşımları nedeniyle; son zamanlarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, T2DM tedavisi için kullanılmakta olan bazı ilaçların Alzheimer tedavisi için de etkili olabileceğini göstermektedir(8). Diyabet prevalansının yüksek olması ve diyabet varlığının hem bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin yüksek olması hem de kardiyovasküler hastalık gelişimine sebep olması nedeniyle, çalışmamızda HsCRP ve BNP parametreleri ve MMSE (mini mental durum testi, mini mental statement examination) kullanılarak; diyabet hastalığının etkisi olduğu düşünülen bilişsel fonksiyon bozuklukları üzerine efektif diyabet tedavisinin etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin tanımına göre diyabet, “relatif ya da mutlak insülin eksikliğinden veya periferik dokulardaki insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan, birçok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur”(9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet, dünyada her yaştan, cins ve ırktan milyonlarca kişiyi etkileyen ve görülme oranı yüksek olan bir hastalıktır. (1). Dünya çapında ölüm nedenlerine bakıldığında diyabetin 8. sırada yer aldığı görülmektedir(10).

Diyabet; dünyada epidemi olarak nitelendirilen, bireysel ve toplumsal olarak insan sağlığını olumsuz etkileyen, yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan ve ekonomik olarak yük getiren bir hastalıktır(10,11). Nüfusun hızlı artışı ve yaşlanması, şehirleşme, obezite ve fiziksel inaktivite gibi durumların artışı nedeniyle diyabet prevalansı artmaktadır(2). Diyabet, endişe verici seviyelere ulaşmış olan ciddi bir sağlık sorunudur. Bugün, dünyada yarım milyardan fazla insanın diyabetle yaşadığı bilinmektedir. IDF’in “International Diabetes Federation, Uluslararası Diyabet Federasyonu” son yayınladığı “10. Diyabet Atlası” verilerine bakıldığında 2021 yılı itibariyle dünyada 537 milyon diyabetlinin yaşadığı ve 2030 yılında bu sayının 643 milyon diyabetli yetişkine ulaşacağı, 2045 yılında ise bu sayının 783 milyon diyabetli yetişkin olacağı tahmin edilmektedir. Geçmişten günümüze diyabet verileri karşılaştırıldığında diyabetin dünya çapında arttığı ve daha da artmaya devam edeceği görülmektedir. Bu artış, gelecek yıllarda verimlilik ve ekonomik büyüme üzerinde ciddi ve genişleyen bir yük oluşturacaktır. Diyabetin bireysel ve toplumsal etkilerinin azaltılması amacıyla hastalık ve oluşabilecek komplikasyonlar olabildiğince erken dönemde tanınmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir(10,11).

“Türkiye Diyabet Programı 2015-2020” raporunda, Türkiye’nin 2035 yılına kadar en yüksek diyabet nüfusuna sahip 10 ülke arasında olacağı tahmin edilmektedir(10).

2.1.3. Bilişsel Fonksiyonlar ve Diyabet Hastalığı

Biliş (cognition); hafıza, dil, yürütücü işlev, dikkat, algı ve sosyal davranış dahil olmak üzere bir dizi daha yüksek beyin işlevini tanımlamak için kullanılan bir terimdir(12).

Demans ise bilişsel durumda ve fonksiyonel yeteneklerdeki zayıflama ile ortaya çıkan ve hastalarda davranışsal ve psikiyatrik bozukluklara yol açan klinik bir durumdur. Bilişsel ve işlevsel yeteneklerdeki ilerleyici gerilemeler ve hastalık sürecinde ortaya çıkan zorlayıcı davranışsal semptomlar, demansı tanımlayan özellikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna ilave olarak; hesaplama, hafıza, yönelme, düşünme gibi çeşitli kortikal fonksiyon bozuklukları ile karakterizedir. Demansın alt grupları; Alzheimer hastalığı, vasküler demans, frontotemporal demans, Huntington’s hastalığı, Lewy cisimcikli demans, alkolle ilişkili demans (Wernicke-Korsakoff sendromu), Creutzfeldt-Jakob hastalığına bağlı demans, Parkinson hastalığı ve çok değişkenli demanstır. Alzheimer hastalığı, hastaların %60-70’ini oluşturması nedeniyle demans türleri içinde en yaygın olanıdır(13). Vasküler demans ikinci en sık demans sendromudur(14). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda “diyabetli bireylerin bilişsel bozulma ve demans açısından risk altında oldukları” bildirilmiştir.

Toplum bazlı yapılan bir çalışmada, diyabet varlığının tüm demans türlerini ortalama 1.7 kat arttırdığı bildirilmiştir(15). Diyabet, hem Alzheimer hastalığı hem de vasküler demans açısından belirgin bir risk faktörüdür(14). Cheng ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz, diyabetli kişilerde bunama gelişme riskinin Alzheimer hastalığına bağlı demans için 1,5 kat ve vasküler demans için 2,5 kat olduğunu bildirmiştir. Buna ek olarak, diabetes mellitus ve pre-diyabetin, hafif bilişsel bozukluktan aşık demansa ilerlemeyi hızlandırdığı bulunmuştur. Ayrıca, Tip 2 diyabetli ve CI (bilişsel bozukluğu) olan hastaların, tek başına diyabeti olanlara kıyasla yeterli diyabet bakımı alma olasılıklarının daha düşük olduğu bulunmuştur(12). Diyabetli hastalarda vasküler demansın Alzheimer hastalığından daha sık görülmesi, serebrovasküler hastalıkların diyabetteki kognitif yıkımla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir(14). Bazı çalışmalar ise “T2DM ile Alzheimer hastalığı arasında negatif bir

ilişki olduğunu” öne sürerek, yüksek glukoz seviyelerinin beyinde koruyucu etkisi olduğunu savunmaktadır(16).

2.2. Ölçüm Parametreleri

2.1.1.Hemoglobin A1c (HbA1c):

Diyabetik hastaların glisemik durumlarının takibi için kullanılan testlerden en yaygın olanları kan glukozu ve HbA1c (glikozile hemoglobin) ölçümüdür. Günlük glisemik durum kan glukoz ölçümü ile belirlenmekte iken geçmiş 2-3 aylık dönemin ortalama glukoz değerini HbA1c yansıtmaktadır. Diyabetli tüm hastalarda glisemik kontrol durumunun belirlenmesi amacıyla HbA1c, glisemisi iyi kontrol edilmekte olan hastalarda yılda 2 kez, iyi kontrol edilemeyen hastalarda 3 ayda bir yapılmalıdır. Günümüzde HbA1c, diyabet hastalarında glisemik kontrolün bir göstergesi olarak en fazla kullanılan test olmakla birlikte diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin de bir göstergesidir. HbA1c ölçümü “altın standart” olarak, diyabetli hastaların uzun süreli glisemik kontrolünün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır(17).

HbA1c ölçümü glukoz ölçümüne kıyasla:

Glukoz düzeylerindeki anlık değişimlerden etkilenmez,

Uzun süreli açlık veya glukoz yükleme gerektirmez,

Toplam glisemik maruziyet ile bu sayede uzun dönem komplikasyon riski ile daha ilişkilidir ve ,

Biyolojik değişkenlik daha azdır.

Bu gibi avantajlarıyla birlikte dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar;

Yüksek fiyatlı olması,

Plazma glukoz ölçümü kadar yaygın olmaması,

Hemoliz,

Hemoglobinopati,

Kan kaybı,

Anemi gibi nedenlerden etkilenmesidir(10,18).

Amerikan Diyabet Derneği tarafından HbA1c düzeyinin %7'nin ve açlık kan şekeri düzeyinin 120mg/dL altında tutulması önerilmektedir(19). Yoğun glisemik kontrol ve daha düşük HbA1c seviyelerini diyabetik komplikasyonların azalması izler; HbA1c < %7'de diyabetik retinopati insidansında %76, diyabetik nefropatide %54, periferik nöropatide %60 ve kardiyovasküler hastalık riskinde %35 azalma vardır(20). HbA1c için hedef değerlere bakıldığında değerlerin; “erişkin diyabetiklerde $\leq$ %7 , yaşlı bireylerde ve kardiyovasküler hastalık riski taşıyan bireylerde %7.5-8“ arasında değiştiği görülmektedir(4). Bu değerler; “yaşam beklentisi uzun, diyabet süresi kısa, belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalar için tekrarlayan hipoglisemi riski ve ciddi yan etki yaratmayacak şekilde daha sıkı [HbA1c %6.0-6.5 (42-48 mmol/mol)]“ hedefler olarak belirlenebilmektedir(10). Ancak, HbA1c düzeylerinin düşürülmesi, tip 2 diyabetli hastalarda daha yüksek hipoglisemi prevalansı riski ile ilişkilidir. Birkaç çalışma diyabetik hastalarda HbA1c ile hipoglisemi arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir(17). Bu nedenle, “ciddi hipoglisemi riski olan, beklenen yaşam süresi kısa olan, ilerlemiş komplikasyonlara sahip olan hastalarda HbA1c değerlerinin %7.5-8.0(59-64 mmol/mol) aralığında olması“ hedeflenebilmektedir(10).

Görüldüğü üzere tanı ve tedavi kriterleri birbirine çok yakındır. Bu nedenle laboratuvarların HbA1c sonuçlarını verirken %0.5 bir ayırımın klinik olarak anlamlı olduğunu, analitik hatadan kaynaklanmadığını söyleyebilmeleri gerekir(18). Tanı testi olarak HbA1c'nin kullanılabilmesi için uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapılması gerekmektedir. Bizim ülkemizde HbA1c ölçüm testleri henüz standartlaştırılmadığı için, bu testlerin tanısal değerlendirmede tek başına kullanılması önerilmemektedir(21).

Özellikle HbA1c değeri, eritrosit zarına giren glikoz miktarındaki değişikliklerden, glikozilasyon oranındaki bir değişiklikten ya da eritrosit ömründeki bir değişiklikten etkilenebilir. Eritrositlerin ömrünü uzatan - kısaltan veya rejenerasyon hızının azalması - artmasıyla ilişkili herhangi bir durum, eritrositleri daha uzun veya daha kısa süre boyunca glikozun etkisine maruz bırakarak HbA1c değerinde artış veya azalış ile sonuçlanır(20). Ayrıca, hematolojik olarak sağlıklı bireylerde eritrosit ömründe büyük bir heterojenlik vardır. Daha yaşlı eritrositler, genç eritrositlerden daha fazla glikozillenmiş durumdayken, gençlerin sayısı daha fazladır ve ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 30 gündür. Belirli bir HbA1c ölçümünün sonucunun yarısı, son 30 gün içindeki eritrosit glikozilasyonunun katkısından

kaynaklanırken, 90-120 günlük kırmızı kan hücrelerinin glikozilasyonu HbA1c değerinin sadece %10'unu yansıtır(20).

Demir eksikliği anemisi, azalmış eritrosit proliferasyonuna bağlı folik asit eksikliği anemisi veya kan hücrelerinin tahribatının azalmasına bağlı fonksiyonel aspleni, şiddetli hipertrigliseridemi (>1750 mg/dL), şiddetli hiperbilirubinemi (>20 mg/dL) ve üremi (karbaminohemoglobine bağlı olarak) de yanlış yüksek HbA1c ile ilişkili yaygın olarak bildirilen durumları oluşturur. Asetaldehit ile kompleks oluşturması nedeniyle alkol alımı, HbA1c düzeylerinin yanlış yükselmesine neden olabilir. Ayrıca, salisilatlar, opioidler ve kurşun zehirlenmesi gibi çeşitli ilaç ve maddelerin HbA1c seviyelerini etkilediği bildirilmiştir.

Splenomegali, hamilelik, E vitamini, ribavirin, interferon A, sefalosporinler, levofloksasin, penisilinler, antiinflamatuvar ilaçlar ve kinin (hemolitik anemiye neden olduğu için) kullanımı HbA1c düzeylerinin hatalı olarak düşük ölçülmesiyle ilişkilendirilmiştir(20).

2.1.2. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (hs-CRP)

CRP (C-Reaktif Protein); oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve infeksiyon belirteci olan bir akut faz proteindir. Salınımı esas olarak karaciğer hücrelerinde olmaktadır ve aterosklerotik intima tarafından da salındığı gösterilmiştir(22). Sağlıklı insanlardaki ortalaması 0,8 mg/L'dir ve toplumun çoğunluğunda 3 mg/L'nin altında saptanmaktadır. CRP; nonspesifik bir belirteç olarak kabul edilmekte, 10 mg/L (1 mg/dL)'den daha yüksek olarak saptanması durumunda inflamasyon veya infeksiyon varlığına yönelik şüphe daha da artmalıdır. Toplumdaki sağlıklı kabul edilen kişiler arasında elde edilen farklı değerlerin genetik yapıdaki polimorfizmler ve yaşam şekli arasındaki ilişkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. CRP, plasentadan geçememekte ve sedimantasyon testinden farklı olarak yaşlanma ya da gebelik dönemlerinde belirgin bir değişime uğramamaktadır. Normal limit değerinin altında kabul edilen CRP miktarı; kadınlarda, sigara içenlerde, oral kontraseptif kullanımında, periodontal hastalık, metabolik sendrom ve obezite varlığında daha üst değerlerde saptanmaktadır(23). Ayrıca artmış CRP düzeylerinin; insulin resistansı ve diabetes mellitus ile ilişkili bulunduğu çalışmalar mevcuttur. CRP konsantrasyonundaki artışın T2DM gelişimi için bağımsız prediktör faktör olduğu gösterilmiştir(24).

Chen, Cai ve arkadaşları yaptıkları araştırmanın sonucunda hafif bilişsel bozukluğu olan tip 2 diyabetik hastaların kontrol grubuna göre daha uzun diyabet süresine sahip olduğunu raporlamışlardır. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif bilişsel bozukluğu olan hastalar yüksek CRP değerlerine sahiptir(25).

Gorska-Ciebiada, Saryusz-Wolska ve arkadaşları tarafından, yapılan çalışmada tek başına depresif sendromu olan veya eşlik eden MCI (hafif bilişsel bozukluk) olan yaşlı diyabetik hastalarda CRP düzeyinin tüm hasta gruplarında kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. En yüksek inflamatuvar belirteç seviyesi depresif duygudurum ve hafif bilişsel bozukluk ile birlikte olan grupta tespit edilmiştir(26). Ancak Groeneveld, Berg ve arkadaşlarının CAROLINA® çalışmasının katılımcılarında (Tip 2 Diyabette LINagliptin ile Glimpiride Karşı CARDiovascular Outcome Trial) oksidasyon, endotel fonksiyonu ve inflamasyonun biyobelirteçlerinin biliş ile ilişkilerini değerlendirdiği çalışmada inflamasyonun biyobelirteçleri ve biliş arasında önemli bir ilişki gözlenmediğini raporlamışlardır(27).

hs-CRP (Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein) ile yapılan çalışmaların büyük kısmında; farklı etiyojilere bağlı olan kalp yetersizliğinde (kalp kapak hastalıkları, iskemik kalp hastalığı, idiyopatik dilate kardiyomiyopatiye) hs-CRP düzeylerinde artış izlenmiş ve istenmeyen sonuçlarla ilgili bulunmuştur(22).

2.1.3. B-tip natriüretik peptid (BNP):

Kalp, beyin, endotel ve diğer organlardan salınan natriüretik peptitler; ANP (atrial natriüretik peptit), BNP (B-tipi natriüretik peptit), CNP (C-tipi natriüretik peptit), DNP (D-tipi natriüretik peptit) nörohormonlarından oluşmaktadır. ANP ve BNP sırasıyla, atriumda ve ventriküllerde sentezlendiği için kardiyak hormonlar olarak isimlendirilmektedirler. Kalp yetersizliği ve miyokard enfarktüsü gibi hastalık durumlarında BNP'nin salınımı ANP'ye kıyasla daha yüksek oranda gerçekleşmektedir. Hasarlı alanlardaki BNP düzeylerinin yüksek olması, BNP'nin yerel stres ve onarım mekanizmalarıyla ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. BNP seviyesindeki artış özellikle sol ventrikül hipertrofisinde görülmektedir. Klinikte immünolojik yöntemler ile ölçülebilmekte ve kardiyovasküler hastalıkların tanısında belirteç olarak kullanılmaktadır(28).

Gen ekspresyonu ile düzenlenen BNP'nin sentezlenmesi için en önemli etken basınç ve volüm yükünün oluşturuğu miyosit gerilimidir. Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 22 dakikadır ve pulmoner kapiller kama basıncında oluşan değışiklikleri BNP her iki saatte bir doğrulukla yansıtmaktadır(29).

BNP'nin yükselmesine birçok neden etki edebilmektedir. Kalple ilgili olan nedenlerin başında kalp yetersizliğı ve akut koroner sendromlar gelmektedir. Diğer başlıca nedenler; sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kapak hastalıklarıdır (aort darlığı, mitral yetersizliğı). Ayrıca atriyal fibrilasyon da plazma natriüretik peptid düzeylerinde artışa yol açabilir. Plazma BNP düzeylerinin yüksek olması kalp yetersizliğı tanısını desteklemekte, normal bulunması ise kalp yetersizliğı tanısından büyük ölçüde uzaklaştırmaktadır(30). Kalp yetersizliğinin asemptomatik evresinde ve kalp yetersizliğı gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Bunlara ilave olarak BNP, yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi nedeniyle diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlıdır(29).

Kardiyak natriüretik peptidlerin plazma düzeyleri sirkadiyen ritm, yaş, egzersiz ve vücut postüründen etkilenmektedir. İlaçlardan diüretikler, ACE inhibitörleri, adrenerjik agonistler, seks ve tiroid hormonları, glukokortikoidler ve sodyum alımı kardiyak hormonların dolasımdaki düzeylerini etkilemektedir. Plazma BNP konsantrasyonları yaşla birlikte artış gösterir ve kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (Tablo 1). BNP düzeyleri KY (kalp yetersizliğı) dışında renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, malignite gibi durumlarda yüksek olabilmektedir. Diğer yandan obez kişilerde ve pulmoner ödemli hastalarda yanlış düşük sonuçlar gözlenebilmektedir(29). BNP düzeyleri, BNP üretiminin azalması ve BNP klirensinin artması nedeniyle normal kilolu kişilere kıyasla obez kişilerde %30-50 daha düşüktür. Bu faktörlerin tümü göz önünde bulundurulduğunda BNP için <100 pg/mL normal değerler olarak kabul edilebilir(30). BNP düzeyleri yaş ve cinsiyet gibi birçok değışikenden etkilendiğı için KY tanısında tek bir karar değeri belirlemek farklı sonuçlara neden olur, bu nedenle BNP düzeylerini değerlendirirken kişiye özel referans aralıkları kullanılması gerekmektedir(29).

Tablo 1: BNP'nin referans aralıklarının üst sınırının (95 persentil) yaş ve cinsiyete göre değerleri(29).

BNP DEĞERLERİ	YAŞ ARALIĞI			
	45-54	55-64	65-74	>74
KADIN	157	192	233	284
ERKEK	120	146	177	216

Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık için güçlü bir risk faktörüdür(31). Diyabetik bir durum nedensel olarak KY ile ilişkilidir; bu nedenle diyabetin ciddiyeti ile KY arasında yakın bir ilişki olmalıdır. Inoue, Kawai ve arkadaşları NP (natriüretik peptid) seviyeleri ile insülin direnci arasındaki olası ilişkiyi dikkate alarak, bu ilişkiyi kesin olarak incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada; HbA1c düzeylerinin, düşük kardiyak indeks ile ilişkili olan “LVEDP (sol ventrikül diyastol sonu basıncı)” ve “LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)” tarafından önemli ölçüde değişmediğini göstermişlerdir. Daha ziyade, KY'nin bir belirteci olarak HbA1c seviyeleri ile plazma BNP seviyeleri arasında ters korelasyon bulunmuştur. Bu analiz, plazma BNP seviyeleri ile KY'de insülin etkinliği arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir(32).

Onodera, Nakamura ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda plazma BNP seviyelerinin çeşitli kalp hastalığı türlerinde yükseldiğini raporlamışlardır. DM'li kişilerden oluşan bir topluluk örneğinde, 80. persentilin üzerindeki plazma BNP seviyeleri doğrudan KV riski ile ilişkili bulunmuş ve plazma BNP'nin tek başına veya belirlenmiş bir KV risk skoru ile birlikte ölçülmesinin, bu gönüllülerde KV olaylarını önceden belirlemede değerli olduğu rapor edilmiştir(31).

Enomoto, Ishizu ve arkadaşlarının hipertansiyonu olan veya hipertansiyonu olmayan kötü kontrollü T2DM'li (ortalama HbA1c seviyesi,% 10) gönüllüler ile yaptıkları çalışmada; sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, normotansif diyabet grubu ejeksiyon fraksiyonu, sol ventriküler kitle indeksi, diyastolik özellikler, sol atriyal hacim indeksi veya BNP seviyesinde anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir(33).

Mayala, Bakari ve arkadaşları CMVD (koroner mikrovasküler disfonksiyon) hastalarında ($n = 25$) ve CMVD olmayanlarda ($n = 3$) ortalama HbA1c sırasıyla $5,6 \pm 0,53$ ve $5,0 \pm 0,26$ olduğunu ($p = 0.03$) ayrıca CMVD hastalarında ve CMVD olmayanlarda ortalama BNP sırasıyla 316.17 ± 526.35 ve 42.17 ± 21.18 olduğunu ($p = 0,02$) bulmuştur. Bu gruplar arasındaki HbA1c ve BNP farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu raporlamışlardır(34).

2.1.4. Standardize Mini Mental Test (MMSE)

Biliş, bireyin psikolojik işlevlerinin bellek, dil, algı ve problem çözme gibi süreçleri içeren bilgi işleme bakışını ifade etmektedir. Bilişsel test, bir bireyin bilişsel yeteneklerini değerlendirmenin bir yoludur ve bu nedenle nörolojik problemleri belirlemek için bir araç görevi görmektedir. Diyabetli kişiler için tekrarlanan bilişsel testlere duyulan ihtiyaç, diyabetin değerlendirme ve tedavi kısmının standart bir parçası haline gelmelidir, ancak hangi testlerin kullanılabileceği sorusu devam etmektedir. Farklı biliş alanlarını değerlendirmek için tasarlanmış bir bilişsel testler takımı vardır. Yaygın olarak kullanılan bazı testler; Yol Yapma Testleri (Kısım A ve Kısım B), Mini Mental Test, Mini-Cog Testi, Pratisyen Hekimin Biliş Değerlendirmesi, Rakam Sembol Testi, Kelime Listesi Akıcılığı ve Kelime Listesi Belleği ve Montreal Bilişsel Değerlendirmesi'dir. Bu testler dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, dil, kavramsal düşünme, görsel-yapısal beceriler, hesaplamalar ve yönelim (oryantasyon) alanlarını değerlendirmektedir(35).

Le Floch ve ark. yaptıkları çalışmada, diyabetli yaşlılarda geriatrik ölçekler kullanılarak biliş, otonomi, beslenme durumu ve ruh halinin sistematik olarak değerlendirilmesinin faydalarını vurgulamaktadır. Diyabetle ilişkili bilişsel eksikliklerin önlenmesi ve tedavisi sadece hastaların sağlık durumunun daha iyi olmasını sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda yaşam kalitelerini de iyileştirmektedir.

Folstein ve arkadaşlarının geliştirdiği MMSE kolay uygulanabilmekte, bilişsel fonksiyonlardaki bozukluğun derecesi ile ilgili bilgi vermektedir. Dikkat hesaplama, yönelim, kayıt, hatırlama, dil testleri ve görsel yapılandırma bölümlerinden oluşan; hekim, hemşire ve

psikologlarca 10 dk gibi bir sürede uygulanabilen bu test, poliklinik koşullarında ya da yatak başında da uygulanabilmektedir. Yaşlı bireylerin özellikle deliryum ya da demans durumlarının muayenesinde kullanılması, bilişsel değerlendirmenin kısa sürede yapılması amacıyla geliştirilmiştir(36). Oryantasyon, sözel bellek ve kompleks dikkate ilave olarak adlandırma, tekrarlama, okuma, yazma gibi lisan fonksiyonlarını da değerlendiren bu test; Alzheimer tipi demansın kesitsel ve boylamsal takibinde oldukça yararlıdır(37).



Tablo 2: MMSE Puanlama Tablosu(36).

Sorular	Puan
1. Hangi yıl içindeyiz?	1
2. Hangi mevsimdeyiz?	1
3. Hangi aydayız?	1
4. Bugün ayın kaçı?	1
5. Hangi gündeiz?	1
6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	1
7. Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	1
8. Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	1
9. Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	1
10. Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	1
11. Söyleyeceğim 3 ismi ben bitirdikten sonra tekrarlayınız (Masa, Bayrak, Elbise)	3
12. 100'den geriye doğru 7 çıkararak gidin, dur deyinceye kadar devam edin.	5
13. Tekrar ettiğiniz 3 kelimeyi hatırlıyor musunuz?	3
14. Bu gördüğünüz nesnelerin ismi nedir? (Saat, kalem vb.)	2
15. Cümleyi (eğer ve fakat istemiyorum) tekrarlayın.	1
16. Masadaki kâğıdı alıp, iki elinizle ikiye katlayıp yere bırakın.	3
17. Size bir cümle vereceğim, okuyun ve yazıda söyleneni yapın.	1
18. Size vereceğim kâğıda anlamlı bir cümle yazın.	1
19. Size göstereceğim şekli çizin (Biri diğerinin içinde eşkenar dörtgen, eğitlimliler için üçgen içinde daire)	1
Toplam	30

Testin ölçeklendirilmesi;

- Testte bulunan her soru “1” puandır.
- Testten alınabilecek en düşük toplam puan “0”dır, en yüksek alınabilecek toplam puan “30” dur.

Alınan puanlara göre;

- 0 ile 9 arası “şiddetli bilişsel bozukluk”,
- 10 ile 19 arası “orta bilişsel bozukluk” ,
- 20 ile 23 arası “hafif” düzeyde ve “bilişsel bozukluk var”,
- 24 ile 30 arası “bilişsel bozukluk yok” olarak değerlendirilmektedir.

Güngen ve arkadaşları tarafından SMMT’nin (Türkçe Standardize Mini Mental Test) geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olup; bu testin Türkçe standardize formunun hafif demans tanısında tarama testi olarak geçerli ve güvenilir olduğu saptanmıştır(36).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD Polikliniği'ne 15.01.2022-29.07.2022 tarihleri arasında başvuran hastaların dahil edileceği kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya belirlenen tarihler arasında ve aşağıda belirlenen dahil etme ve çıkarma kriterlerine uygun olan hastalar olmak üzere toplamda 18 hasta dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı bilgilendirilmiş olur veren hastalar,
- En az 3 ay süreyle aynı antidiyabetik ilaçla diyabet tedavisi alıyor olmak
- 40-70 yaş arası olmak
- Ayaktan takip edilen hastalar,
- En az 5 yıl eğitim almış, okur-yazar hastalar.

Dışlanma kriterleri:

- Tip 1 Diabetes Mellitus
- Kontrolsüz hipertansiyon (sistolik tansiyon>180 mmHg, diastolik tansiyon>110mmHg)
- Serebrovasküler hastalık öyküsü
- İskemik atak öyküsü,
- Ensefalopati
- Santral sinir sistemi hastalığı olan ve bu hastalık için tedavi alan kişiler
- Son 12 ay içinde ilaç/madde kötüye kullanım
- Anlamli karaciğer hastalığı (ALT/AST >2 kat artış)
- Anlamli böbrek hastalığı
- Cockcroft-Gault formülasyonuna göre GFR<60 ml/dak

- Araştırmaya dahil edilme tarihinden itibaren 12 ay içinde aşağıda belirtilen durumlardan birinin ortaya çıkması:

Miyokard infarktüsü, NYHA sınıf II-IV kronik kalp yetersizliği, PKG (perkütan koroner girişim) veya KABG (koroner arter bypass greft) cerrahisi, pacemaker veya semptomatik aritmi olmaksızın 2.-3. derece kalp bloğu, klinik olarak belirgin kalp kapak hastalığı, eşlik eden yaşamı tehdit eden veya semptomatik aritmi, eşlik eden stabil olmayan angina pectoris, atriyal fibrilasyon

Çalışma grupları:

Çalışmaya tip 2 DM tanısı olan 40-70 yaş arası hastaların katılması sağlanmıştır. Diyabet tanı ve tedavi rehberine göre; HbA1c hedef değeri, erişkin diyabetiklerde $\leq 7\%$ olması istendiğinden, çalışmamız iki gruptan oluşmaktadır(21).

Kontrolsüz Diyabet ($HbA1c > 7$)

Kontrollü Diyabet ($HbA1c \leq 7$)

Etik konular:

Çalışmaya dahil edilmeden önce hastalar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilerek hastaların yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin bilgileri tamamen anonim olarak girilecek olup hiçbir kişi bilgisi içermeyecektir. Çalışma yürütülürken Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Rehberi'ne uygun şekilde davranılmıştır. Çalışmamızın etik kurul dosya numarası 2019/1210 olup çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29/07/2022 tarihli ve 14 sayılı toplantısından etik onay alınmıştır.

Ölçümler:

Araştırma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD Polikliniği tarafından, Tip-2 diyabet tanısı konmuş veya takibi yapılan hastalar seçilmiştir.

Seçilen hastalardan BNP ile hs-CRP biyobelirteçlerin düzeylerinin ölçümü için görevli hemşirelerle kan örnekleri toplanmıştır. Alınan kan örnekleri sarı kapaklı ve mor kapaklı tüplere koyularak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Faz 1 ve Klinik Araştırmalar Merkezi'nde sarı kapaklı tüpler 4000 rpm'de 8 dk, mor kapaklı tüpler 1000 rpm'de 15 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri ependorf tüplerine koyularak -80°C derecede tüm katılımcılar için gerçekleştirilecek analiz gününe kadar Faz 1 ve Klinik Araştırmalar Merkezi laboratuvarında saklanmıştır.

Serum BNP ve hs-CRP düzeyleri için alınan plazma örnekleri ELISA yöntemiyle değerlendirildi. Tüm kan örnekleri için kitlerin üreticisi olan firmanın önerdiği kullanım talimatına uyuldu. Örnekler çalışmaya başlamadan önce oda ısısına(18-25°C) getirildi. Serum BNP düzeylerinin ölçülmesi için Human BNP (Brain Natriuretic Peptide) Elisa Kit E-EL-H0598 ELABSCIENCE ticari markalı ve plazma hs-CRP düzeylerinin ölçülmesi için Human C Reactive Protein ELISA Kit (PTX1) EIA-3954 DRG ticari markalı ELISA kitleri kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların eğer var ise son bir ay içerisinde rutin izlemlerinde yapılmış laboratuvar değerlendirmesinde ölçülmüş olan kan glukoz düzeyi, HbA1c, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, VLDL, HGB, HCT, BUN, kreatinin, ve elektrolit(Na, K, Ca, Mg, Albümin ve LDH) değerleri kayıt edilmiştir.

Katılımcıların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapılmış ve kayıt edilmiştir.

Gönüllülerin bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla 2002 yılında Gürgen ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş standardize MMSE doldurulmuş ve sonuçları değerlendirilmiştir(38).

İstatiksel analizler:

İstatiksel analizler, IBM'in Windows İçin Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (SPSS) 28.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Öncelikli olarak değişken dağılımının normal olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan değişkenlere, bağımsız örneklem t-testi ve pearson korelasyon analiz testleri uygulanmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerde, Mann-Whitney U testi ve Spearman's Rho korelasyon analiz testleri kullanılmıştır. Değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ ss(standart sapma) ve medyan(25-75 persentiller) olarak sunulmuştur. Ayrıca çoklu değişkenlerin etkisinin değerlendirilmesi için çalışmada multiple regresyon analizi uygulanacaktır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmamıza katılan hastalar aldıkları tedaviye göre; $HbA1c > 7$ olan hastalar kontrolsüz diyabetli, $HbA1c \leq 7$ olan hastalar kontrollü diyabetli olacak şekilde isimlendirilmişlerdir. Kontrolsüz diyabetli 7 hasta, kontrollü diyabetli 11 hasta olmak üzere, toplamda 18 hasta çalışmada değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması $52,94 \pm 8,59$ yıldır. Hastaların %28'si ($n=5$) kadın, %72'i ($n=13$) ise erkektir. Kontrolsüz diyabetli hastaların yaş ortalaması $52,71 \pm 10,24$ yıl ve kontrollü diyabetli hastaların yaş ortalaması $53,09 \pm 7,91$ yıldır. Kontrolsüz diyabetli hastaların eğitim yılı ortalaması $10,43 \pm 3,95$ yıldır. Kontrollü diyabetli hastaların eğitim yılı ortalaması $11,64 \pm 2,69$ yıldır. Çalışmaya katılan hasta grupları yaş ve eğitim yılı bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmaya katılan kontrollü ve kontrolsüz diyabete sahip hastaların demografik özellikleri (yaş, eğitim yılı, diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı) açısından karşılaştırılması Tablo 3'deki gibidir.

Tablo 3: Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametre	n	Kontrolsüz Diyabet ($HbA1c > 7$)		n	Kontrollü Diyabet ($HbA1c \leq 7$)		p
		Ortalama $\pm$ SS	Medyan (%25-75)		Ortalama $\pm$ SS	Medyan (%25-75)	
Yaş(yıl)	7	$52,71 \pm 10,24$	53(41-65)	11	$53,09 \pm 7,91$	53(43-61)	0,931
Eğitim Yılı	7	$10,43 \pm 3,95$	11(5-13)	11	$11,64 \pm 2,69$	11(11-15)	0,718
Sistolik Basıncı(mmHg)	Kan 7	$151,43 \pm 14,19$	148(138-167)	11	$143,55 \pm 17,10$	146(134-152)	0,325
Diyastolik Basıncı(mmHg)	Kan 7	$92,86 \pm 8,57$	92(87-98)	11	$87,64 \pm 12,69$	89(77-94)	0,354

4.2. Hastaların Kan Glukoz, Vücut Kitle İndeksi, HbA1c ve Diğer Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hastaların son bir ay içerisinde ölçülen kan glukoz düzeyi, vücut kitle indeksi, HbA1c ve diğer değerlendirilen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırma sonuçları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında kan glukoz değerlerine bakıldığında kontrolsüz diyabeti olan grubun kan glukoz düzeyi ortalamaları $175,00 \pm 30,97$ mg/dL ve kontrollü diyabeti olan grubun kan glukoz düzeyi ortalamaları $102,55 \pm 14,69$ mg/dL’dir. İki grup arasında HbA1C düzeylerine bakıldığında kontrolsüz diyabeti olan hastaların HbA1c ortalamaları $8,43 \pm 0,63$ ve kontrollü diyabeti olan hastaların HbA1c ortalamaları $5,75 \pm 0,88$ ’dir. Gruplar arasında kan glukoz düzeyi açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Gruplar arasında HbA1c düzeyi açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Grupların vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerine bakıldığında kontrolsüz diyabeti olan grubun vücut kitle indeksi ortalamaları $30,31 \pm 3,24$ ve kontrollü diyabeti olan grubun vücut kitle indeksi ortalamaları $28,00 \pm 2,45$ ’dur. Gruplar arasında vücut kitle indeksi ve HbA1c bakımından anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Hastalar diğer biyokimyasal parametreler; LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, BUN, kreatinin, hs-CRP ve BNP açısından da karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında bu biyokimyasal parametreler açısından da anlamlı istatistiksel bir fark saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4: Biyokimyasal Parametrelerin Grupları Arasındaki Karşılaştırma Sonuçları

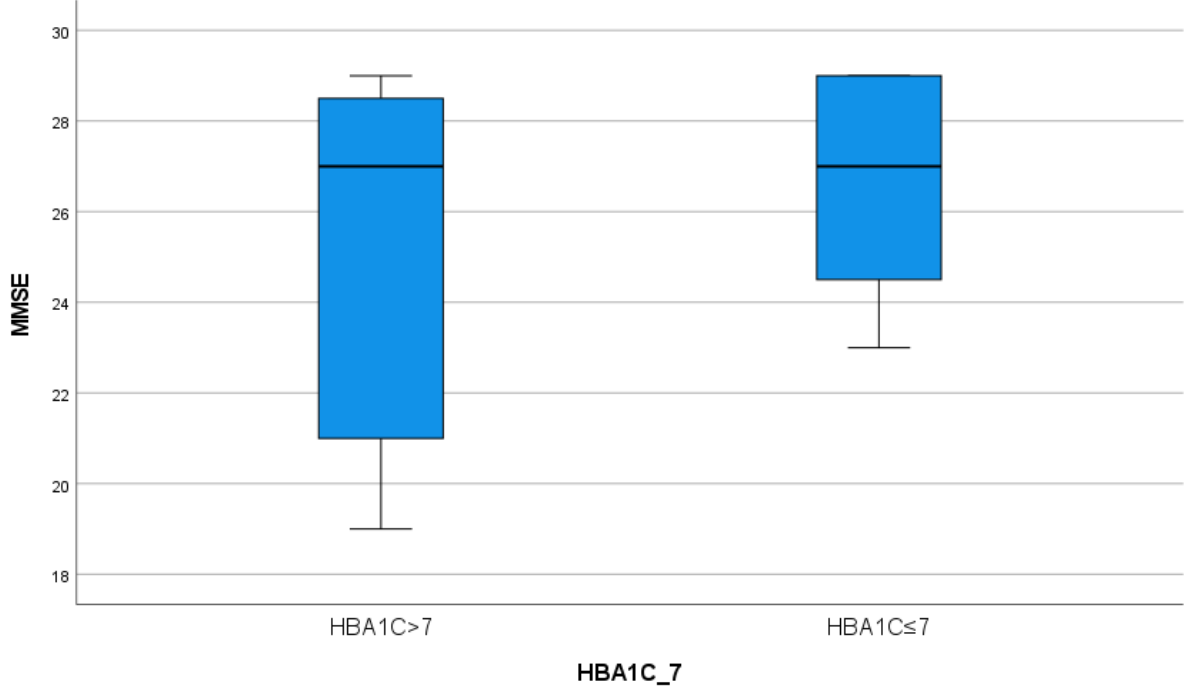
Kontrolsüz Diyabet (HbA1c > 7)				Kontrollü Diyabet (HbA1c ≤ 7)			
Parametre	n	Ortalama±SS	Medyan (%25-75)	n	Ortalama±SS	Medyan (%25-75)	p
Kan Glukoz Düzeyi (mg/dL)	7	175,00±30,97	164,00 (146-202)	11	102,55±14,69	96,00 (90-110)	<0,001
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	7	30,31±3,24	31,07 (27,99-33,26)	11	28,00±2,45	27,18 (25,89-29,97)	0,126
HbA1c (%)	7	8,43±0,63	8,50 (8-8,90)	11	5,75±0,88	5,80 (5,60-6,40)	<0,001
Total Kolesterol (mg/dL)	7	208,17±68,53	200,00 (142-271)	11	192,48±44,70	195,00(164,40-226,00)	0,562
LDL Kolesterol (mg/dL)	7	130,57±64,30	121,00 (60-195)	11	119,36±37,13	119,00 (100-144)	0,686
HDL Kolesterol (mg/dL)	7	40,66±7,18	39,60 (36,10-41,00)	11	46,49±8,60	46,50 (38,40-50,30)	0,211
BUN	7	15,24±4,09	15,20 (13,08-20,00)	11	14,84±4,18	14,20 (11,60-18,00)	0,843
Kreatinin (mg/dL)	7	0,77±0,12	0,74 (0,69-0,86)	11	0,78±0,16	0,78 (0,63-0,87)	0,961
hs-CRP (mg/L)	7	5,07±3,75	5,79 (1,35-6,24)	11	4,00±2,96	2,78 (2,01-4,91)	0,509
BNP (pg/ml)	7	168,51±71,15	159,14(98,51-222,82)	11	156,71±69,93	132,17 (99,80-227,24)	0,860

HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c, SS: Standart Sapma, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, BUN: Kan Üre Azotu, BNP: B-tipi natriüretik peptit, hs-CRP: Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein.

4.3. Kontrolsüz ve Kontrollü Diyabetli Hastaların MMSE Skorları Açısından Karşılaştırılması

Kontrolsüz diyabet tedavisi alan hastalar ile kontrollü diyabet tedavisi alan hastalar MMSE skorları açısından karşılaştırılmışlardır. Kontrolsüz diyabeti olan hastaların MMSE skor ortalamaları 24,86±4,38 ve kontrollü diyabeti olan hastaların MMSE skor ortalamaları 26,64±2,46 olarak bulunmuştur ve grupların arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır (p=0,425) (Şekil-1).

Şekil 1: Kontrolsüz ve Kontrollü Diyabetli Hastaların MMSE Skorları Açısından Karşılaştırılması

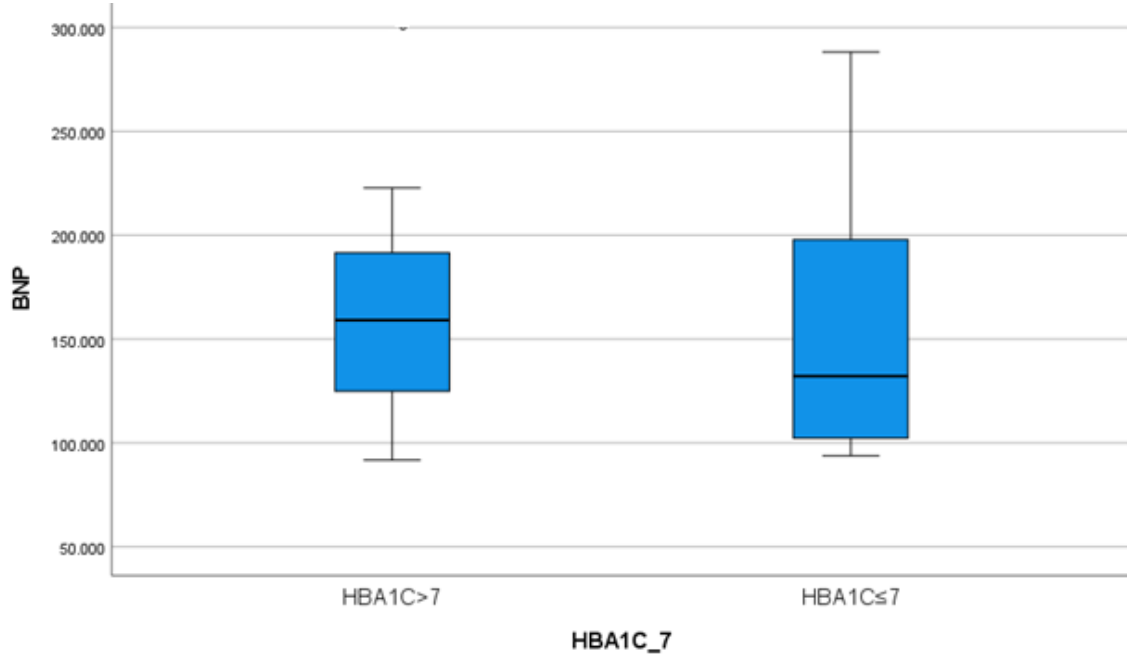


4.4. Kontrollü ve Kontrolsüz Diyabetli Hastaların BNP ve hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kontrollü ve kontrolsüz diyabeti olan hastalar, BNP ve hs-CRP düzeyleri açısından karşılaştırılmışlardır.

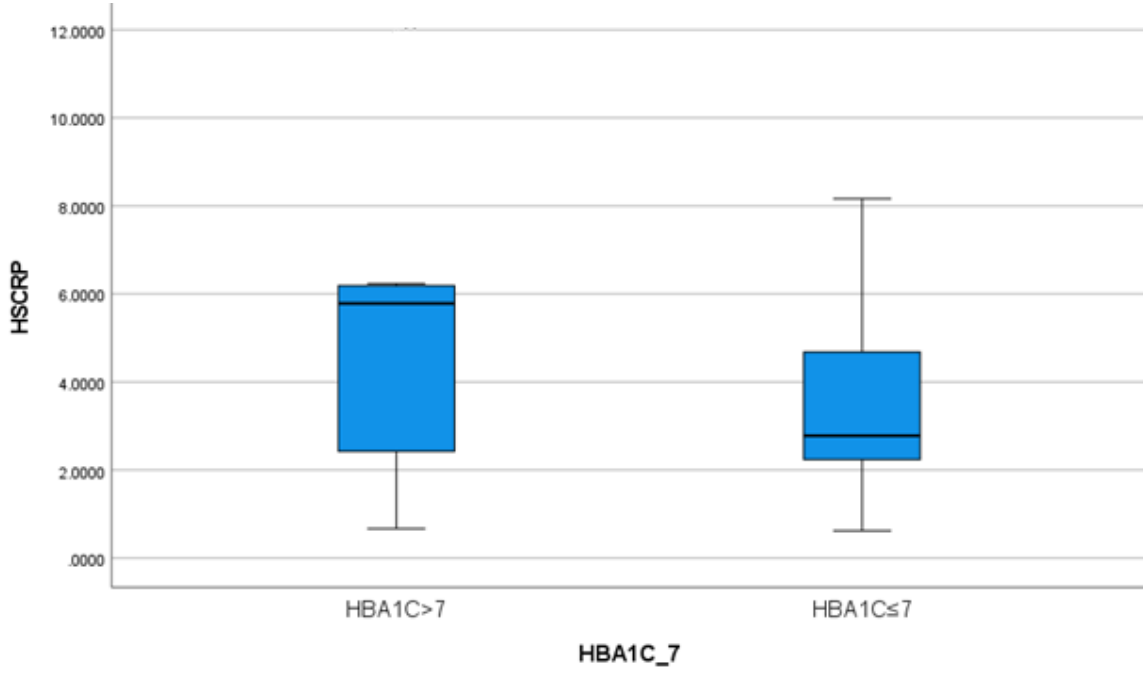
Kontrolsüz diyabeti olan hastaların BNP düzeyi ortalamaları $168,51 \pm 71,15$ pg/ml ve kontrollü diyabeti olan hastaların BNP düzeyi ortalamaları $156,71 \pm 69,93$ pg/ml olarak bulunmuştur ve grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,860$) (Şekil-2).

Şekil 2: Kontrollü ve Kontrolsüz Diyabetli Hastaların BNP Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması



Kontrolsüz diyabeti olan hastaların hs-CRP düzeyi ortalamaları $5,07 \pm 3,75$ mg/L ve kontrollü diyabeti olan hastaların hs-CRP düzeyi ortalamaları $4,00 \pm 2,96$ mg/L olarak bulunmuştur ve grupların aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,509$) (Şekil-3).

Şekil 3: Kontrollü ve Kontrolsüz Diyabetli Hastaların hs-CRP Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması



4.5. Çalışma Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

Çalışma parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Korelasyon analizinde değerlendirilen; normal dağılımlı parametreler için Student t testi ve Pearson, normal dağılımlı olmayan parametreler için Spearman's Rho ve Mann-Whitney U Testi korelasyon analizleri kullanılmıştır.

Beklenildiği üzere, HbA1c düzeyleri ve açlık kan glukozu arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,670^{**}$, $p=0,002$).

Eğitim yılı ile MMSE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,560^{*}$, $p=0,016$). Eğitim yılı ile hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r= -0,063$, $p=0,803$). Eğitim yılı ile BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r= -0,424$, $p=0,079$). Eğitim yılı ile HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r= 0,041$, $p=0,872$). Eğitim yılı ile açlık kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r= -0,042$, $p=0,869$).

Yaş ile MMSE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r = -0,075$, $p=0,768$). Yaş ile hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r = 0,295$, $p=0,234$). Yaş ile BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=-0,111$, $p=0,661$). Yaş ile HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r = -0,103$, $p=0,683$). Yaş ile açlık kan glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r = -0,150$, $p=0,553$).

Çalışmamızda MMSE skoru ile BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=-0,362$, $p=0,140$). MMSE skoru ile hs-CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=-0,372$, $p=0,128$). MMSE skoru ile HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=-0,034$, $p=0,892$). MMSE skoru ile açlık kan glukoz düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=0,064$, $p=0,801$).

Benzer şekilde hs-CRP düzeyleri ile BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=0,348$, $p=0,157$). hs-CRP düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=0,297$, $p=0,231$). hs-CRP düzeyi ile açlık kan glukozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=-0,086$, $p=0,735$).

Ayrıca yapılan değerlendirmede, BNP düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=0,095$, $p=0,708$). BNP düzeyi ile açlık kan glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($r=0,104$, $p=0,680$).

Çalışmamızda bulunan eğitim yılı, yaş, MMSE skoru, hs-CRP düzeyi, BNP düzeyi, HbA1c ve açlık kan glukozu arasındaki tüm korelasyonlar Tablo 5’de detaylandırılmıştır.

Tablo 5: Çalışma Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

		Eğitim Yılı	Yaş	MMSE	hs-CRP	BNP	HbA1C	Açlık Kan Glukozu
Eğitim Yılı	Korelasyon katsayısı (r)		-0,208	0,560*	-0,063	-0,424	0,041	-0,042
	p değeri		0,407	0,016	0,803	0,079	0,872	0,869
Yaş	Korelasyon katsayısı (r)	-0,208		-0,075	0,295	-0,111	-0,103	-0,150
	p değeri	0,407		0,768	0,234	0,661	0,683	0,553
MMSE	Korelasyon katsayısı (r)	0,560*	-0,075		-0,372	-0,362	-0,034	0,064
	p değeri	0,016	0,768		0,128	0,140	0,892	0,801
hs-CRP	Korelasyon katsayısı (r)	-0,063	0,295	-0,372		0,348	0,297	-0,086
	p değeri	0,803	0,234	0,128		0,157	0,231	0,735
BNP	Korelasyon katsayısı (r)	-0,424	-0,111	-0,362	0,348		0,095	0,104
	p değeri	0,079	0,661	0,140	0,157		0,708	0,680
HbA1C	Korelasyon katsayısı (r)	0,041	-0,103	-0,034	0,297	0,095		0,670**
	p değeri	0,872	0,683	0,892	0,231	0,708		0,002
Açlık Kan Glukozu	Korelasyon katsayısı (r)	-0,042	-0,150	0,064	-0,086	0,104	0,670**	
	p değeri	0,869	0,553	0,801	0,735	0,680	0,002	

*. 0.05 düzeyinde korelasyon anlamlıdır (2-tarafli).

**. 0.01 düzeyinde korelasyon anlamlıdır (2-tarafli).

MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirmesi, hs-CRP: Yüksek Duyarlıklılı C-Reaktif Protein, HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c, BNP: B-tipi natriüretik peptit

5. TARTIŞMA

Diyabet, en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmekte, dünyadaki artışına benzer şekilde ülkemizde de görülme oranı ve hasta sayısı günden güne artmaktadır. Diyabet hastalığı tüm ülkelerde çoğunlukla erişkin yaş grubundaki bireyleri etkilemektedir. Ayrıca doğrudan ve dolaylı etkileri ile toplumsal yaşamı ve sağlık sistemlerini tehdit etmektedir. Görülme sıklığı ülkelerde ve toplumlarda farklılık göstermesine rağmen, hastaların sayısı ve hastalığın görülme oranlarındaki artış ve diyabet kaynaklı durumların ölüm nedenleri pek çok toplumda benzerlik göstermektedir. Önlem alınmadığı takdirde, diyabetin günden güne artan sayıda insanları etkileyeceğini ve diğer kronik hastalıkların varlığı ile birlikte sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliğini tehdit etmeye devam edeceğini ön görmek mümkündür(39).

Gelişmiş toplumlarda yaşlı popülasyonda artış olması ve yapılan prospektif çalışma sonuçları incelendiğinde diyabetle demans gelişim riskinin arttığı görülmekte, DM'un demans gelişiminde bir risk faktörü olabileceği ve kognitif fonksiyonlarda azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir (5). DM'un bilişsel işlev bozukluğuna neden olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (40). Çalışmamızda diyabet tedavisi alan gönüllüler HbA1c düzeylerine göre kontrollü diyabet ($HbA1c \leq 7$) ve kontrolsüz diyabet ($HbA1c > 7$) olacak şekilde iki gruba ayrılıp, farklı parametreler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Öncelikle bilişsel durumları değerlendirilmiştir. Diyabet tedavisi alan gönüllülerin bilişsel durumları MMSE ile değerlendirilmiştir. Diyabet tedavisi alan her iki gruptaki ($HbA1c \leq 7$ ve $HbA1c > 7$) gönüllülere MMSE yapılmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,425$). Çalışmamız Doroodgar M. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile benzerlik göstermektedir. Bilişsel bozukluğu ve depresyonu olan T2DM hastalarla yapılan çalışmada HbA1c düzeyi ile bilişsel sorunlar ve depresyon arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HbA1c düzeyi ile MMSE test sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamaktadır. Ancak Doroodgar M. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu hastalarda yakın bellek durumunun normal popülasyona göre daha fazla etkilendiği ve bu hastaların daha kötü depresif bozukluk durumlarına sahip olduğu belirtilmektedir(41). Zhao L. ve arkadaşlarının 55 yaş üstü T2DM hastalarının HbA1c seviyelerine göre üç gruba ayrıldığı ($HbA1c < 7$, $7 \leq HbA1c < 8$ ve $HbA1c \geq 8$) 1519

gönüllünün dahil edildiği başka bir çalışmada T2DM'nin yaşlı hastalarda $HbA1c \geq 8\%$, bilişsel gerileme için bağımsız bir faktör ve bilişsel gerilemenin şiddeti ile ilişkili olarak bulunmuştur(42). Bizim çalışmamızda Zhao L. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak $HbA1c > 7$ olduğu gönüllülerde MMSE testlerinin, $HbA1c \leq 7$ olduğu gruba göre daha düşük olduğunu düşündüren bulgular vardır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Muthiah S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her iki cinsiyetten 30 ila 50 yaşları arasında bilinen 100 T2DM hastası, MMSE kullanılarak yapılan araştırmada kontrolsüz DM'un ortalama MMSE skoru, kontrollü DM hastalarının ortalama MMSE skorundan düşük bulunmuştur. Gruplar arasındaki eşleştirilmemiş t testi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.02$)(43). Çalışmamızın sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak bu araştırma ile benzer şekilde kontrolsüz diyabet grubundaki gönüllülerin MMSE testleri genel olarak kontrollü diyabet grubundaki gönüllülerin MMSE testlerine kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. MMSE testlerinin sonuçlarının farklı çıkmasında ayrıca eğitim seviyesi, yaş ve komorbid hastalık varlıklarının da etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmalara dahil edilen gönüllü sayısının daha fazla olması da bizim sonuçlarımızın aksine istatistiksel anlamlı sonuç bulunmasına neden olabilir(42-43).

Diyabetli bireylerde, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar arasında en önemli morbidite ve mortalite nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi; fiziksel, psikolojik ve sosyal etkilenmelerden olan sağlığın olumsuz etkilenmesi, yaşam kalitesinde bozulma, ekonomik yük gibi durumların en aza indirilmesi bakımından son derece önemlidir. Bunun sağlanabilmesi için diyabetli hastaların tedavisindeki temel bir amaç, kan glukoz düzeyinin normal seviyelere indirilmesiyle kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol altına almaktır(2). Diyabet tedavisi alan hastalarda, kardiyovasküler riskin önceden tahmin edilebilmesini sağlayan BNP parametresinin ölçülmesinin, diyabete bağlı gelişebilecek kardiyovasküler hastalıkların önceden tespit edilmesini sağlayarak fiziksel, psikolojik ve sosyal etkilerinin azaltılmasını sağlamada yararlı olabileceği düşünülmektedir(3). Çalışmamızda, BNP düzeyleri kontrollü diyabet ($HbA1c \leq 7$) ve kontrolsüz diyabet ($HbA1c > 7$) gruplarında ölçülmüş, grupların arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,860$). Gu J. ve arkadaşlarının yaptığı, KY ve T2DM olan hastalarda uzun vadeli glisemik değişkenliğin araştırıldığı çalışmada; tüm nedenlere bağlı ölüm veya bileşik son nokta riski, HFpEF

(korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu) KY için HFrEF (azaltılmış ejeksiyon fraksiyonlu)'den daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, daha yüksek HbA1c değişkenliği, daha yüksek tüm nedenlere bağlı mortalite veya bileşik sonlanım noktaları ile ilişkili bulunmuş ve HbA1c değişkenliği, EF'den bağımsız olarak, tüm nedenlere bağlı mortalite veya bileşik sonlanım noktalarının bağımsız bir belirleyicisi olduğu açıklanmıştır. HFrEF'deki BNP, HFpEF veya HFmrEF (orta seviye ejeksiyon fraksiyonlu) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur(44). Bizim çalışmamızın sonuçları BNP parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu araştırma ile benzer şekilde kontrolsüz diyabet grubunun BNP düzeylerinin, genel olarak kontrollü diyabet grubundaki BNP düzeylerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya dahil edilen gönüllü sayısının bizim çalışmamızdan daha fazla olması da bizim sonuçlarımızın aksine istatistiksel anlamlı sonuç bulunmasına neden olabilir(44).

CRP (C-Reaktif Protein); oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirteci olan bir akut faz proteinidir(19). Artan CRP düzeylerinin; insulin resistansı ve diabetes mellitus ile ilişkili bulunduğu çalışmalar mevcuttur. CRP konsantrasyonundaki artışın T2DM gelişimi için bağımsız prediktör faktör olduğu gösterilmiştir(21). Çalışmamızda kontrollü diyabet ($HbA1c \leq 7$) ve kontrolsüz diyabet ($HbA1c > 7$) gruplarındaki gönüllülerin hs-CRP düzeyleri ölçülmüş, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,509$). Aljack H. A. ve arkadaşlarının yaptığı, önceden tanı almış 205 T2DM hastası ve 100 kontrol grubundan oluşan araştırmada T2DM hastalarında hs-CRP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur(45). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ortalama değeri sağlıklı insanlarda 0,8 mg/L olan ve toplumun büyük çoğunluğunda 3 mg/L'nin altında saptanan hs-CRP düzeylerinin, 18 gönüllünün 10'unda (%56'sında) 3 mg/L'nin üzerinde olduğu; 18 gönüllünün 16'sında (%89'unda) 0,8 mg/L'nin üzerinde olduğu gözlenmiştir. Kontrolsüz diyabet grubundaki gönüllülerin hs-CRP düzeyleri, genel olarak kontrollü diyabet grubundaki gönüllülerin hs-CRP düzeylerine kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.

Bu çalışma kontrollü diyabet ($HbA1c \leq 7$) ve kontrolsüz diyabet ($HbA1c > 7$) gruplarında yer alan gönüllülerin HbA1c seviyelerinin; bilişsel fonksiyonlar, hs-CRP ve BNP parametreleri üzerine etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında bilişsel fonksiyonlar ile HbA1c seviyeleri arasında ters korelasyonlu olduğunu

düşündüren bulgular görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. HbA1c düzeyleri ile hs-CRP ve BNP parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında pozitif korelasyonlu olduğunu düşündüren bulgular vardır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamız için toplamda 50 gönüllü alınması planlanmış, ancak Covid-19 pandemisi nedeniyle hedeflenen sayıya ulaşılamamıştır. Çalışmamızın sonuçları ile literatürde bulunan çalışma sonuçları arasında farklılık olmasının nedeninin gönüllü sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle gelecekte yapılacak çalışmalar için daha fazla sayıda gönüllü katılımı ile anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

1. Savaş H. B., Gültekin F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg 2017;24(3):116-125 DOI:10.17343/sdutfd.264358
2. Yılmaz T. F., Kumsar K. A., Çelik S . Tip 2 Diyabetli Bireylerde Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri Bilgi Düzeyi İle Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Arasındaki İlişki. Hemşirelikte Eğitim Ve Araştırma Dergisi 2018;15 (2): 63-70
3. Jin Q., Ye W., Chen H., et al. Levels of brain natriuretic peptide are associated with peripheral arterial disease in subjects with type-2 diabetes mellitus ; Usefulness of B-type Natriuretic Peptide (BNP) as a screen for left ventricular abnormalities in diabetes mellitus. BMC Endocr Disord. 2014; 14: 27 . doi: 10.1186/1472-6823-14-27
4. Kadioğlu B. , Çelik T. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Alzheimer Hastalığı Ortak Tedavi Edilebilir Mi? Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD, İstanbul
5. Ertörer M. E. Diabetes Mellitus ve Bilişsel Fonksiyonlar. Türkiye Klinikleri J Endocrin 2014;9(1):6-12
6. Keleş E., Özalevli S., Alzheimer Hastalığı ve Tedavi Yaklaşımları. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2018; 3(2): 39-42
7. Erer S., Bakar M., Turan F., Akgöz S., Diabetes Mellituslu Hastalarda Kognitif Fonksiyonların Nöropsikolojik-Nörofizyolojik Testlerle Değerlendirilmesi. Turk J Neurol. 2007; 13(6): 400-408
8. Angelopoulou E., Piperi C., DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease- Review Article on Molecular Pharmacology. Ann Transl Med. 2018 Jun; 6(12): 255.
9. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2022. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu
10. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.
11. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 10th edition, 2021. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Accessed 02.10.20202.)

12. Verma S., Agarwal S., Tashok S., et al, Cognitive impairment in type 2 diabetes and its impact on daily living and self-care: A case - Control study in Kanpur, North India. *Diabetes Metab Syndr* 2021 Jul-Aug;15(4):102147.
13. İçen H., Fereli S., Başoğlu İ. A., Akdeniz Diyetinin Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Health Sci.* 2019;4(2):198-204.
14. Ünal E., Akan O., Üçler S., Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31(Ek sayı):45-51, 2015
15. Biessels GJ, Staekenborg S, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)
16. Whitmer R. A., Karter A. J., Yaffe K., et al. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Jama* 2009 April 15; 301(15): 1565–1572. doi:10.1001/jama.2009.460
17. Tekeşin A., Doğan B., Yağız O., Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovasküler Hastalık ile HbA1C Seviyeleri Arasındaki Korelasyon. *İstanbul Med J* 2014; 15(1) 40-42.
18. Uysal S., HbA1c Standardizasyonu. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2011; 9(3): 105-110
19. Dülek H., Tuzcular Vural Z., Gönenç I. Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. *Jour Turk Fam Phy* 2018; 09 (2): 53-58. doi: 10.15511/tjtfp.18.00253
20. Kaiafa G., Veneti S., Polychronopoulos G., et al. Is HbA1c an ideal biomarker of well-controlled diabetes. *Postgrad Med J* 2021;97:380–383. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138756
21. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019, Ulusal Diyabet Konsensus Grubu
22. Hüseyin D., Sametoglu F., Nal B. B., Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Serum pro-BNP ve hs-CRP Düzeyinin Ekokardiyografi Bulguları ile Değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Dergisi* 2010(2) 53-58
23. Çayakar A., Sedimentasyon & CRP; Geçmişten Geleceğe. *Derleme Aegean J Med Sci* 2019(2) 85-96

24. Erdoğan A. F., Özşahin K., Unsal A., Tip 2 Diabetes Mellitus Aile Hikayesi ile Artmış C-Reaktif Protein Düzeyi İlişkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*(2008) 9; 11-14
25. Chen G., Cai L., Chen B., Serum Level of Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products and Other Factors in Type 2 Diabetic Patients With Mild Cognitive Impairment. *Diabetes Care* 34:2586–2590, 2011
26. Gorska-Ciebiada M., Saryusz-Wolska M., Borkowska A., et al., Serum Levels of Inflammatory Markers in Depressed Elderly Patients with Diabetes and Mild Cognitive Impairment. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0120433. Published online 2015 Mar 20. doi: 10.1371/journal.pone.0120433
27. Groeneveld O. N., Berg E., Johansen O. E., et al, Oxidative stress and endothelial dysfunction are associated with reduced cognition in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019 Nov;16(6):577-581. doi: 10.1177/1479164119848093. Epub 2019 May 9.
28. Demirtaş S., Karaboğa İ., Karaca T., Natriüretik Peptitler. *Int J Basic Clin Med* 2014;2(3):157-64
29. Can M., Uğurbaş E., Demirtaş S., Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Biyokimyasal Bir Belirteç:B Tipi Natriüretik Peptid (BNP). *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*. 2008;20(1):17-22
30. Kalp Yetersizliği Tanısında BNP, Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni Yıl: 1 Sayı: 1 2008
31. Onodera M., Nakamura M., Tanaka F., et al. Plasma B-Type Natriuretic Peptide is Useful for Cardiovascular Risk Assessment in Community-Based Diabetes Subjects comparison with albuminuria. *Int Heart J*. 2012 53(3) 176-81. doi: 10.1536/ihj.53.176.
32. Yasunori Inoue 1, Makoto Kawai 2, Kosuke Minai., et al. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. *Metabolism* 2016 Mar;65(3):38-47. doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.019.
33. Enomoto M., Ishizu T., Seo Y., et al. Subendocardial Systolic Dysfunction in Asymptomatic Normotensive Diabetic Patients. Randomized Controlled Trial *Circ J* 2015;79(8):1749-55. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0012.

34. Mayala H. A., Bakari K. H., Mkangala A., et al. The association of 18F-FDG PET/CT and biomarkers in confirming coronary microvascular dysfunction. *Observational Study BMC Res Notes* 2018 Nov 6;11(1):796. doi: 10.1186/s13104-018-3892-6.
35. Aruoma, O. I., Narrain, D., Indelicato, J., et al(2014). Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: Perspectives and challenges. *Archives of Medical and Biomedical Research*, 1(2), 79-89.
36. Lök N., Lök S. Yaşlıların Fiziksel Aktivite Düzeyleri İle Bilişsel Durumları Arasındaki İlişki. *Yeni Symposium Haziran 2016 • Cilt: 54 • Sayı: 2*
37. Keskin A. O., Uysal A., Özge A., et al. Sağlık Kurulunda Demans. *Ekim 2019*
38. Güngen, Can, et al. "Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği." *Türk Psikiyatri Dergisi* 13.4 (2002): 273-281.
39. Coşansu G., Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31(Ek sayı):1-6, 2015
40. Karadakovan A., Diyabet ve Bilişsel İşlevler. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 31(3): 99-107,2015
41. Doroodgar M., Doroodgar M. et al, Evaluation of Relation between HbA1c Level with Cognitive Disorders and Depression in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019 Aug 15; 7(15):2462-2466.
42. Zhao L., Han C. et al, Risk of mini-mental state examination (MMSE) decline in the elderly with type 2 diabetes: a Chinese community-based cohort study. Zhao et al. *BMC Endocrine Disorders* (2020) 20:129, <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00606-4>
43. Rekha Kanagamuthu, et al., Assessment of memory and cognitive functions in controlled and uncontrolled Type 2 diabetes mellitus patients. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology Online* 2019, DOI: 10.5455/njppp.2019.9.1135508122018
44. Gu J., Pan J. et al, Prognostic impact of HbA1c variability on long-term outcomes in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:96 <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0739-3>

45. Aljack H.A., Edris O.F. et al, High Sensitive C Reactive Protein in Sudanese Type 2 Diabetic Patients. Sudan Journal of Medical Sciences (2019)
DOI: 10.18502/sjms.v14i3.5213



FORMLAR

Olgu Rapor Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR

Hastadan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alındı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
Hastadan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alım tarihi	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Yazılı bilgilendirilmiş olur formunun bir kopyası hastaya verildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Doğum Tarihi	:	_ _ / _ _ / _ _ _ _	Yaş	_ _ _
Cinsiyet	:	☐ Erkek ☐ Kadın (lütfen doğurganlık potansiyeli açısından değerlendiriniz):		
Eğitim Düzeyi				
Üniversite/Yüksek Okul Lise İlkokul Yıl olarak;				

TIBBİ ÖYKÜ / FİZİK MUAYENE**KULLANILAN ANTİDİYABETİK İLAÇLAR**

VİTAL BULGULAR

Boy	_ _ _ cm
Ağırlık	_ _ _ . _ kg
Bel çevresi	_ _ _ cm
Vücut Sıcaklığı	_ _ . _ C°
Nabız	_ _ _ atım / dakika
Kan Basıncı (3 ölçümün ortalaması)	_ _ _ / _ _ _ mmHg (Sistolik) (Diastolik)

Var ise son 1 ay içinde yaptırmış olduğu laboratuvar sonuçları

	Sonuç:
Glukoz*	
HbA1C	
Total Kolesterol	
LDL kolesterol	
HDL Kolesterol	
Trigliserit	
VLDL	
HGB	
HCT	
BUN	
Kreatinin	
Elektrolitler	

LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ

ÖRNEK ALIM TARİHİ	__/__/__	ÖRNEĞİN ALINDIĞI SAAT	__/__/__
-------------------	----------	--------------------------	----------

TEST	SONUÇ	BİRİM
hsCRP		
BNP		

MİNİ MENTAL TEST DEĞERLENDİRMESİ

TEST YAPIM TARİHİ	__/__/__	TESTİN YAPILDIĞI SAAT	__/__/__
-------------------	----------	--------------------------	----------

MİNİ MENTAL TEST SONUCU :

EFEKTİF DİYABET TEDAVİSİNİN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR, BNP VE HSCRP PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 20	% 19	% 8	% 7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 5
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 2
4	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
6	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	www.ahmetakgul.com.tr İnternet Kaynağı	% 1
8	old.tkd.org.tr İnternet Kaynağı	% 1