

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



**Tip1 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin
Değerlendirilmesi**

Dr. Yağmur CANTÜRK

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK

İSTANBUL

2023

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



**Tip1 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin
Değerlendirilmesi**

Dr. Yağmur CANTÜRK

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK

İSTANBUL

2023

ÖN SÖZ

"Şimdi ben oldum yeniden. Kaçınıcı kez yitidirdiğim, bulduğum..."

Yaklaşık 10,5 seneyi, yani neredeyse ömrümün üçte birini çatısı altında geçirdiğim İstanbul Tıp Fakültesi, nam-ı diğer Çapa'nın ve burada tanıdığım insanların "şimdiki ben" olmamda payı çok büyük. Gerek sağlıkta şiddet nedeniyle, gerekse artan iş yükü altında ezilerek zor zamanlar geçirdiğimiz bu dönemde, mesleğime dair hala sönmeyen bir umudum varsa, bu çatı altında tecrübe ettiklerim sayesinde. Çünkü biliriz ki en kötü geçen nöbetin bile sabahı vardır, güneş bir şekilde mutlaka doğar ve günü kucaklar. Pandemi döneminde de bir kez daha gördük ki bilim, sırtımızı yaslayacağımız en güçlü ve sarsılmaz dayanak. Ama en önemlisi aydın, önder, hür bir bilim insanı olarak yetişmek, Mustafa Kemal Atatürk'e minnet borcumuz!

Çalışma sürecimizde bir hekim ve bilim insanı olarak bana her zaman örnek olan, hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen, çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Özlem Soyluk Selçukbiricik'e, çalışmada büyük destekleri için Göz Hastalıkları ABD'dan Doç. Dr. Şerife Bayraktar, Doç. Dr. Zafer Cebeci ve Dr. Yasin Sarı'ya, Radyoloji ABD'dan Prof. Dr. Artür Salmaslıoğlu ve Dr. Eda Cingöz'e, çalışmaya hasta dahil etme sürecimizde yardımcı olan diyabet polikliniği hekimlerine, iyi bir hekim olma amacıyla çıktığım bu yolda, hayatıma dokunmuş olan başta anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ve teşekkürlerin en büyüğü her zaman yanımda olan, en büyük destekçilerim canım annem, canım babam ve canım kardeşim Uğur'a...

Tip 1 diyabetli hastalarda dislipidemi ile diyabet komplikasyonlarının ilişkisini ve komplikasyonların erken tanısında fayda sağlayabilecek yöntemleri değerlendirdiğimiz bu çalışmanın bilime katkı sağlaması umuduyla...

Dr. Yağmur Cantürk
İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
I. GİRİŞ	4
II. GENEL BİLGİLER.....	6
A. Diabetes Mellitus.....	6
1. Tanım.....	6
2. Epidemiyoloji	6
3. Diyabet Sınıflaması	6
4. Tanı Kriterleri.....	9
B. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	10
1. Patofizyoloji	10
a. İmmün Aracılı Diyabet.....	12
b. İdyopatik Tip 1 Diyabet.....	14
2. Genetik	14
3. Çevresel Etkenler	16
4. Otoimmünite.....	17
5. Klinik.....	18
6. Laboratuvar	19
C. Diyabet Komplikasyonları.....	20
1. Akut Komplikasyonlar	20
2. Kronik Komplikasyonlar	20
a. Mikrovasküler Komplikasyonlar	20

(1). Diyabetik Retinopati	20
(2). Diyabetik Nefropati	30
(a). Nonalbüminürik Diyabetik Böbrek Hastalığı	34
(b). Renal Rezistif İndeks	35
(3). Diyabetik Nöropati	36
b. Makrovasküler Komplikasyonlar	43
(1). Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü.....	44
D. Diyabetik Dislipidemi.....	47
1. Güncel Kılavuz Önerileri	50
2. Diyabet Hastalarında Dislipidemi Tedavisine Yaklaşım.....	54
III. AMAÇ	56
IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	56
A. Hasta Seçimi ve Klinik Değerlendirme	56
B. Ultrason İle Renal Rezistif İndeks ve Karotis İntima Media Kalınlık Ölçümü	58
C. Oftalmolojik Değerlendirme	58
D. İstatistiksel Analiz	59
V. BULGULAR	59
VI. TARTIŞMA	85
VII. SONUÇLAR.....	92
VII. KAYNAKLAR	93
EKLER.....	105
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	105
ÖZ GEÇMİŞ.....	108

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflaması	7
Tablo 2. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*	10
Tablo 3. Tip 1 diyabetin evreleri	11
Tablo 4. Diyabetik retinopati şiddet ölçeği	23
Tablo 5. Diyabetik maküla ödemi şiddet ölçeği	24
Tablo 6. Diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik hastalar için önerilen göz muayenesi zamanlaması	29
Tablo 7. Üriner albümin kategorileri	31
Tablo 8. Diyabetik nöropati sınıflandırması	37
Tablo 9. Diyabette diğer risk faktörlerinden bağımsız olan diyabete özgü risk faktörleri	51
Tablo 10. ASKVH risk kategorileri ve tedavi hedefleri	53
Tablo 11. Diyabetli hastalarda ESC/EAS risk sınıflandırması	54
Tablo 12. Risk sınıflandırmasına dayalı olarak önerilen tedavi hedefleri	54
Tablo 13. Olgularda genel karakteristikler ve risk faktörleri	60
Tablo 14. Hastalarda antropometrik bulguların karşılaştırması	62
Tablo 15. Tüm olgularda sağ ve sol gözde ortalama maküler kalınlık ve bölgelere göre ortalama retinal damar yoğunlukları	62
Tablo 16. Tüm olgularda ortalama sağ ve sol RRI ile sağ ve sol CIMT değerleri	63
Tablo 17. Olgularda LDL kolesterol düzeylerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması	63
Tablo 18. Olgularda trigliserid düzeylerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması	66
Tablo 19. Olgularda HbA1c düzeylerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması	69
Tablo 20. Hastaların HbA1c düzeylerine göre medeni hal dağılımları	71
Tablo 21. Olgularda GFR düzeylerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması	71
Tablo 22. Olgularda diyabet sürelerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması	73
Tablo 23. Olgularda nöropati varlığına göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması	76
Tablo 24. Olgularda nefropati varlığına göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması	77
Tablo 25. Olgularda retinopati varlığına göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması	79
Tablo 26. Hastalarda lipid parametreleri ile ilişkili korelasyon analizleri	80
Tablo 27. Hastalarda trigliserid, HbA1c ve BKO parametreleri ile ilişkili korelasyon analizleri	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sağ göz ortalama derin kapiller pleksustaki damar yoğunluğunun LDL kolesterol gruplarına göre dağılımı.....	65
Şekil 2. Trigliserid gruplarının cinsiyete göre dağılımı.....	68
Şekil 3. Ortalama HbA1c seviyelerinin trigliserid grupları arası karşılaştırılması.....	69
Şekil 4. Ortalama L/R karotis IMT seviyelerinin GFR grupları arası karşılaştırılması.....	73
Şekil 5. Her iki göz yüzeyel pleksus damar yoğunluğu ortalamalarının diyabet süresi grupları arası karşılaştırılması	75
Şekil 6. Yaş ve tanı yaşı ortalamalarının nöropati grupları arası karşılaştırılması	77
Şekil 7. Hastalarda LDL kolesterol ile D-OD arasındaki korelasyon ilişkisi.....	81
Şekil 8. Hastalarda HDL kolesterol ile maküla kalınlığı - OS arasındaki korelasyon ilişkisi.....	82
Şekil 9. Hastalarda non-HDL kolesterol ile D-OD arasındaki korelasyon ilişkisi	82
Şekil 10. Hastalarda trigliserid düzeyi ile fiziksel aktivite skoru arasındaki korelasyon ilişkisi.....	83
Şekil 11. Hastalarda BKO ile karotis IMT-R arasındaki korelasyon ilişkisi.....	84

KISALTMALAR

DM	Diabetes mellitus
IPAQ	Uluslararası fiziksel aktivite anketi
DN4	"Douleur Neuropathique 4"
USG	Ultrasonografi
RRI	Renal rezistif indeks
CIMT	Karotis intima media kalınlığı
OCT	Optik koherens tomografi
OCT-A	Optik koherens tomografi anjiyografi
VD	Vasküler yoğunluk
SCP	Yüzeyel kapiller pleksus
DCP	Derin kapiller pleksus
OD	Sağ göz
OS	Sol göz
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
KVO	Kardiyovasküler olay
DN	Diyabetik nefropati
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
APG	Açlık plazma glukozu
2.st PG	2. saat plazma glukozu

VII

OGTT	Oral glukoz tolerans testi
A1C	Glikozillenmiş hemoglobin A1c
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
YRG	Yüksek risk grubu
DKA	Diyabetik ketoasidoz
ICA	Adacık hücre antikoru
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
IA-2	Tirozin fosfataz adacık antijeni 2
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIRE	Otoimmün regülatör
HLA	İnsan lökosit antijeni
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit antijeni 4
PTPN22	Protein tirozin fosfataz reseptör olmayan tip 22
IPEX	İmmün disregülasyon poliendokrinopati enteropati X'e bağlı
Treg	Düzenleyici T hücresi
FOXP3	"Fork head box P3"
KPD	Ketoza yatkın diyabet
LADA	Yetişkinlerde latent otoimmün diyabet
PD1	Programlanmış hücre ölümü proteini 1
IRAE	Bağıışıklıkla ilgili advers olaylar
ICI	İmmün checkpoint inhibitörleri
PDL-1	Programlanmış hücre ölümü ligandı 1

VIII

GWAS	Genom apında ilişkilendirme alışmaları
IL-2	İnterlökin-2
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
INS	İnsülin geni
IFIH1	"İnterferon-induced helicase"
BACH2	"Basic leucine zipper transcription factor 2"
GLIS3	"Gli-similar 3 protein"
UBASH3A	"Ubiquitin Associated And SH3 Domain Containing A"
PTPN2	"Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2"
CCR5	C-C kemokin reseptörü tip 5
IAA	İnsülin otoantikoru
GADA	Glutamat dekarboksilaz 65 antikoru
IA-2A	Adacık antijen-2 antikoru
ZnT8A	inko taşıyıcı 8 antikoru
Tspan7A	Tetraspanin-7 antikoru
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
DCCT	Diyabet Kontrol ve Komplikasyon alışması
DRP	Diyabetik retinopati
IRMA	İntraretinal mikrovasküler anormallikler
WESDR	Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik alışması
PDR	Proliferatif diyabetik retinopati
DME	Diyabetik maküla ödemi
ETDRS	"Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study"
NPDR	Nonproliferatif diyabetik retinopati

IX

CSME	Klinik olarak anlamlı maküler ödem
ME	Maküla ödemi
MT	Maküler kalınlık
VA	Görme keskinliği
SD-OCT	Spektral alanlı optik koherens tomografi
CSF	Santral alt alan; merkezi foveal alt alan
AMD	Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
CRVO	Merkezi retinal ven tıkanıklığı
RT	Retinal kalınlık
CPT	Merkez nokta kalınlığı
FA	Floresein anjiyografi
FAZ	Foveal avasküler bölge
SSADA	Bölünmüş spektrumlu amplitüd dekorelasyon anjiyografisi
STDR	Görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
ESKD	Son dönem böbrek hastalığı
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
KBH	Kronik böbrek hastalığı
SGLT2i	Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri
KDIGO	Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme
ACR	İdrar albümin-kreatinin oranı
NICE	"National Institute for Health and Care Excellence"
EASD	Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği
DBH	Diyabetik böbrek hastalığı

HR	Tehlike oranı
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği
ACCORD	Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme Eylemi
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ACEi	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AER	Albümin atılım hızı
PWV	Nabız dalga hızı
DSPN	Distal simetrik polinöropati
CAN	Kardiyovasküler otonomik nöropati
ROS	Reaktif oksijen türleri
AGE	İleri glikasyon son ürünleri
RAGE	İleri glikasyon son ürünleri reseptörü
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
SWME	Semmes Weinstein monofilaman muayenesi
CN	Charcot nöroartropatisi
PVH	Periferik vasküler hastalık
RANK-L	Nükleer faktör-k β aktive edici reseptör ligandı
OPG	Osteoprotegerin
DPN	Diyabetik polinöropati
TIND	Tedaviye bağlı nöropati
MI	Miyokard enfarktüsü
PAH	Periferik arter hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
EDIC	Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonların Epidemiyolojisi

ASE	"American Society of Echocardiography"
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
CAC	Koroner arter kalsiyum
UKPDS	"United Kingdom Prospective Diabetes Study"
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
Apo B	Apolipoprotein B
NEFA	Esterleşmemiş yağ asitleri
CETP	Kolesterol ester transfer proteini
Lp(a)	Lipoprotein a
ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	Avrupa Hipertansiyon Derneği
EAS	Avrupa Ateroskleroz Derneği
BKİ	Beden kitle indeksi
BKO	Bel-kalça oranı
ASA	Asetilsalisilik Asit
CCA	Ortak karotid arter
CSMV	Santral alt alan maküler volüm
CSMT	Santral alt alan maküler kalınlık

ÖZET

Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Amaçlar: Mikrovasküler komplikasyonların diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir. Çalışmamızda tip 1 diabetes mellitus (DM) tanılı hastalarda dislipidemi ile diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisini ve diyabet komplikasyonlarının erken tanısında yardımcı olabilecek yöntemleri değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya 106 tip 1 DM tanılı hasta alındı. Diyabet polikliniğimizde ilk klinik değerlendirmeleri ve antropometrik ölçümleri yapılan hastalara, uluslararası fiziksel aktivite anketi (IPAQ-kısa form), Douleur Neuropathique 4 (DN4) nöropatik ağrı anketi, monofilaman ve 128 Hz diyapozon testleri yapıldı. Doppler ultrasonografi (USG) ile renal rezistif indeks (RRI) ve karotis intima media kalınlığı (CMT) ölçümleri; göz muayeneleri, optik koherens tomografi (OCT) ile maküler kalınlık ölçümü, optik koherens tomografi anjiyografi (OCT-A) ile retinada derin ve yüzeyel kapiller pleksusta damar yoğunluğu (VD) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Ortalama hastalık süresi $15,91 \pm 9,59$ yıl ve ortalama yaşı $32,92 \pm 12,51$ (Dağılım aralığı: 18-71) olan 106 tip 1 DM tanılı hastanın 67 (%63,2)'si kadın, 39(%36,8)'u erkekti. Sağ göz ortalama VD'nin, yüksek LDL kolesterol ($LDL \geq 130$ mg/dL) ve yüksek trigliserid seviyeleri ($trigliserid \geq 150$ mg/dL) gözlenen olgularda azaldığı (sırası ile p değerleri 0,036 ve 0,030); korelasyon analizlerinde ise LDL kolesterol ($r = -0,265$ ve $p = 0,011$), non-HDL kolesterol ($r = -0,236$ ve $p = 0,025$) ve total kolesterol ($r = -0,232$ ve $p = 0,028$) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Diyabet süresi uzun olan (5-15 yıl ve/veya > 15 yıl) olgularda, her iki gözde ortalama yüzeyel kapiller pleksus VD'de belirgin azalma saptanmıştır (sağ göz (OD): $p = 0,001$ ve sol göz (OS): $p = 0,014$). Maküla kalınlığının trigliserid düzeyi ile pozitif (OD: $r = 0,272$ ve $p = 0,008$ OS: $r = 0,261$ ve $p = 0,012$) HDL kolesterol düzeyi ile negatif (OD: $r = -0,285$ ve $p = 0,006$ OS: $r = -0,300$ ve $p = 0,004$) korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düzeyi < 125 ml/kg/1.73 m² olan grupta, bilateral CMT artmış (R-CMT ve L-CMT için $p = 0,000$), her iki göz ortalama yüzeyel ve derin kapiller pleksus VD azalmış bulunmuştur (yüzeyel-OD: $p = 0,022$, yüzeyel-OS: $p = 0,029$, derin OD: $p = 0,039$, derin-OS: $p = 0,004$). Nöropatisi olan olgularda, olmayanlara göre bilateral RRI daha yüksek bulunmuştur (sağ ve sol böbrek için sırasıyla $p = 0,026$ ve $p = 0,007$) ve her iki göz ortalama derin kapiller pleksus VD'de azalma saptanmıştır (OD: $p = 0,017$ ve OS: $p = 0,013$).

Sonuçlar: Tip 1 DM tanılı hastalarda dislipidemi varlığı, diyabet süresinin uzun olması, GFR'de azalma ve nöropati varlığı, retinopatinin en erken bulgularından olduğu kabul edilen retinadaki damar yoğunluğunda azalma ile ilişkilidir. Diyabetik maküler ödemin öngördürücüsü olarak düşünülen maküla kalınlığı ile trigliserid düzeyi arasında pozitif korelasyon var iken HDL kolesterol düzeyi ile aralarında negatif korelasyon söz konusudur. Ancak bulgularımızın sağlıklı bir kontrol grubu da dahil edilerek daha çok sayıda hasta ile doğrulanması gerekmektedir.

ABSTRACT

Evaluation of Dyslipidemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

Objectives: Microvascular complications are thought to increase the risk of cardiovascular disease in diabetic patients. In our study, we aimed to evaluate the relationship between dyslipidemia and other cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and to assess the methods that can help in the early diagnosis of diabetic complications.

Patients and Methods: In this study 106 patients with type 1 DM were evaluated. International physical activity questionnaire (IPAQ-short form), Douleur Neuropathique 4 (DN4) neuropathic pain questionnaire, monofilament and 128 Hz tuning fork tests were applied to the patients whose initial clinical evaluations and anthropometric measurements were made in our diabetes outpatient clinic. Renal resistive index (RRI) and carotid intima-media thickness (CIMT) measurements were made by doppler ultrasonography (USG). Eye examinations, macular thickness measurement with optical coherence tomography (OCT), vascular density (VD) measurements in the deep and superficial capillary plexus of the retina were performed in the ophthalmology department with optical coherence tomography angiography (OCT-A).

Results: Mean disease duration was 15.91 ± 9.59 years and mean age was 32.92 ± 12.51 (range: 18-71) out of 106 patients diagnosed with type 1 DM, of which 67 (63.2%) were female, 39 (36.8%) were male. Right eye mean VD decreased in cases with high LDL cholesterol ($\text{LDL} \geq 130 \text{ mg/dL}$) and high triglyceride levels ($\text{triglyceride} \geq 150 \text{ mg/dL}$) significantly (p values 0.036 and 0.030 respectively). In the correlation analysis, right eye mean VD was found to have negative correlation with LDL cholesterol ($r = -0.265$ and $p = 0.011$), non-HDL cholesterol ($r = -0.236$ and $p = 0.025$) and total cholesterol ($r = -0.232$ and $p = 0.028$) levels. In cases with long duration of diabetes (5-15 years and/or > 15 years), there was a significant decrease in mean superficial capillary plexus VD in both eyes (right eye (OD): $p = 0.001$ and left eye (OS): $p = 0.014$). Macular thickness was positively correlated with triglyceride level (OD: $r = 0.272$ and $p = 0.008$ OS: $r = 0.261$ and $p = 0.012$), and negatively correlated with HDL cholesterol level (OD: $r = -0.285$ and $p = 0.006$ OS: $r = -0.300$ and $p = 0.004$). In the group with glomerular filtration rate (GFR) level $< 125 \text{ ml/kg/1.73 m}^2$, bilateral CIMT was increased ($p = 0.000$ for R-CIMT and L-CIMT), mean superficial and deep capillary plexus VD was decreased in both eyes (superficial-OD: $p = 0.022$, superficial -OS: $p = 0.029$, deep-OD: $p = 0.039$, deep-OS: $p = 0.004$). Bilateral RRI was found to be higher in patients with neuropathy than in patients without neuropathy ($p = 0.026$ and $p = 0.007$ for right and left kidneys, respectively) and a decrease in mean deep capillary plexus VD in both eyes (OD: $p = 0.017$ and OS: $p = 0.013$) was found in patients with diabetic neuropathy.

Conclusions: In patients with type 1 DM, dyslipidemia, long duration of diabetes, decrease in GFR and presence of neuropathy are associated with decreased vascular density in the retina, which is

considered to be one of the earliest signs of retinopathy. Triglyceride level is positively correlated with macular thickness, which is thought to be a predictor of diabetic macular edema, and is negatively correlated with HDL cholesterol level. However, our findings need to be confirmed with a larger number of patients, including a healthy control group.



I. GİRİŞ

Diyabet, rölatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutuluma neden olan, hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur [1]. Prevalansı giderek artmakta olan diyabet, önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir.

Tip 1 ve tip 2 diyabetin farklı etyolojilerine rağmen, her ikisi de kardiyovasküler sistem, böbrekler, gözler ve sinirleri etkileyen komplikasyonlarla ilişkilidir. Kardiyovasküler bozukluklar, kalp yetmezliği, ateroskleroz ve serebrovasküler olaylar öncelikle makrovasküler hasardan kaynaklanır. Diğer majör komplikasyonlar ise uzun süredir "mikrovasküler" hasarlanmalar olarak kabul edilmekte ve diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati ("diyabetik triopati") olarak kendini göstermektedir. Glukoz ve glukoz metabolizması, bu komplikasyonların patofizyolojisini anlamak için onlarca yıldır araştırmaların odak noktası olurken, değişen lipid metabolizması son zamanlarda hastalık patolojisinde önemli bir etken olarak ilgi görmeye başlamıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda dislipidemi ve kardiyovasküler komplikasyonlar konusu geniş çapta tartışılmalı ve tarama için öneriler mevcut olsa da, tip 1 diyabet için bu konulardaki çalışma ve öneriler sınırlıdır.

Diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Eşlik eden dislipidemi de, diyabette aterosklerotik kalp hastalığına katkıda bulunan çok önemli bir risk faktörüdür. Yaştan bağımsız olarak, tip 1 diyabetli hastalarda iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm oranı genel popülasyona göre daha yüksektir [2]. Mikrovasküler komplikasyonların diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, tip 1 diyabette majör vasküler sonuçlar ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski üzerinde mikrovasküler komplikasyon yükünün etkisi hala yeterince araştırılmamıştır. Monia Garofolo ve ark.'nın yaptığı tip 1 diyabetli 774 katılımcının dahil edildiği yaklaşık 10 yıllık takip çalışmasında, 736 denekten 49'unda(%6.7) majör kardiyovasküler olaylar (KVO) meydana gelmiş ve majör KVO insidansının mikrovasküler komplikasyonlar ile arttığı görülmüştür ($p<0.0001$). Otuz beş kişide (%4.8) en az bir koroner olay olduğu saptanmış ve bu kümülatif insidans, mikrovasküler komplikasyon yüküyle birlikte artmış olarak bulunmuştur ($p < 0.0001$). Tip 1 diyabette mikrovasküler komplikasyon yükünün, bağımsız olarak majör kardiyovasküler sonuçlar ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini arttırmakta olduğu gösterilmiştir. Genel kardiyovasküler riskin sınıflandırılmasında mikrovasküler komplikasyon varlığı ve sayısının dikkate alınması önerilmiştir [3].

Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar diyabetle ilişkili morbidite ve mortalite risklerinin çoğundan sorumlu olduğundan, komplikasyonlarla ilişkili faktörlerin bilinmesi, tarama, erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Glisemik kontrolün sağlanması bu bağlamda önemini korurken, dislipidemi ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların ilişkisinin ortaya

konması önermlidir. Tip 1 DM tanılı hastalarda eşlik eden faktörlerden hangilerinin dislipidemiye zemin hazırladığı ve dislipidemi ile kardiyovasküler risk faktörleri ve diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki ortaya konduğunda uygun tedavi hedefleri belirlenerek diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkün olabilir. Statinler diyabetik hastalarda primer ve sekonder KVVH korunmasında etkilidirler. Ancak genç tip 1 diyabet hastalarında ne zaman primer prevansiyon amacı ile statin başlanması gerektiği konusu tam olarak net değildir. Bu alanda yapılmış çalışma sayısı az olmakla beraber farklı kılavuzlar tarafından tip 1 diyabette kardiyovasküler risk belirlenmesi ve tedavisi ile ilgili farklı yaklaşımlar önerilmektedir.

Mevcut veriler ve çalışmalara dayanarak polikliniğimizde takipli tip 1 DM hastalarının dislipidemi ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmek üzere çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Aynı zamanda standart komplikasyon tarama yöntemleri dışında doppler USG ile RRI ve CIMT ölçümü yapılmıştır. Sistemik vasküler sertlik ve artan merkezi nabız basıncının birleşik etkisi ile renal mikrosirkülasyona verilen hasarı gösteren RRI'nın, diyabetik nefropati (DN) geliştirme riski taşıyan bireylerin erken tanınmasında güvenilir bir belirteç olduğu ve artmış vasküler rijidite ile sistemik aterosklerozun göstergesi olarak sadece renal sonucu değil, genel kardiyovasküler sonucu da öngördürmekte olduğu düşünülmektedir [4]. Diyabete bağlı göz bulgularını değerlendirmek için maküla kalınlığı ölçümü ve standart diyabetik retinopati değerlendirmesinde rutin olarak yer almayan OCT-A ile retinal yüzeyel ve derin pleksustaki damarsal yoğunlukların incelenmesi ile standart tarama prosedürleri ile saptanamayan, klinik olarak diyabetik retinopati gelişmeden önceki erken retinal mikrovasküler değişikliklerin saptanması amaçlanmıştır. Mevcut parametrelerin klinik ve laboratuvar bulgularla korelasyonunun değerlendirilmesi, böylece tip 1 DM hastalarında komplikasyonların erken tanınması ve dislipidemi ile ilişkisinin ortaya konması hedeflenmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

A. Diabetes Mellitus

1. Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur [5]. Öncelikle mikrovasküler hasar riskine yol açan hiperglisemi düzeyi ile tanımlanan bir durumdur. Azalan yaşam beklentisi, mikrovasküler komplikasyonlara bağlı önemli morbidite, artan makrovasküler komplikasyon riski (iskemik kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı) ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir [6].

2. Epidemiyoloji

DM prevalansı zamanla artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF)'nin 2021 yılında yayınlanan verilerine göre dünya çapında 20-79 yaş arası tahmini 537 milyon yetişkinde (bu yaş grubundaki tüm yetişkinlerin %0.5'i) diyabet tanısı vardır. Bu yaş aralığında 2030'a kadar 643 milyon ve 2045'e kadar 783 milyon yetişkinin diyabetli olacağı tahmin edilmektedir. Böylece dünya nüfusunun bu dönemde %20 büyüyeceği tahmin edilirken diyabetli sayısının da %46 artması beklenmektedir [7].

Ülkemizde ise en son 11 Ocak – 15 Haziran 2010 tarihleri arasında yapılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II)' sonuçlarına göre açlık plazma glukozu (APG) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile diyabet prevalansı %16.5 (yeni diyabet: %7.5, bilinen diyabet %9) bulunmuştur. Bu rakam Türkiye'de 6.5 milyon kişinin diyabetli olduğunu göstermektedir. TURDEP-I (1997-98) çalışmasına göre standardize edilmiş diyabet prevalansı %13.7 olarak hesaplanmış ve HbA1c'ye göre yeni diyabet prevalansı da %3 bulunmuştur. İzole bozulmuş açlık glukozu (BAG), izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve kombine prediyabet prevalansı; sırasıyla %14.7, %7.9 ve %8.2 bulunmuştur. TURDEP-I ile kıyaslandığında son 12 yılda diyabetin %90, BGT'nin %106, obezitenin %40 ve santral obezitenin %35 oranında arttığı; buna karşılık hipertansiyonun %11 oranında azaldığı görülmüştür [8].

3. Diyabet Sınıflaması

Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA)'ne göre DM 4 ayrı kategoride sınıflandırılmaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 DM, tip 2 DM ve gestasyonel DM) primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir [9].

Diyabet aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir:

1. Tip 1 diyabet (Yetişkinliğin latent otoimmün diyabeti de dahil olmak üzere, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün beta hücre yıkımı nedeniyle gelişmektedir.)

2. Tip 2 diyabet (Sıklıkla insülin direnci zemininde, beta hücresinden insülin salgısının ilerleyici kaybı ile gelişmektedir.)
3. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri, monogenik diyabet sendromlarını (yenidoğan diyabeti ve gençlerin geç başlangıçlı diyabeti gibi), ekzokrin pankreas hastalıklarını (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasallarla indüklenmiş diyabeti (örneğin; glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisinde veya organ naklinde kullanılan ilaçlara bağlı) kapsamaktadır.
4. Gestasyonel diyabet (Gebelikten önce aşikar diyabeti olmayanlarda gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen diyabet) [9].

ADA 2022 mevcut klinik uygulama önerileri bölümünde diyabetin en yaygın biçimleri kısaca gözden geçirilmekte olup, 2014 yılı ADA “Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırması” bölümünde yer alan DM’nin etyolojik sınıflandırması tablosu daha kapsamlıdır. Bu sınıflama Tablo-1’ de verilmiştir [10].

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı ile ilişkili)

- A. İmmün aracılı
- B. İdyopatik

II. Tip 2 diyabet (Ön planda insülin direnci olup eşlik eden göreceli insülin eksikliğinin olduğu tablodan, insülin salgılama kusurunun ön planda olduğu insülin direnci tablosuna kadar değişebilir.)

III. Diğer özel diyabet tipleri

A. Beta hücre fonksiyonunun genetik kusurlarına bağlı diyabet

1. MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 α)
2. MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 α)
3. MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
4. Diğer çok nadir MODY formları (örn. MODY 4: Kromozom 13, insülin promotör faktör-1; MODY 6: Kromozom 2, NeuroD1; MODY 7: Kromozom 9, karboksil ester lipaz)
5. Geçici yenidoğan diyabeti (en yaygın olarak 6q24'te ZAC/HYAMI damgalama kusuru)
6. Kalıcı yenidoğan diyabeti (en yaygın olarak β -hücresi K-ATP kanalının Kir6.2 alt birimini kodlayan KCNJ11 geninde mutasyon)
7. Mitokondriyal DNA ile ilişkili diyabet
8. Diğerleri

B. İnsülin etkisindeki genetik kusurlara bağlı diyabet

1. Tip A insülin direnci
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipoatrofik diyabet
5. Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet

1. Pankreatit
2. Travma/pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik fibroz
5. Hemokromatoz
6. Fibrokalkülöz pankreatopati
7. Diğerleri

D. Endokrinopatilere sekonder diyabet

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromositoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal kaynaklı diyabet

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotinik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksit
7. Beta adrenerjik agonistler
8. Tiyazidler
9. Dilantin
10. Alfa-interferon
11. Diğerleri

F. Enfeksiyonlara bağlı diyabet

1. Konjenital kızamıkçık

2. Sitomegalovirüs

3. Diğerleri

G. İmmün aracılı diyabetin yaygın olmayan formları

1. Stiff man sendromu

2. Anti-insülin reseptör antikolları

3. Diğerleri

H. Bazen diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar

1. Down sendromu

2. Klinefelter sendromu

3. Turner sendromu

4. Wolfram sendromu

5. Friedreich ataksisi

6. Huntington koresi

7. Laurence-Moon-Biedl sendromu

8. Miyotonik distrofi

9. Porfiri

10. Prader-Willi sendromu

11. Diğerleri

IV. Gestasyonel diabetes mellitus

Herhangi bir diyabet formuna sahip hastalara, hastalıklarının bir aşamasında insülin tedavisi gerekebilir. Bu tür insülin kullanımı hastayı tek başına sınıflandırmaz.

4. Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında zaman içinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1965'ten beri diyabetin teşhisi ve sınıflandırılması için kılavuzlar yayınlamıştır. Bunlar en son 1998'de gözden geçirilmiştir. ADA 1997 yılında, yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da DSÖ bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, BAG tanısı için ADA tarafından küçük bir değişiklik yapılmıştır. Diyabet ve BGT tanı kriterleri değişmeden kalırken, BAG eşiğinin 6,1 mmol/l'den (110 mg/dl) 5,6 mmol/l'ye (100 mg/dl) düşürülmesi tavsiye edilmiştir. Bu gelişmeler ışığında DSÖ ve IDF, diyabet ve orta dereceli hipergliseminin tanımı ve teşhisi için mevcut kılavuzların gözden geçirilmesine karar vermiştir. DSÖ ve IDF tarafından 2006 yılında yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir.

Bu kriterlere dayanarak Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED)'nin 2022 kılavuzunda yer alan diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo-2’de görülmektedir [1].

Tablo 2. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C (**)	≥% 6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

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

**Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

B. Tip 1 Diabetes Mellitus

1. Patofizyoloji

Tip 1 diyabetin patogenezi üzerine araştırmaların hemen hepsi insülin salgılayan pankreas β hücrelerindeki otoimmün yıkıma odaklanmaktadır. Tip 1 diyabetin semptomatik başlangıcında

pankreas adacıklarını etkileyen kronik bir inflamatuvar infiltratın varlığına dair gözlemler immün patogeneze işaret etmektedir [11]. Bir başka dogma, uzun süredir devam eden hastalığı olan hastalarda pankreasın insülin üreten hücrelerden yoksun hale gelmesidir ve kalan β hücreleri yenilenme yeteneğine sahip değildir. Tip 1 diyabetin patogeneze ilişkin bu kavramların her ikisi de tartışılmıştır. Son veriler uzun süredir devam eden tip 1 diyabetli hastaların çoğunda az sayıda β hücresi bulunmasına rağmen, bebeklerde ve çok küçük yaştaki çocuklarda (ama ergenlerde veya yetişkinlerde değil) β -hücre rejenerasyonuna ilişkin kanıtlar olduğunu göstermektedir. Tip 1 diyabetin patogenezi hakkında bilinenlerin çoğu, bozukluğu olan hastalardan elde edilen pankreas örneklerinin, serum ve periferik kan lenfositlerinin analizinden kaynaklanmaktadır. Bu bileşenlerle ilgili çalışmalar, kemik iliği ve timus, bağışıklık sistemi ve β hücrelerindeki bir dizi işlevsel kusurun beraberce tip 1 diyabetin patofizyolojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir [12].

Tablo 3. Tip 1 diyabetin evreleri [13]

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotipik karakteristikler	• Otoimmünite • Normoglisemi • Preseptomatik	• Otoimmünite • Disglisemi • Preseptomatik	• Yeni başlangıç • Hiperglisemi • Semptomatik
Tanı kriterleri	• Multipl otoantikörler • Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu yok.	• Multipl otoantikörler • Disglisemi: bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı • Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl • 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl • HbA1c %5.7-6.4 ya da HbA1c'de %10 veya daha fazla artış	• Klinik semptomlar • Standart kriterlerle tanı almış diyabet

a. İmmün Aracılı Diyabet

Daha önce “insüline bağımlı diyabet” veya “juvenil başlangıçlı diyabet” olarak adlandırılan bu form, diyabetin %5-10'unu oluşturur ve pankreas β hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanır. Otoimmün belirteçler arasında adacık hücrelerine (ICA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD - GAD65) enzimine, insüline, tirozin fosfataz adacık antijeni 2 (IA-2) ve IA-2 β 'ya ve çinko taşıyıcı 8'e karşı otoantikörler bulunur. Tip 1 diyabetin 1. evresi, bu otoimmün belirteçlerden iki veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır. Hastalık DQB1 ve DRB1 haplotipleri başta olmak üzere güçlü insan lökosit antijeni (HLA) ilişkilerine sahiptir ve yüksek riskli popülasyonları belirlemek için bazı araştırma çalışmalarında genetik tarama için kullanılmıştır. Bu genlerdeki spesifik alleller, predispozan veya koruyucu olabilir [14]. Beta hücrelerinin yıkım hızı oldukça değişkendir; bazı bireylerde hızlı (özellikle bebeklerde ve çocuklarda) iken diğerlerinde (özellikle yetişkinlerde) yavaştır [15, 16].

Çocuklar ve ergenler genellikle hastalığın ilk belirtisi olarak diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvururlar ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki oranlar son 20 yılda çarpıcı biçimde artmıştır [17-19]. Diğerlerinde enfeksiyon veya farklı streslerle birlikte hızla şiddetli hiperglisemiye ve/veya DKA'ya dönüşebilen orta düzeyde açlık hiperglisemisi vardır. Yetişkinlerde, beta hücre fonksiyonunun yıllarca korunabildiği ve DKA'dan kişiyi koruyabildiği bilinmektedir. Bu tür bireyler aylarca veya yıllarca remisyonda kalabilir veya insülin gereksinimlerinde azalma olabilir ama sonunda hayatta kalmak için insüline bağımlı hale gelebilirler ve DKA riski altındadırlar [20]. Hastalık bu son aşamasında, düşük veya saptanamayan plazma C-peptid seviyeleri ile kendini gösterdiği gibi çok az insülin salgısı vardır veya hiç yoktur.

İmmün aracılı diyabet çocukluk ve ergenlik döneminde en sık görülen diyabet şeklidir, ancak yaşamın 8. ve 9. dekatları da dahil her yaşta ortaya çıkabilir. Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı, birden fazla genetik faktöre bağlıdır ve ayrıca hala tam olarak tanımlanamayan çevresel faktörlerle de ilişkilidir. Hastalar tip 1 diyabetle başvurduklarında tipik olarak obez olmasalar da, obezite genel popülasyonda giderek yaygınlaştığı için obezite varlığı, tip 1 diyabet için test yapılmasını engellememelidir [9].

Tip 1 diyabetli kişiler ayrıca Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün bozukluklara da yatkındır. Bir otoimmün bozukluğun tezahürü diğerlerinin gelişme riskini artırır. Fakat farklı sendromların belirtilerinin başlangıcı arasındaki zaman aralığı oldukça değişkendir; birinci ve ikinci endokrin bozukluğun teşhisi arasında uzun yıllar geçebilir. Bu kısmen, otoimmün doku yıkımıyla sonuçlanan otoimmun poliendokrinopati ve diğer hastalıkların, otoimmün kaynaklı glandüler yetmezlik gelişmeden önceki uzun süreli bir hücresel kayıp fazının olması ile ilişkilidir [21].

Otoimmun poliendokrinopati en az iki bezin otoimmün kaynaklı yetmezliği olarak tanımlanır. Nadir juvenil tip I ve erişkin (tip II, III ve IV) olarak ikiye ayrılır. Tip I için prevalans 1: 100.000 ve tip II-IV için 1: 20.000'dir. Tip 1, otoimmün regülatör (AIRE) genindeki mutasyonlarla ilgili otozomal

resesif geçişli bir monogenetik sendrom iken, tip II, III ve IV kromozom 6'nın üzerinde bulunan majör histo-uyumluluk kompleksi içindeki HLA genlerinin belirli alelleri ve bunun yanı sıra sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA4) ve protein tirozin fosfataz reseptör olmayan tip 22 (PTPN22) genleri ile ilişikli çok faktörlü sendromlardır. Addison hastalığı, tip II'nin ana endokrin bileşeni iken tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalığının bir arada bulunması tip III için karakteristiktir. Tip 1 diyabet tüm otoimmün poliglandüler sendrom tiplerinin komponenti olabilir. Yaygın bir alt tip, immün disregülasyon poliendokrinopati enteropati X'e bağlı (IPEX) sendromudur. Düzenleyici T hücrelerinin (Treg) işlev bozukluğu ve takiben otoimmünite ile karakterize olan, birincil olarak tip 1 DM ortaya çıkan, fork head box P3 (FOXP3)'n işlev bozukluğuyla bağlantılı nadir bir hastalıktır [21].

Ketoza yatkın diyabet (KPD), DKA veya provoke edilmemiş ketozis ile başvuran ancak mutlak tipik otoimmün tip 1 diyabet fenotipine sahip olmayan hastalarla karakterize, yaygın olarak ortaya çıkan, heterojen bir sendromdur. KPD'nin patofizyolojisinin altında çoklu, ciddi beta hücre işlev bozukluğu biçimleri yatmaktadır. Otoantikor olup olmaması ve beta hücre fonksiyonel rezervinin olup olmamasına göre dört alt gruba ayrılır (Aβ sınıflaması). Bu alt gruplar; otoantikoru olup fonksiyonel beta hücre rezervi olmayan hastalar (A+β-), otoantikoru ve korunmuş beta hücre rezervi olan hastalar (A+β+), otoantikor ve fonksiyonel beta hücre rezervi olmayan hastalar (A-β-), otoantikoru olmayan ama korunmuş fonksiyonel beta hücre rezervi olan hastalardır (A-β+). A+β- ve A-β- hastalar immünolojik ve genetik olarak birbirinden farklıdır ancak çok düşük beta hücre fonksiyonuna sahip tip 1 diyabetin klinik özelliklerini paylaşırlar. Oysa A+β+ ve A-β+ hastalar da immünolojik ve genetik olarak birbirinden farklıdır ancak korunmuş beta hücre fonksiyonel rezervine sahip tip 2 diyabetin klinik özelliklerini paylaşmaktadırlar [22].

“Yetişkinlerde latent otoimmün diyabet” (LADA), “tip 1.5 diyabet” veya “yavaş ilerleyen tip 1 diyabet” olarak adlandırılan otoimmün diyabet, ketozis ile ortaya çıkmayan ama adacık otoantikorları mevcut olan hastalar arasında bir klinik fenotip spektrumunu kapsar [23]. A+β- ve A+β+ KPD'nin çok farklı fenotiplerini içeren KPD'de de benzer bir spektrum mevcuttur. A+β- KPD, klasik, erken başlangıçlı otoimmün tip 1 diyabet ile eş anlamlı iken A+β+ KPD ise LADA ile örtüşebilir. Ancak “Immunology of Diabetes Society” tarafından tanımlanan LADA ile A+β+ KPD hastaları arasında farklılıklar vardır; en önemlisi LADA tanımı, tanıdan sonraki ilk 6 ay içinde insüline ihtiyaç duyan hastaları hariç tutarken, A+β+ KPD hastalarının çoğunluğu (%90) diyabetin ilk belirtisi olarak DKA ile prezente olup daha başlangıçta insüline ihtiyaç duyarlar [22].

Son birkaç yılda kanser tedavisindeki gelişmeler immün kontrol noktası proteinlerini modüle eden ilaçların geliştirilmesini içermektedir. CTLA4 ve programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD1), kendilerine yönelik bloke edici antikorların rutin klinik kullanıma ulaştığı, aktive edilmiş T hücrelerinde eksprese edilen iki ko-inhibitör reseptördür. İmmün kontrol noktası blokajı, otoimmün hastalığa benzeyen bağışıklıkla ilgili advers olaylar (IRAE'ler) olarak adlandırılan inflamatuvar advers etkilere neden olabilir [24]. Tip 1 diyabet, immün checkpoint inhibitörlerinin (ICI'ler) bir yan etkisi

olarak rapor edilmiştir. ICT'lere bağlı tip 1 diyabet sıklığının yaklaşık %3,5 olduğu tahmin edilmektedir. Bir immün ilişkili yan etki olarak insüline bağımlı diyabetin gelişme sıklığı nispeten düşüktür ancak olayların klinik önemi yüksektir. ICT'lere bağlı tip 1 diyabet sıklıkla ağız kuruluğu, polidipsi ve poliüri gibi hiperglisemik semptomlardan yaklaşık 2 hafta sonra DKA veya ketozis ile kendini gösterir ve acil tanı ve insülin tedavisi gerektirir. Tip 1 diyabetin klinik başlangıcından itibaren 3 hafta içinde endojen insülin sekresyonu tükenir. Ayrıca adacıkla ilişkili otoantikorlar için pozitiflik oranının %5 ila %50 arasında değiştiği ve ekzokrin pankreas enzim düzeylerinin de hafifçe arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, ICT'lerle ilişkili tip 1 diyabetin klinik seyri, fulminan tip 1 diyabetinkine benzerdir [25]. Hastalar klasik tip 1 diyabet ile başvuranlardan daha yaşlıdır. ICT'lerle ilişkili tip 1 diyabet en yaygın olarak PD-1 / programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PDL-1) yolunu tek başına veya diğer kontrol noktası inhibitörleri ile beraber bloke eden ajanlarla ortaya çıkar [26].

b. İdyopatik Tip 1 Diyabet

Bazı tip 1 diyabet formlarının bilinen net bir etyolojisi yoktur. Bu hastalarda kalıcı insülinopeni vardır ve hastalar DKA'ya yatkındır ancak beta hücrelerine karşı otoimmünite kanıtı yoktur. Bununla birlikte tip 1 diyabetli hastaların sadece küçük bir kısmı bu kategoriye girer. Afrika veya Asya kökenli otoantikor negatif tip 1 diyabetli bireyler, epizodik DKA'dan muzdarip olabilir ve ataklar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği sergileyebilir (muhtemelen ketoza eğilimli diyabet) [22]. Bu diyabet formu güçlü bir şekilde kalıtsaldır ve HLA ile ilişkili değildir. Etkilenen hastalarda insülin replasman tedavisi için aralıklı mutlak bir gereklilik olabilir [9]. Bu nadir klinik senaryoda beta hücresi yıkımının nedenini belirlemek için araştırmalara ihtiyaç vardır.

2. Genetik

Tip 1 diyabet poligenik bir hastalıktır. İnsan genetiğindeki kayda değer ilerlemeler sayesinde, tip 1 diyabet gelişme olasılığına katkıda bulunan 50'den fazla duyarlılık lokusu tespit edilmiştir. Genetik riskin yaklaşık %50'sine katkıda bulunan kromozom 6p21'de HLA'yı kodlayan majör doku uyumluluk kompleksi bölgesi dışında, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarıyla çeşitli lokuslar tanımlanmıştır ve bunların her biri tip 1 diyabete ilerleme için toplam genetik risk üzerinde bireysel bir etkiye sahiptir. Fakat bu lokusların çoğu için moleküler etki mekanizması henüz net olarak tanımlanmamıştır [27].

Kromozom 6 üzerindeki HLA bölgesi (yani IDDM1 lokusu), tip 1 diyabet riskine yol açan genetik yatkınlığın yaklaşık %50'sinden sorumludur [28]. Birçok HLA tipinden HLA sınıf II, tip 1 diyabet ile en güçlü ilişkiye sahip olup burada haplotipler DRB1*0401-DQB1*0302 ve DRB1*0301-DQB1*0201 en fazla yatkınlığı sağlarken, DRB1*1501 ve DQA1*0102-DQB1*0602 hastalığa karşı

direnç ile ilişkili bulunmuştur [29]. Ayrıca sınıf I majör histokompatibilite kompleksi (MHC)'lerin, sınıf II moleküllerden bağımsız olarak tip 1 diyabet riskini etkilediği görülmektedir [28].

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), tip 1 DM etiyolojisinin birkaç önemli yönünü ortaya çıkarmıştır. İlk olarak, tip 1 DM'de immün sistem fonksiyonu ile ilişkili genlerin çoğu, hastalığın başlaması ve ilerlemesindeki immün temeli göstermektedir. İkincisi, GWAS hastalıkla ilişkili interlökin-2 (IL-2) sinyal yolundaki (IL2, IL2RA ve PTPN2 lokusları) varyantlar gibi hastalık patogenezinde önemli olan yolları belirlemiştir. Üçüncüsü, tip 1 DM GWAS çalışmaları, diğer otoimmün hastalıklarla (örneğin, PTPN22, CTLA4, SH2B3, TYK2 ve CLEC16A lokusları) ortak bir genetik mimariyi tanımlamıştır. Bu durum ortak patojenik mekanizmaları ve diğer otoimmün hastalıklar için kullanımda olan tedavileri, tip 1 DM için yeniden kullanma olasılığını gündeme getirebilir. Ek olarak genotip-fenotip çalışmaları, B hücresi ve T hücresi gelişimi, tolerans kontrol noktaları, düzenleyici T-hücresi uygunluğu ve sitokin sinyallemedeki değişiklikleri ortaya çıkararak hastalık patogenezinin anlaşılmasında önemli pencereler sağlamıştır [30]. Tip 1 diyabet riski ile ilişkili lokusların çoğunun, immün toleransın geliştirilmesi ve sürdürülmesi de dahil olmak üzere, anormal immün yanıtı toplu olarak katkıda bulunan immün sistem tepkilerini içerdiği düşünülmektedir. Bu mekanizma, genetik yatkınlıkta yalnızca küçük varyasyonların kaydedildiği yetişkinlerde ve çocuklarda tip 1 diyabete ilerlemenin farklı hızlarda olmasını açıklamaya yardımcı olabilir. Genetik duyarlılık, çevresel uyaranlara veya fizyolojik yollara verilen yanıtları da etkileyebilir [12].

MHC dışı genler, uygun MHC alellerinin varlığında etki göstererek tip 1 DM yatkınlığında rol oynamaktadır. Bu genlerden bazılarının; insülin geni (INS), CTLA-4, PTPN22, IL2RA, interlökin genleri (esas olarak IL-4 ve IL-13), IFIH1 (*interferon-induced helicase*), BACH2 (*basic leucine zipper transcription factor 2*), GLIS3 (*Gli-similar 3 protein*), UBASH3A (*Ubiquitin Associated And SH3 Domain Containing A*), PTPN2 (*Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2*), CCR5 (*C-C chemokine receptor type 5*), SH2B3, ERBB3 olduğu bilinmektedir.

Kromozom 11p15.5 üzerinde bulunan INS, tip 1 DM ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. INS-VNTR olarak bilinen INS kodlama dizisinin 5'-çevrilmemiş bölgeleri içinde değişken sayıda tandem tekrarı (VNTR) vardır. Birkaç çalışma, INS-VNTR'nin insülin ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini bildirmiştir. Kromozom 1p13 üzerindeki PTPN22 geni, T hücresi aktivasyonunun baskılayıcısı olarak görev yapan lenfoid spesifik fosfatazi kodlar. PTPN22, savunma ve kendine tolerans arasındaki dengeyi korumak için çok önemlidir. 2q33 kromozomundaki CTLA-4 geni ise T hücresine özgü bir transmembran yardımcı reseptörünü kodlar. CTLA-4 ligand B7'ye bağlanır ve interlökin-2 reseptör ekspresyonunu down regüle ederek sitotoksik T hücrelerinin negatif düzenleyicisi olarak görev yapar [31].

IL2RA varyantları, T düzenleyici hücre fonksiyonu için temel bir bileşen olan IL-2'nin duyarlılığını etkiler ve böylece tip 1 DM riskini artırır. IL-4 ve IL-13, otoimmüniteyi modüle etme işlevi görür. Ayrıca IL 4/IL-13 yolu, periferik toleransın korunmasına katkıda bulunur ve tip 1 DM

gelişimini sınırlar. PTPN2, bağışıklıkla ilgili hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir ve ekspresyonu CD4+ T hücrelerinde değiştirilir. PTPN2'de tip 1 DM'ye duyarlılık gösteren 10'dan fazla genetik bölge tanımlanmıştır. Raporlar, viral çift sarmallı RNA'nın (dsRNA) sitoplazmik bir sensörü olan IFIH1'in, viral RNA'ya interferon yanıtının indüklenmesine aracılık ettiğini göstermiştir. BACH2, pankreas beta hücrelerinde doğuştan gelen bağışıklık, antiviral tepkiler ve apoptoz aktivasyonunun bir modülatörü olarak gözlemlenmiştir. Ek olarak GLIS3, beta hücre sekresyonu ve INS ekspresyonu ile ilgilidir. UBASH3A'nın NF-kB sinyal yolunu inhibe ettiği ve bunun da IL-2 gen ekspresyonunun azalmasına neden olduğu rapor edilmiştir [31].

3. Çevresel Etkenler

Çevresel risk faktörleri, uzun zamandır β -hücre yıkımının temel tetikleyicisi olarak bilinmektedir. Adacık otoimmünitesi için çevresel tetikleyiciler ve koruyucu faktörler farklı kanıt düzeyleri ile bildirilmektedir. Prenatal dönemde tetikleyici olduğu düşünülen faktörler; konjenital kızamıkçık, maternal enteroviral enfeksiyon, sezaryen doğum şekli, yüksek doğum ağırlığı, ileri anne yaşı, annenin düşük miktarda sebze alımıdır. Postnatal dönemde tetikleyici olduğu düşünülen faktörler ise; enteroviral enfeksiyon, sık solunum yolu enfeksiyonları veya enterik enfeksiyonlar, anormal mikrobiyom, tahıllara, kök sebzelere, yumurtalara ve inek sütüne erken maruziyet, bebekte aşırı kilo artışı ve ciddi yaşam olaylarıdır. Prenatal dönemde annenin gebeliğin geç döneminde yüksek D vitamini alımı veya konsantrasyonları; postnatal dönemde ise ilk aylarda probiyotikler, yüksek omega-3 yağ asitleri, emzirme dönemindeyken 4 aylıktan sonra ek olarak katı gıdaların verilmeye başlanması koruyucu faktörler olarak düşünülmektedir [32].

Adacık otoimmünitesinin tip 1 diyabete ilerlemesini hızlandırdığı düşünülen durumlar; kalıcı veya tekrarlayan enteroviral enfeksiyonlar, aşırı kilolu olmak veya yüksek boy uzama hızı, yüksek glisemik yük, fruktoz alımı, diyet nitratları veya nitrozaminler, ergenlik, steroid tedavisi, insülin direnci ve psikolojik strestir. Bu ilerlemeyi yavaşlatan faktörler bilinmemektedir. Erken epidemiyolojik çalışmalar viral enfeksiyonları tip 1 DM'nin potansiyel bir nedeni olarak araştırmıştır. En güçlü aday, tip 1 DM hastalarının pankreasında tespit edilen enterovirüsler gibi görünmektedir [32].

Diyet ile ilişkili faktörler, bir yanda bebekler için pasif ve aktif bağışıklama sağlayan emzirmenin koruyucu rolünü, diğer yanda inek sütü ve katı gıdalara (meyve, kök sebzeler, gluten ve gluten olmayan tahıllar, yumurtalar) erken maruz kalmanın rolünü içerir. Bu konuda yapılan çalışmalar, genel antijenik stimülasyonun bu hastalık sürecinde gerçek antijenden daha önemli olduğu fikrini desteklemektedir. Bu ilişki, olgunlaşmamış bağışıklık sistemi tepkisi ve bağırsaktan kaynaklanıyor olabilir. Katı gıdalara geç maruz kalma ile ilişkili risk, daha büyük çocuklara ilk maruziyette verilen daha büyük miktarlar, besin eksiklikleri veya katı gıdalar verilmeden önce emzirmenin kesilmesi ile ilişkili olabilir ki bu durum yabancı gıda antijenlerinin tanıtımında anne

sütünün koruyucu etkisinin kaybolmasına işaret edebilir. Ayrıca, tipik olarak birçok batı diyetinde bulunan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (örn. omega-3 yağ asitleri) göreceli bir eksikliği, inflamasyona yatkınlık oluşturabilir. Gıdalardaki veya sudaki toksinlerin (kimyasallar veya mikotoksinler) otoimmün reaksiyonları aktive edebileceği de belirtilmektedir [32].

Bağırsak mikrobiyomu ve bağışıklık sistemi arasında sıkı bir ilişki vardır. Çoklu mikrobiyota, özellikle bağışıklık toleransının uyarılması açısından, gebelik döneminden bebeklik ve erken çocukluk dönemine kadar bağışıklık sisteminin gelişimini destekler. Bu bağlamda, bir mikrobiyom dengesizliği, genetik olarak duyarlı bireylerde otoreaktiviteye neden olabilir [33].

Hijyen hipotezi hakkında birçok araştırma yapılmıştır. Bu hipotez, alerjik ve otoimmün hastalıkların artan insidansının, gelişmiş hijyen koşulları ve geçen yüzyılda sanayileşmiş ülkelerde antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile genel enfeksiyon sıklığındaki azalmayı yansıttığını varsayar. Kommensal mikroorganizmalar ve parazitler, doğuştan gelen bağışıklığın spesifik olmayan allo-stimülasyonu yoluyla çeşitli otoimmün reaksiyonlara karşı koruma sağlar [34].

Son olarak, çevresel faktörler arasında önemli olan bir faktör de psikolojik strestir. Ciddi yaşam olayları (ailede boşanma, ölüm vb.) hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini veya sinir sistemini aktive ederek hem bağışıklık hücrelerini etkiler hem de insülin direncini artırır [35]. Ayrıca endoplazmik retikulum stresi, β -hücre proteinlerinin anormal translasyon sonrası modifikasyonunu artırır ve bu şekilde otoantijenlerin oluşumunu teşvik eder [36].

4. Otoimmünite

Genetik ve çevresel faktörlerle tetiklenen otoimmünite, tip 1 DM gelişimindeki en önemli etkidir. Sonrasında oluşan pankreas beta hücre yıkımıyla insülin sekresyonu azalmakta ve beta hücre rezervi yaklaşık olarak %10'ların altına düştüğünde hastalığın klinik tablosu ortaya çıkmaktadır.

Adacık otoantikörleri, tip 1 diyabet gelişme riski yüksek olan bireyleri belirlemek için güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle bu otoantikörler, diyabetin prodromunun anlaşılmasında, hem önleme hem de müdahale amaçlı klinik denemeler için bireylerin seçilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır.

İnsülin, GAD, protein tirozin fosfataz IA-2 ve/veya çinko taşıyıcı 8'e karşı dolaşan otoantikörler tip 1 diyabetin klinik teşhisinden önce saptanabilir. Tek otoantikör pozitifliği olan kişilerde sıklıkla antikor düzeyi negatifleşirken, birden fazla otoantikörü olan kişilerde geri dönüş nadirdir. HLA risk genotipleri olan veya tip 1 diyabetli akrabası olan çocuklarda, iki veya daha fazla adacık otoantikörünün varlığı, 10 yıl içinde %75 oranında klinik diyabet gelişme riski ile ilişkilidir. Artan sayıda otoantikörün saptanmasıyla risk artar. En az iki otoantikörün pozitif saptanması, artık tip 1 diyabetin tanı aşaması olarak kabul edilmektedir (Tablo-3) [13].

Otoimmün diyabet gelişiminde rol oynayan beş spesifik antijene karşı oluşan otoantikörler insülin otoantikörü (IAA), glutamat dekarboksilaz 65 antikoru (GADA), adacık antijen-2 antikoru (IA-

2A), çinko taşıyıcı 8 antikoru (ZnT8A) ve tetraspanin-7 antikoru (Tspan7A) olarak tanımlanmıştır. Genel olarak, GADA'lar özellikle yetişkinlerde saptanan en yaygın otoantikorlar iken, ZnT8A prevalansı daha hızlı düşer. Bununla birlikte tanı anında adacık otoantikor verileriyle yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, IA-2A'nın, GADA veya ZnT8A'dan daha uzun süre pozitif kalma eğiliminde olduğu ortaya çıkmaktadır [37].

Otoantikor pozitifliği 6 aylıkken saptanabilir ama otoantikor pozitifliği için en yüksek insidans erken çocukluk döneminde olmakla beraber yaşam boyunca otoantikor gelişebilir. Çocukluk döneminde ≥ 2 otoantikor pozitif olanlarda 10 yıllık izlemde diyabet gelişme riski %70 olarak bildirilmektedir. Genel olarak, diyabet başlangıç dönemindeki çocukların en az %90'ında IAA, GADA, IA-2A ve ZnT8A antikorlarının bir kombinasyonu bulunmaktadır.

Adacık otoantikor sıklığı diyabet süresi arttıkça azalma eğilimindedir, ZnT8A özellikle tanıdan sonra hızlı bir şekilde azalma gösterir. GADA, özellikle yaşlı bireylerde daha yaygındır. IA-2A ise tanıdan sonra daha uzun süre sebat etme eğilimindedir. Otoantikor kaybı diyabet süresi, tanı yaşı ve genetik yapı ile ilişkilidir. Tespit yöntemleri ekzojen insülini tanıyan antikorları ayırt edemediğinden, insülin tedavisi başladıktan sonra IAA dikkate alınmaz. Otoantikor kayıp oranı değişmekle beraber genellikle GADA en yaygın olanıdır, ardından IA-2A ve ZnT8A daha az yaygın olanlardır. Birçok birincil araştırma çalışmasına rağmen, prevalansın aksine otoantikor kalıcılığını etkileyen faktörler hakkında kesin olan çok az bilgi vardır. Tanıdan sonra β -hücrelerinin kaybı, otoantikorlar da dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin tepkilerini sürdüren antijenik uyarıların eksikliği ile sonuçlanabilir, ancak başka mekanizmalar da söz konusu olabilir [37].

Otoantikor tipine, sekansına ve ortaya çıkış yaşına bağlı olarak hastalığın ilerleme seyrinde belirgin öngörülebilir farklılıklar vardır. İnsüline karşı gelişen otoantikorlar, küçük çocuklarda diyabet gelişimi ile ilişkili en riskli antikorlardır. GADA ve ZnT8A ise yaşlı bireylerdeki daha yavaş ilerleyen diyabet riski ile ilişkilidir. IA2A da yaştan bağımsız olarak beta hücre hasarının bir habercisi olarak ortaya çıkar. Örneğin GADA'nın sıklıkla ilk ortaya çıkan otoantikor olduğu hastalık ilerleme hızı daha yavaş olan büyük bir çocuğun aksine, daha küçük çocuklarda ilk önce IAA antikorunun ortaya çıkması ve hızla çoklu otoantikor gelişerek klinik hastalığa ilerlemesi daha olasıdır. Özellikle GADA ve IAA için yüksek afiniteli otoantikorlar, tek otoantikor pozitif bireylerin çoklu otoantikorlara ve klinik hastalığa ilerleme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir [38].

5. Klinik

Tip 1 DM; klasik yeni başlangıçlı, sessiz diyabet veya DKA olmak üzere 3 farklı şekilde ortaya çıkabilir. Tanı anında daha az görülen sessiz diyabet, tipik olarak ya diyabet araştırma çalışmalarına katılan ya da bir üyenin zaten hastalığa sahip olduğu ailelerin çocuklarında görülür. Çoğu çocuk klasik yeni başlangıçlı diyabetle başvursa da birçok yerde DKA hala tüm yeni tanıların %20 ila %40'ını

oluşturmaktadır [39]. COVID-19 pandemisiyle birlikte son yıllarda yeni tanı tip 1 DM, DKA ve şiddetli DKA oranlarının arttığı gözlenmektedir [40].

Klasik yeni başlangıçlı tip 1 DM olan olgular polidipsi, poliüri, noktüri, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme, halsizlik, yorgunluk, eller ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, çocuklarda okul başarısının düşmesi, konsantrasyonda azalma gibi bulgularla prezente olabilir. Erişkinlerde, çocuklarda görülen klasik semptom ve bulgular görülmeyebilir. Klasik başlangıçlı tip1 DM yeterli beta hücre fonksiyonu sayesinde asidoza yol açan metabolik dekompanseasyonun görülmemesi ile DKA ile prezente olan tip 1 DM'den ayrılır. Klasik diyabet semptomlarına uzun süreli hiperglisemi neden olur. Kan glukoz konsantrasyonları yeniden emilim (yaklaşık 180 mg/dl) için böbrek eşiğini aştığında, glukozüri, ozmotik diürez ve sonuçta dehidratasyon ortaya çıkar. Zamanla dokular tarafından giderek azalan glukoz alımı, kronik glukozüri ve ketogeneizde kullanılmak üzere yağ asiti sağlamak amacıyla yağ yıkımı ile glukoneojenik substrat oluşturmak üzere amino asitlerin parçalanması kilo kaybına katkıda bulunur [39].

6.Laboratuvar

Diyabet tanısı, plazma glukoz düzeylerine göre ya APG değeri ya da 75 g OGTT sırasında 2. saat PG değeri ya da A1C değerine göre konulabilir. (Tablo-2). Tip 1 DM klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında HbA1c yüksek olmayabilir. Bu sebeple tip 1 DM tanısında HbA1c'den ziyade APG yüksekliği dikkate alınmalıdır [5].

A1C ve her iki glukoz bazlı tanı testi arasındaki uyum gibi, APG ve 2. saat PG testleri arasındaki uyum da optimal değildir. APG ve A1C kesme noktalarıyla karşılaştırıldığında, 2. saat PG değeri daha fazla sayıda prediyabetli ve diyabetli hastayı teşhis eder. A1C değerleri ile glukoz değerleri arasında uyumsuzluk olan kişilerde APG ve 2. saat PG daha güvenilirdir. Orak hücre hastalığı dahil olmak üzere hemoglobinopatiler, gebelik (ikinci ve üçüncü trimesterler ve doğum sonrası dönem), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, HIV enfeksiyonu, hemodiyaliz, yakın zamanda kan kaybı ve transfüzyon hikayesi veya eritropoietin tedavisi gibi A1C ve glisemi arasındaki uyumsuzluk ile ilişkili durumlarda diyabet teşhisi için plazma kan glukozu değerleri kullanılmalıdır [9].

Yanlış tanıyı veya tanının gözden kaçmasını önlemek için A1C testi, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından onaylanmış ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (DCCT) testine göre standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak yapılmalıdır. Preanalitik değişkenlik potansiyeli nedeniyle de plazma glukoz numunelerinin alındıktan hemen sonra santrifuj edilerek ayrıştırılması çok önemlidir. Hastalarda tanı için eşik değerlere yakın test sonuçları varsa, sağlık uzmanı hasta ile belirti ve semptomları tartışmalı ve testi 3-6 ay içinde tekrarlamalıdır. Kişiler, OGTT'den önceki 3 gün içerisinde günlük en az 150 gr karbonhidrat içeren karma bir diyet

tüketmelidir. Açlık ve karbonhidrat kısıtlaması, OGTT’de yanlış glukoz yüksekliklerine neden olabilir [9].

C-peptid seviyeleri, diyabet tipi ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Spesifik olarak 0,2 nmol/l’den düşük bir c-peptid seviyesi, Tip 1 DM tanısını düşündürür. Proinsülinin parçalanmasından sonra, insülin ve 31 amino asitli bir peptid olan c-peptid eşit miktarlarda üretilir. Vücuttaki c-peptidin bozunma hızı, insülininkinden daha yavaştır (c-peptid’in yarı ömrü 20-30 dakika iken insülinin yarı ömrü 3-5 dakikadır) ve bu da dalgalanan beta hücre yanıtına daha kararlı bir test olanağı sağlar. Bu nedenle beta hücre fonksiyonu için bir gösterge olarak c-peptid düzeyi insülin düzeyine tercih edilir [41].

C-peptid düzeyi, pankreatik beta hücre fonksiyonunu değerlendirmek için yararlı ve yaygın olarak kullanılan bir testtir. Sağlıklı bireylerde c-peptid düzeyi açlıkta 0.9-1.8 ng/ml (0.3-0.6 nmol/L), toklukta 3-9 ng/ml (1-3 nmol/L) düzeyleri arasındadır. Diyabetlilerde açlık c-peptid düzeyinin <0.225 ng/ml (<0.075 nmol/L), glukagon stimülasyon testi ile uyarılmış c-peptid düzeyinin ise <0.6 ng/ml (<0.2 nmol/L) düzeylerinde saptanması beta hücre rezervinin yetersiz olduğunu göstermektedir [41].

C-peptid düzeyi, tip 1 DM ile tip 2 DM ve MODY ayrımında da tanıya yardımcıdır. Düşük c-peptid düzeyi varlığı tip 1 DM lehinedir. MODY’de beta hücre fonksiyonunda azalma olmakla beraber, Tip 1 DM’ye kıyasla bir miktar insülin salgısı korunur [41].

C. Diyabet Komplikasyonları

1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları DKA, hiperozmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir.

2. Kronik Komplikasyonlar

a. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları retinopati, nöropati ve nefropatidir.

(1). Diyabetik Retinopati:

İnsan retinası, vücuttaki dokular arasında en yüksek metabolik gereksinime sahip olan dokudur. Oldukça özelleşmiş fonksiyonu dolayısıyla kan akışını düzenleme yeteneği, özellikle fotoreseptörlerin dış segmentlerinde, memeli retinasının temel ve karmaşık bir özelliğidir. Histolojik bulgulara göre dört farklı retinal kapiller pleksus tanımlanmıştır ve bunlardan sadece üçü maküla alanında değerlendirilmektedir: yüzeyel, derin ve ara kapiller pleksus [42]. Son zamanlarda Spaide ve ark. ara kapiller pleksusun derin pleksus ile karışabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca aynı çalışmada Spaide ve ark., ganglion hücre tabakasının bir veya daha fazla kılcal damar tabakası ile kaplanmış olduğunu

ve bunlara iç vasküler pleksus adı verildiğini belirtmiş ve yüzeyel (iç), derin (dış) olmak üzere iki farklı maküler kılcal tabakanın çalışılabileceğini ve ölçülebileceğini ortaya atmıştır [43].

Sinir lifi tabakasındaki damarlar ve gangliyon hücre tabakası, SCP'yi oluştururken, iç ve dış pleksiform tabaka, aralarındaki bağlantıda bulunan DCP'den kanlanır. Radyal peripapiller kapiller pleksus, optik sinir başını çevreleyen küçük bir halkada sinir lifi tabakasinda bulunur [43].

Diyabetik retinopati (DRP), tip 1 ve tip 2 diyabette sık görülen bir komplikasyondur. DRP, klasik olarak retinanın mikrovasküler bir hastalığı olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte artan kanıtlar, retina nörodejenerasyonunun diyabetik retinopatinin patogeneğinde mikrovasküler anormalliklerin gelişimine katkıda bulunabilecek, daha erken ortaya çıkan bir patoloji olduğunu göstermektedir. Diyabetli hastalarda vasküler lezyonların başlangıcından önce nörosensör fonksiyon bozuklukları gösterilmiş olsa da, DRP'nin en yaygın görülen erken klinik belirtileri mikroanevrizma oluşumu ve intraretinal kanamalardır. Mikrovasküler hasar, retinal kapiller nonfüzyona, pamuk parçası görünümünde lekelere, artmış kanamaya, venöz anormalliklere ve intraretinal mikrovasküler anormalliklere (IRMA) yol açar. Bu aşamada artan vazopermeabilite retina kalınlaşmasına (ödem) ve/veya merkezi görme keskinliğinde bir kayba yol açabilecek eksüdalara neden olabilir. Proliferatif evre; disk, retina ve iris üzerinde yeni damarların proliferasyonu ile sonuçlanır. Bu yeni damarlar daha sonra sırasıyla retinada traksiyon dekolmanlarına ve neovasküler glokoma yol açar. Makülada kapiller nonperfüzyon veya ödem, vitreus kanaması ve distorsiyon veya traksiyonel retina dekolmanı nedeniyle görme önemli ölçüde bozulabilir [44].

Tüm diyabetli hastaların %90 ila %95'i tip 2 diyabetlidir. Tip 2 diyabetli hastaların orantısız olarak fazla olması nedeniyle, tip 1 diyabet daha sık ve daha şiddetli oküler komplikasyonlarla ilişkili olmasına rağmen, DRP'ye bağlı görme bozukluğu açısından hastalık yükünün daha büyük bir bölümünü tip 2 DM oluşturur [44]. ABD'de 40 yaş ve üstü diyabetli tüm yetişkinler için retinopati prevalansı %28.5'tir (4,2 milyon kişi); dünya çapında bu oran %34.6 (93 milyon kişi) olarak tahmin edilmektedir. ABD'de görmeyi tehdit eden DRP prevalansı %4,4 olarak tahmin edilmekte iken (0,7 milyon kişi) bu oran dünya çapında %10,2 (28 milyon kişi) olarak düşünülmektedir [44].

Diyabet süresi, DRP gelişimi ile ilişkili önemli bir risk faktörüdür. Tanıdan 5 yıl sonra, tip 1 DM hastalarının yaklaşık %25'inde retinopati gelişmesi beklenmektedir. On yıldan sonra ise hastaların yaklaşık %60'ında, 15 yıldan sonra ise %80'inde retinopati saptanacağı düşünülmektedir [44]. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışmasında (WESDR), 30 yaş ve daha genç hastalarda görmeyi en çok tehdit eden proliferatif diyabetik retinopati (PDR), 20 yıldır hastalığı olan tip 1 DM hastalarının yaklaşık %50'sinde saptanmıştır [45]. Yakın tarihli Singapur Göz Hastalığı Çalışmasında, herhangi bir diyabetik DRP için bağımsız risk faktörleri arasında Hint etnik kökene sahip olmak, diyabet süresi, HbA1c, serum glukozu ve sistolik kan basıncı yer almaktadır [46].

Kan şekeri ve kan basıncı kontrolü, DRP gelişimi ile ilişkili en önemli değiştirilebilir risk faktörleridir. Retinopati ortaya çıktığında mevcut diyabet süresi, retinopati progresyonunu öngörmede

glisemik kontrolden daha az önemli bir faktör gibi görünmektedir. Çoğu hastada glisemik kontrol için HbA1c hedefinin %7 veya daha düşük olması önerilirken, seçilmiş hastalarda %6,5 gibi daha düşük bir hedef belirlemenin daha yararlı olduğuna dair veriler vardır. Hipertansiyonun sıkı kontrolünün yararları kesin olmasa da, hipertansiyon tedavisi önemini korumaktadır [44].

DCCT, glisemik kontrol ile tip 1 diyabetin retinal, renal ve nörolojik komplikasyonları arasındaki bağlantıyı incelemek için tasarlanmış çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmadan ortaya çıkan sonuçlar, sıkı kan şekeri kontrolünün tip 1 diyabetli hastalarda retinopati, nefropati ve nöropatinin başlangıcını geciktirebileceğini ve ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermiştir. DCCT, DRP riski ile ortalama HbA1c seviyesi arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. HbA1c'deki her %10'luk düşüş için (örn. %9'dan %8.1'e), retinopatinin ilerleme riskinde %39' luk bir azalma saptanmıştır [47].

Retinopati tedavisi ve progresyonun engellenmesi için glisemik kontrolün sağlanması önerilmekle beraber uzun süredir devam eden kötü kontrollü hipergliseminin hızlı bir şekilde iyileştirilmesinin, bazı hastalarda retinopatinin progresyon riskini artırabileceğine dair kanıtlar vardır. DCCT çalışmasında başlangıçta retinopatisi olan tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %10' unda retinopati progresse olmuştur [47]. Spesifik olarak, retina muayenesinde görülen “pamuk parçası” görünümünde lekelerin sayısında geçici bir artış olabilir. Diyabetik hastalar daha iyi metabolik kontrol altına alınırken sık oftalmolojik izlem önemlidir [44].

Geniş çaplı çalışmalar, serum lipid düzeyi kontrolünün retinopati progresyonunu ve tedavi ihtiyacını azaltabileceğini ortaya koymuştur. Yaş, diyabet tipi, pıhtılaşma faktörleri, böbrek hastalığı, fiziksel hareketsizlik, inflamatuvar biyobelirteçler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı gibi diğer faktörlerin önemi ile ilgili çalışmalar arasında daha az fikir birliği vardır. Bu faktörlerin çoğu, daha çok kardiyovasküler morbidite, mortalite ve diyabetin diğer komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur [44]. Lipid düşürücü ajanların, DRP progresyonunu yavaşlatmada olumlu etkisi gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, lipid düşürücü ajanlar DRP progresyonu açısından koruyucu bir etki göstermiş ve diyabetik maküla ödemi (DME) gelişme riskinde de olası bir azalma ile ilişkili oldukları öne sürülmüştür. Ancak bunlara rağmen lipid düşürücü tedavilerin görme keskinliği veya sert eksüda varlığı üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır [48].

Normale yakın glukoz seviyelerini ve normale yakın kan basıncını korumak, retinopati gelişme ve/veya progresyon riskini azaltır. Bu nedenle HbA1c ve serum lipid düzeyleri ile kan basıncı kontrolü sağlamanın önemi konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Asetilsalisilik asit, DRP'yi kötüleştirir veya meydana gelmesi durumunda vitreus kanamasını artıracak endişesi olmaksızın diğer tıbbi endikasyonlar için diyabetik hastalarda kullanılabilir [44].

DRP, dünya çapında körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Görme kaybı vakalarının %90'ından fazlasının önlenilebileceği göz önüne alındığında, retinopatinin doğru evrelemesi ve sınıflandırılması, tedaviye rehberlik etmek ve prognozu belirlemek için önemlidir.

DRP'nin standartlaştırılmış sınıflandırması ilk olarak 1968'de bir uzmanlar sempozyumu tarafından önerilmiştir. “Airlie House Sınıflandırması” olarak bilinen bu derecelendirme sistemi, “Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)”de kullanılmak üzere değiştirilmiştir. Fokal vasküler lezyonların subjektif olarak tanınmasına dayanan ETDRS derecelendirme sistemi, o zamandan beri DRP sınıflaması için altın standart haline gelmiştir [49]. Birçok oftalmolog, bu sistemin karmaşıklığı nedeniyle klinik uygulanabilirliğinin sınırlı olduğuna inanmaktadır ve bu evreleme sisteminin basitleştirilmesi için girişimlerde bulunulmuştur. Uluslararası klinik diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödem şiddet ölçeği, 2001 yılında geliştirilmiş ve retina değişikliklerine göre DR'yi 5 seviyeye ayırarak derecelendirmeyi basitleştirmiştir [50].

Tablo 4. Diyabetik retinopati şiddet ölçeği

Hastalık Şiddet Düzeyi	Dilate Oftalmoskopide Gözlenebilir Bulgular
Belirgin retinopati yok	Anormallik yok
Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati	Sadece mikroanevrizmalar
Orta derecede nonproliferatif diyabetik retinopati	Sadece mikroanevrizmalardan daha fazlası, ancak şiddetli nonproliferatif diyabetik retinopatide görülenden daha az bulgu
Şiddetli nonproliferatif diyabetik retinopati	Aşağıdakilerden herhangi biri: • 4 kadranın her birinde 20'den fazla intraretinal kanama • 2 ya da daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma • 1 ya da daha fazla kadranda belirgin intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) ➤ Ve proliferatif retinopati belirtisi yok
Proliferatif diyabetik retinopati	Aşağıdakilerden biri veya daha fazlası: • Neovaskülarizasyon • Vitreus / preretinal kanama

DRP şiddet seviyeleri Tablo-4'de listelenmiştir. Bu derecelendirme sistemi, artan retinopati şiddetine sahip beş skaladan oluşur. İlk seviye "görünür retinopati yok" olarak tanımlanmıştır. İkinci seviye ise "hafif nonproliferatif DR (NPDR)", ETDRS evre 20'yi (yalnızca mikroanevrizmalar) içerir. Her iki grupta da birkaç yıl içinde önemli oranda ilerleme riski çok düşüktür. Üçüncü seviye, "orta NPDR", ETDRS seviyeleri 35 ila 47 arasında olan gözleri içerir ve seviye 47'ye kadar ilerleme riski önemli ölçüde artar. Dördüncü seviye olan "şiddetli NPDR" (ETDRS evreleri 53 ve üstünü kapsar), PDR'ye ilerleme açısından en kötü prognoza sahiptir. Bu kategori için alt eşik, "4:2:1 kuralı" ile uyumlu lezyonların varlığıdır. Beşinci seviye olan "PDR", kesin neovaskülarizasyonu olan tüm gözleri içerir. [51]. PDR'nin gelişimi, yüksek nefropati, miyokard enfarktüsü ve/veya serebral vasküler olay riski ile ilişkilidir [44].

DRP'nin proliferatif olmayan aşamaları, mikroanevrizmalar, intraretinal kanamalar, venöz genişleme ve "pamuk parçası" lekeleri gibi retinal vasküler patolojiler ile karakterize edilir. DRP'nin bu veya sonraki aşamalarında meydana gelen artmış retinal vasküler geçirgenlik, retina kalınlaşmasına (ödem) ve lipid birikintilerine (sert eksüdalar) neden olabilir. "Klinik olarak anlamlı maküler ödem" (CSME), retina kalınlaşmasını ve/veya makülanın merkezini içeren veya onu içermekle tehdit eden bitişik sert eksüdalara tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terimdir. CSME'li hastalar, özellikle maküla merkezi tutulmuşsa veya retina kalınlaşması ve/veya sert eksüdalar merkeze çok yakınsa, acil tedavi için değerlendirilmelidir. Klinik olarak anlamlı maküla ödemi, merkezi ve merkezi olmayan maküla ödemi olarak ikiye ayrılabilir [44].

Tablo 5. Diyabetik maküla ödemi şiddet ölçeği

Hastalık Şiddet Düzeyi	Dilate Oftalmoskopide Gözlenebilir Bulgular*
Diyabetik maküler ödem yok.	Arka kutupta belirgin retina kalınlaşması veya sert eksüda yok.
Diyabetik maküla ödemi mevcut.	Arka kutupta belirgin retina kalınlaşması veya sert eksüdalar var.
Diyabetik maküla ödemi aşağıdaki gibi kategorize edilebilir:	
Diyabetik maküla ödemi mevcut	Hafif diyabetik maküla ödemi: Arka kutupta ancak maküla merkezinden uzakta bir miktar retina kalınlaşması veya sert eksüdalar

	Orta derecede diyabetik maküla ödemi: Retina kalınlaşması veya maküla merkezine yaklaşan ancak merkezi kapsamayan sert eksüdalar
	Şiddetli diyabetik maküler ödem: Maküla merkezini içeren retina kalınlaşması veya sert eksüdalar
*Sert eksüdalar, mevcut veya önceki maküla ödeminin bir işaretidir. Diyabetik maküler ödem, retina kalınlaşması olarak tanımlanır ve en iyi yarık lamba biyomikroskopisi ve/veya stereo fundus fotoğrafçılığı kullanılarak yapılan dilate ve üç boyutlu bir inceleme ile değerlendirilebilir.	

DME şiddet ölçeği Tablo-5'te listelenmiştir. İlk ve en önemli tanımlama, belirgin DME'li gözleri, makülada belirgin kalınlaşma veya lipid birikimi olmayan gözlerden ayırmaktır. Bu DME seviyeleri, retina kalınlaşmasının ve/veya lipid birikiminin foveadan uzaklığına bağlıdır. Ödem veya lipid ile belirgin foveal tutulumu olan gözler “ciddi DME” olarak sınıflandırılır. Maküladan nispeten uzak yerleşimli ödem ve/veya lipid birikimi olan gözler “hafif DME” olarak derecelendirilir. Retina kalınlaşması ve/veya lipid birikiminin foveaya yakın olduğu (veya “tehdit ettiği”) vakaları tanımlamak için “orta derecede DME” terimi kullanılmış olsa da, foveaya olan mesafe spesifik olarak belirtilmemiştir [51].

Sekonder maküla ödemi (ME), DRP'li hastalarda görme kaybının nedenlerinden biridir. Geç dönemde tedaviye dirençli olan DME, DRP'nin herhangi bir aşamasında gelişebilir. Bu nedenle, erken evrelerinde DRP'yi tanımlamanın ve tedavi etmenin yeni yollarını bulmak hayati önem taşımaktadır. DRP gelişiminde kan basıncı, hiperglisemi, diyabet süresi, hipertansiyon ve HbA1c gibi birçok faktör rol oynar. Bu faktörler diyabetik hastalarda maküler kalınlık (MT) değişikliklerinde rol oynayabilir ve hatta DME'nin prediktörleri olabilir. DRP hastalarının görme keskinliği (VA), sıklıkla santral fovea tutulumuna, perifoveal kapiller kan akış hızına ve santral foveadaki retina kalınlığına bağlıdır [52].

OCT, 1990'larda ortaya çıkmasından bu yana, retina kalınlığının kantitatif ve noninvazif ölçümüne imkan sağlayan, maküla hastalıklarının değerlendirilmesi ve yönetimi için büyük önem taşıyan bir görüntüleme tekniği haline gelmiştir. “Fourier alanı OCT” olarak da bilinen “spektral alanlı OCT (SD-OCT)”, retina kalınlığını belirlemek için tarama hızı ve çözünürlüğü yüksek olan ve şu anda en yaygın kullanılan OCT teknolojisidir. Maküla kalınlığı, maküler hastalıkların tanı kriterlerinden biridir. Özellikle santral alt alan (CSF) kalınlığı birçok klinik çalışmada en sık kullanılan dahil etme ve yeniden tedavi parametresidir. Merkezi maküla kalınlığı; DME, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (AMD) ve merkezi retinal ven tıkanıklığı (CRVO) gibi maküla hastalıkları için yaygın kullanılan bir

dahil etme ve yeniden tedavi kriteridir. Ölçülen CSF kalınlığı kullanılan OCT tekniğine göre değiştiğinden, maküler ödem teşhisi için CSF kalınlık kriteri de OCT tekniğine göre değişir [53].

Grover S. ve ark.'nın, 2009 yılında, bilinen retina hastalığı olmayan kişilerde SD-OCT ile maküla kalınlığı için normatif veriler oluşturmak için yaptıkları gözlemsel çalışmada, ETDRS tarafından tanımlandığı üzere 9 alt alanın her biri için ölçümlerin sayısal ortalamalarını görüntülemek amacı ile Spectralis üzerinde retinal kalınlık (RT) harita analiz protokolü seçilmiş ve analizler için sırasıyla 1 mm, 2.22 mm ve 3.45 mm yarıçaplı ara halkalar ve dış halkalar kullanılmış. Bir mm yarıçaplı iç daire içindeki tüm noktaların ortalaması, merkezi foveal alt alan (CSF) kalınlığı olarak tanımlanmış. Foveolada ortalama 6 radyal tarama olan merkez nokta, merkez nokta kalınlığı (CPT) olarak tanımlanmış ve kaydedilmiş. RT, 1 mm'lik daire içindeki en ince bulunmuş, perifoveal alanda (1 ila 2.22 mm) kalınlık artıp, ardından dış maküler alanda hafif bir azalma göstermiş. Bu normal anatomik maküla konturu ile uyumlu olarak değerlendirilmiş. Genel olarak, ortalama CPT $227.3 \pm 23.2 \mu\text{m}$ ve ortalama CSF $270.2 \pm 22.5 \mu\text{m}$ bulunmuş. ETDRS alt alanları arasında, dış nazal kadranın maksimum kalınlığa sahip olduğu bulunmuş (ortalama $\pm$ standart sapma, $339.5 \pm 16.9 \mu\text{m}$). RT'nin yaş ve cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmış. İkisi hariç tüm deneklerde CSF değerleri, ortalama değerin 2 SD'si içinde saptanmış (225,2 ila 315,2 μm , ortalama $270.2 \mu\text{m}$). İki aykırı değer, grup 1'den $330 \mu\text{m}$ 'lik bir CSF'ye sahip 37 yaşında bir erkek ve grup 2'den $335 \mu\text{m}$ 'lik bir CSF'ye sahip 46 yaşındaki bir kadından oluşup her ikisi de 2SD'den fazla ortalama değeri aşmış. Bu çalışma, mevcut verilere dayanarak Spectralis SD-OCT ile maküler kalınlık ölçümlerini kullanan gelecek çalışmalar için normal CSF kalınlığının $315 \mu\text{m}$ olmasını önermektedir [54].

Diyabetli bireylerde maküla kalınlığının değişimi ile ilgili farklı sonuçlar elde eden çalışmalar bulunmaktadır. Yolcu Ü. ve ark.'nın DRP'si olmayan tip 1 diyabetli hastalarda koroid ve maküler kalınlık değişikliklerini inceledikleri prospektif vaka-kontrol klinik çalışmasında maküla kalınlığının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmış [55]. Orduna-Hospital E. ve ark.'nın retinopatisi olmayan tip 1 DM tanılı hastalarda mikroperimetri ve OCT değişikliklerini değerlendirdikleri çalışmada, tip1 DM grubunda daha yüksek maküler kalınlıklar bulmuşlardır. Bu durum sıvının ekstrasvasküler boşluğa girmesine izin veren kan-retina bariyerindeki değişiklikleri yansıtabilir ve böylece maküler alanda retina kalınlaşmasını açıklayabilir. Bildirilen diğer olasılıklar, müller hücrelerindeki modifikasyonları veya retina pigment epitel hücrelerinin yüksekliğindeki artışı içerir [56].

Floresin anjiyografi (FA), DRP'de hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılan önemli bir tanı aracıdır. Bu görüntüleme yöntemi, mikroanevrizmalar, venöz boncuklanma, intraretinal mikrovasküler anormallikler, kapiller nonperfüzyon, neovaskülarizasyon ve maküla ödemeine bağlı sızıntı dahil olmak üzere DRP'nin çeşitli belirtilerini saptayabilir. FA'ya dayalı olarak DRP sınıflaması denenmiştir. ETDRS yazarları, DRP'nin bazı özelliklerinin FA kullanılarak daha iyi görselleştirildiğini fark etmiş ve bu görüntüleme yöntemini derecelendirme sistemlerine dahil etmişlerdir. Fakat FA'nın

olumlu ve olumsuz tarafları iyi bilinmektedir. Test zaman alıcı, invazif olmakla beraber ciltte ve gözlerde renk değişikliği, bulantı, kusma, ürtiker ve nadiren ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi bir dizi yan etkiye neden olabilir. Ayrıca birçok klinisyen, diyabetiklerde sık görülen bir sorun olan böbrek hastalığı olanlarda FA kullanımına karşı dikkatlidir [50]. FA görüntüleri iki boyutla sınırlı olduğu için yüzeyel kılcal damarların ve derin kılcal damarların görüntüleri örtüşmekte olup, FA ana kılcal ağların intraretinal yapılarını ayrı ayrı görselleştiremez [57].

FA, 1960'larda kullanıma sunulduğundan bu yana retinal damarların görüntülenmesi için kullanılan altın standart yöntem olmuştur. Bununla birlikte, FA, tüm bu farklı pleksuslardaki kan akışını veya VD'yi tek tek değerlendirememektedir. Yakın zamanda tanıtılan OCT-A, kılcal ağ ve foveal avasküler bölgenin (FAZ) noninvazif olarak görüntülenmesi için yeni bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. OCT-A, herhangi bir kontrast madde gerektirmeyen, noninvazif bir görüntüleme tekniğidir. Akış özelliklerine dayalı olarak kan damarlarının görüntülenmesini sağlar ve konvansiyonel FA ile karşılaştırıldığında retinal ve koryokapiller mikrovasküler yapı hakkında daha iyi bilgi sağlar. OCT-A daha önce hem normal gözlerde hem de maküler telenjiyektazi tip 2, retinal ven tıkanıklığı ve diyabet gibi çeşitli retinal vasküler patolojilerde retinal damar sistemini tanımlamak için kullanılmıştır. Halihazırda DRP, retinal venöz veya arteriyel oklüzyon, koroid neovaskülarizasyonu ve glokomdaki mikrovasküler değişiklikleri kalitatif olarak görüntülemeye başarılı olduğu kanıtlanmıştır [43].

Son zamanlarda, mikrodolaşım düzeyinde, üç boyutlu, invazif olmayan vasküler haritalama için teorik temelli birkaç OCT-A yöntemi geliştirilmiştir. Özellikle bölünmüş spektrumlu amplitüd-korelasyon anjiyografisi (SSADA) algoritması ile OCT-A, retina ve koroid mikrovasküler yapısının invazif olmayan, üç boyutlu haritalanmasını sağlar. Bu algoritma kan akışını, statik olmayan dokudan dönen sinyal genliğinin, statik dokuya kıyasla zaman içinde hızla değişmesini kullanarak ayırır. Bu nedenle korelasyon algoritması kan akışını belirleme ve yüksek çözünürlüklü perfüzyon haritaları oluşturma yeteneğine sahiptir. SSADA, hareket düzeltmeli akış veri hacimleri oluşturur [50]. Akış saptamanın sinyal-gürültü oranını iyileştirir. Bu nedenle, bu algoritmayı uygulayan OCT-A, koryoretinal vasküler lezyonları net bir şekilde görselleştirebilir [57]. Geç hastalık evresindeki görüş kısıtlılığı olan daha şiddetli DRP hastalarında OCT-A'nın yararı kısıtlıdır [50].

OCT-A, DR'deki vasküler değişiklikleri belirleyebilme konusunda umut vaat etmektedir. Maküla iskemisinin kantitatif değerlendirmesi, foveal avasküler bölgenin çapının ve toplam damar nonperfüzyon alanının ölçülmesini içermektedir. Ishibazawa ve ark. mikroanevrizmaları, venöz boncuklanmayı, neovaskülarizasyonu ve perfüze olmayan alanları görüntülemek için OCT-A'yı kullanmış ve bu görüntüleme yöntemi ile neovaskülarizasyona ek olarak nonperfüzyon alanını da ölçmüşlerdir [57].

Coscas ve ark. 2016'da yayınladıkları "Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilen Sağlıklı Yetişkinlerin Yüzeyel ve Derin Kapiller Pleksuslarında Vasküler Yoğunluk İçin Normatif Veriler" çalışmasında SCP düzeyinde ortalama vasküler dansite (VD) $52.58 \pm 3.22\%$;

DCP düzeyinde ortalama VD $57.87 \pm 2.82\%$ bulunmuş. Ortalama VD, tüm ETDRS zonlarında ve tüm yaş gruplarında SCP ile karşılaştırıldığında DCP'de önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş ($P < 0.05$). Altmış yaşından sonra kadınlarda damar yoğunluğu erkeklerle göre daha yüksek saptanmış ($P < 0.01$). Sinyal gücü indeksinde ayar yapıldıktan sonra, ortalama VD, yaş aralığı ve cinsiyet ile doğrudan ilişkili olarak saptanmış [42].

OCT-A kullanılarak yeni bir retinal vasküler perfüzyon yoğunluk haritalama yöntemini tanımlamak ve klinik özelliklere dayalı DRP'nin mevcut evrelemesini, perifoveal perfüzyon yoğunluklarına dayalı yeni bir derecelendirme ölçeği ile karşılaştırmak amacıyla 2015 yılında Agemy Steven A. ve ark.'nın yayınladıkları çalışmada, bu perfüzyon haritalarının normal kontroller ile DRP hastaları arasında ayırım yapabildiği gösterilmiştir. Bu haritalar ayrıca DRP aşamaları arasında da ayırım yapabilmektedir. Karşılaştırmaların çoğunda DRP'nin tüm evreleri ve kontroller arasında yüzeyel ve derin retinal kapillerlerde ve koryokapillerlerde perfüzyon yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmış ve perfüzyon yoğunluğundaki en tutarlı azalmanın denekler ve kontroller arasında derin retinal kılcal damarlarda ve koryokapillerlerde meydana geldiği görülmüştür. Derin kılcal tabaka ile ilgili bu bulgu, iskemik hasara karşı daha savunmasız olduğunu gösteren önceki çalışmalarla tutarlı bulunmuştur [50].

DRP için tarama, belirgin semptomları olmayan kişilerde hastalığı saptamak için kullanılan bir kavramdır. DSÖ 1968'de belirli bir hastalık için tarama yapılmasını bazı kriterlere dayandırmıştır. Avrupa'da ve diğer birçok gelişmekte olan ülkede DRP taraması için bu kriterler karşılanmaktadır; (1) görmeyi tehdit eden DR (STDR) dünya çapında 28.5 milyon insanı etkiler; (2) retinal fotokoagülasyon, intravitreal terapi veya cerrahi STDR'de görme kaybını etkili bir şekilde azaltır; (3) oftalmik bakım, Avrupa'daki çoğu sağlık sisteminde ve bir dereceye kadar tüm dünyada mevcuttur; (4) PDR, vitreus kanaması veya traksiyonel retina dekolmanının neden olduğu ciddi görme kaybına ilerlemeden önce genellikle asemptomatiktir; (5) fundus görüntülemesi DRP'yi etkili bir şekilde gösterebilir; ve DRP taraması ve tedavisi toplum için oldukça uygun maliyetli bir sağlık yatırımdır [58].

DRP için bakım süreci, tıbbi öykü, düzenli oftalmolojik muayene ve daha önce DRP veya başka bir göz hastalığı tedavisi görmemiş hastaların yüksek kaliteli retina fotoğraflarının taranması ve düzenli takibi içerir. DRP'si olmayan tip 2 DM'li bireyler, DRP'nin başlangıcını saptamak için yıllık göz muayenesi yaptırmaya teşvik edilmelidir. DRP'si olmayan tip 1 diyabetli bireyler ise diyabet başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yıllık dilate göz muayenesi yaptırmalıdır. Diyabetli hastalar için ilk oftalmik muayenenin ve sonraki takip muayenelerinin önerilen zamanlaması Tablo-6'da listelenmiştir [44].

Tablo 6. Diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik hastalar için önerilen göz muayenesi zamanlaması

Diyabet Tipi	Önerilen İlk Değerlendirme	Önerilen Takip***
Tip 1*	Tanıdan 5 yıl sonra	Yıllık
Tip 2*	Tanı anında	Yıllık
Pregestasyonel** (Tip1 ya da Tip2)	Gebe kaldıktan kısa bir süre sonra ve ilk üç aylık dönemin başlarında	• Retinopati yok, hafif veya orta derecede NPDR'de; her 3-12 ayda bir • Şiddetli NPDR veya daha şiddetli DR'de; 1-3 ayda bir
* Pubertal hastalar, artan progresyon riskinden dolayı daha fazla dikkat gerektirir. ** Gestasyonel diyabet gelişen kadına, gebelik sırasında göz muayenesi yapılması gerekmez. Gebelik sırasında diyabetik retinopati için yüksek risk altında görünmemektedir. *** Anormal bulgular sık takip muayenelerini gerektirebilir		

Tedavi edilmeyen DRP ve buna eşlik eden görme kaybı, hastalar, aileleri ve toplum üzerinde önemli bir ekonomik yüke neden olmaktadır. Lazer, vasküler endotelyal büyüme faktörüne karşı etkili ajanlar (anti-VEGF) veya intravitreal kortikosteroidlerle tedavi, DRP'yi değişen derecelerde yönetmek için kullanılan nispeten uygun maliyetli tedavilerdir. Lazer seçimi, bireysel anti-VEGF ajanları veya onaylanmış intravitreal kortikosteroidler, hasta ve doktor tarafından verilen ortak karara dayalı şekilde bireysel olarak uygulanmalıdır. DRP'nin yönetimi, sağlıklı bir beslenme programı ve yaşam tarzının benimsenmesini, tıbbi yönetimi, zamanında oftalmik değerlendirmeyi ve bir göz hastalıkları doktorunun bakımı altında tedaviyi içerir [44].

(2). Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), kalıcı albüminüri ve böbrek fonksiyonunda ilerleyici bir düşüş ile karakterize klinik bir sendromdur ve bu terim, tipik bir glomerüler hastalık paterninin varlığını ifade eder. DN'nin diyabetle yaşayanların %20 ila %50'sinde meydana geldiği ve birçok popülasyonda son dönem böbrek hastalığının (ESKD) en yaygın nedeni olduğu bildirilmektedir [59].

DN tipik olarak arteriyel hipertansiyon ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir; DN gelişen tip 1 veya tip 2 diyabetliler için sonuçlar gelişmeyenlere göre çok daha kötüdür. Bu olumsuz sonuçlardan etkilenen giderek artan ve çok sayıda insan olmasına rağmen, DN aynı zamanda önemli terapötik gelişmelerin olduğu bir alandır. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu gibi kanıtlanmış müdahaleler, son kırk yılda hasta sonuçlarında devam eden iyileşmelere katkıda bulunmuştur. DN'nin her zaman agresif bir şekilde ilerlemediği, bireysel kronik böbrek hastalığı (KBH) ilerleme oranlarında önemli farklılıklar olduğu ve albüminüri gerilemesinin nadir olmadığı konusunda artan bir farkındalık vardır. Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2i) gibi daha yeni terapötik ajanların ortaya çıkması, bu konuda daha da iyimser olmamızı sağlamaktadır [59].

Albüminürinin şiddetini tanımlamak için üç kategorinin kullanılmasını ve mikro/makro-albüminüri terimlerinin artık kullanılmamasını öneren 2012 Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) KBH kılavuzunda bu kategoriler Tablo-7'deki gibi özetlenmiştir. İdrar albümin-kreatinin oranı (ACR) 3 ila 30 mg/mmol veya 30 ila 300 mg/g (mikro-albüminüriye karşılık gelir) olan değerler "orta derecede artmış" olarak adlandırılır (A2); ve makro-albüminüriye karşılık gelen >30 mg/mmol (>300 mg/g) ACR değerleri, "ciddi derecede artmış"(A3) olarak adlandırılır [60].

Değişen klinik yörüngelere ek olarak, albümin atılımındaki belirgin birey içi varyasyon nedeniyle albüminürinin değerlendirilmesi daha da karmaşık hale gelmiştir. Süreli veya 24 saatlik idrar nümunelerinin doğru toplanmasının zorlukları da değişkenliğe yol açar. Bu durumlar albümin atılımını ölçmenin zorluğuyla birleştiğinde, klinik uygulamada albüminüriyi değerlendirmek için ACR tercih edilen yöntem haline gelmiştir. ADA, "The National Institute for Health and Care Excellence" (NICE) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) dahil olmak üzere çoğu kılavuz, diyabetli tüm kişilerde orta (A2) albüminüriyi tespit etmek için ACR ile yıllık tarama yapılmasını önerir ve yüksek sonuçları doğrulamak için tekrar test yapılması gerekmektedir.

Tablo 7. Üriner albümin kategorileri

Ölçümler	Normal ya da hafifçe artış (A1)	İlmlı artış (A2)	Ciddi artış (A3)
Albümin atılım hızı (24 saatte mg)	<30	30-300	>300
Albümin-kreatinin oranı (mg/g)	<30	30-300	>300
Albümin-kreatinin oranı (mg/mmol)	<3	3-30	>30
Not: KDIGO kılavuzları, pragmatik nedenlerle ve klinik uygulanabilirlik açısından, farklı albüminüri kategorileri arasındaki dönüşüm oranlarını benimser. ACR değerlerinin mg/g ve mg/mmol cinsinden tam dönüşüm oranı $\times 0.1131.4$ 'tür.			

Klinisyenler albüminüride geçici artışlara ve hatalı tanıya neden olabilecek durumların farkında olmalıdır. Bunlar arasında idrar yolu enfeksiyonu, aktif sistemik enfeksiyon/inflamasyon, önceki 12 ila 24 saat içinde ağır egzersiz, kalp yetmezliği, şiddetli hipertansiyon, menstruasyon ve şiddetli hiperglisemi vardır. Ek olarak, uzun süreli üriner kateterler ve ileal konduiti olanlarda üriner ACR sonuçlarının yorumlanması zor olabilir [59].

DN'nin ayırt edici özelliği, eşlik eden retinopati ile birlikte kalıcı albüminüri olması (kategori A3) ve alternatif böbrek hastalığı kanıtı olmamasıdır. Tip 1 DM'de bu tanım oldukça spesifiktir, yani belirli özellikler mevcutsa histolojik tablo neredeyse kesinlikle diyabetik glomerülopatidir. Tanıdan sonraki ilk 10 yılda tip 1 DM'li kişilerde DN'nin ortaya çıkması nadirdir, ancak 10 ila 20 yıl arasında DN insidansı yılda yaklaşık %3'tür. Genel olarak, tip 1 DM'li kişilerin yaklaşık %15'i şiddetli (A3) albüminüriye sahiptir ve ayrıca %15'i de orta şiddette (A2) albüminüri gösterir. Tanıdan 20 yıl sonra, insidans düşer, böylece 30 yıllık tip 1 DM tanısından sonra normal böbrek fonksiyonu ve normal idrar albümin atılımı olan kişilerde DN gelişme riski daha düşük olur. Bu nedenle DN gelişme riski bireyler arasında değişir ve yalnızca tip 1 DM'nin süresine bağlı olmayıp aynı zamanda glisemik kontrol düzeyi, kan basıncı ve genetik duyarlılık gibi faktörlerden de etkilenir [59].

Tip 1 DM'de, diyabetin başlangıcından en az 5 yıl sonra ortaya çıkan, kalıcı orta (A2) veya şiddetli (A3) albüminüri veya GFR'nin 60 mL/dk/1.73 m² ve daha düşük bir düzeye persistan olarak

düşmesi durumunda diyabetik böbrek hastalığı (DBH)'nın klinik tanısı konulabilir. Vakaların %95'inden fazlasında DRP de mevcuttur ve alternatif böbrek hastalığına ait klinik bulgular olmamalıdır. Persistan olarak azalmış bir eGFR varlığında DBH tanısı koymak için albüminüri gerekli değildir, ancak bu klinik senaryo, özellikle retinopati yokluğunda diğer nonalbüminürik böbrek hastalığı formlarını da akla getirmelidir [59].

Diyabet tanısı ile DN gelişimi arasında geçen sürenin farklılıkları ile ilişkili olarak tip 2 DM'nin klinik prezentasyonu ile DN'nin altta yatan patolojik lezyonlarında heterojenite söz konusudur. Tip 2 DM'lilerin yaklaşık %3'ünde tanı anında albüminüri gelişmiştir. Bu durum genellikle öncesinde teşhis edilmemiş diyabet veya prediyabet döneminden kaynaklanmaktadır, ancak bazen farklı bir böbrek patolojisine de işaret edebilir. DN vakalarının yaklaşık üçte biri eşlik eden retinopati olmaksızın meydana gelir ki bu durum tip 1 DM'ye kıyasla tip 2 DM'de çok daha yaygın görülen bir durumdur. Ek olarak, tip 2 DM'de eşlik eden retinopati ile birlikte kalıcı albüminürinin varlığı, vakaların büyük çoğunluğunda DN'yi gösterirken, yine de zeminde diyabetik olmayan böbrek hastalığı formları da olabilir [59].

Glisemik kontrolün iyileştirilmesi, DN'nin gelişimi ve ilerlemesi üzerinde olumlu etkiye sahiptir. DCCT çalışmasında, tip 1 DM'li 1441 kişi yoğun insülin tedavisi (hedef HbA1c $\leq$ %6.05, ulaşılan ortalama HbA1c %7.3) veya standart tedaviye (ulaşılan ortalama HbA1c %9.1) randomize edilmiştir [61]. Ortalama 6,5 yıllık bir takipten sonra, yoğun tedavi kolunda orta (A2) ve şiddetli (A3) albüminüri gelişiminde önemli oranda bir azalma ve diğer mikrovasküler komplikasyonlar açısından olumlu sonuçlar görülmüştür. Hem kontrol hem de müdahale kolları yoğun kontrol hedeflerine geçtikten sonra katılımcıların daha uzun süreli takibi ile orta (A2) ve şiddetli (A3) albüminüri gelişimi, başlangıçta yoğun tedavi almış olan kolda takip eden 4 yıllık sürede daha düşük oranda bulunmuştur [62]. Çalışmanın uzun vadeli sonuçları değerlendirildiğinde yoğun insülin tedavisinin eGFR düşüşünü yavaşlattığı ve eGFR'nin 60 mL/dk/1.73 m² düzeyinin altına (yoğun tedavi ile %50 risk azalması) persistan olarak düştüğü kişilerin oranını azalttığı gösterilmiştir [63]. Ayrıca, pankreas nakli uygulanmış kişilerin böbrek biyopsisi ile değerlendirildiği çalışmalarda, 10 yıldan daha uzun süre normoglisemi sağlanması durumunda diyabetik glomerülopatiye ait histolojik değişikliklerin geri dönüşümlü olabileceği gösterilmiştir [64].

Tip 2 DM'de glisemik kontrol ile DN gelişimi ile ilgili kanıtlar biraz daha karmaşıktır. Tip 2 DM'li 11140 kişinin yoğun (ulaşılan ortalama HbA1c %6,5) veya standart (ulaşılan ortalama HbA1c %7,3) glisemik kontrol için randomize edildiği ADVANCE çalışmasından olumlu sonuçlar bildirilmiştir [65]. Yoğun kontrol sağlanan grupta, hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlarda azalma görülmüştür. Özellikle DN'nin insidansı veya progresyonunda azalma saptanmıştır (%4.1'e karşı %5.2; tehlike oranı (HR) 0.79; %95 GA: 0.66-0.93). HbA1c hedefi %6.5 olan yoğun glukoz kontrolü stratejisi, başlıca nefropatide %21'lik rölatif azalmanın bir sonucu olarak, majör makrovasküler ve mikrovasküler olayların birleşik sonucunda da %10 rölatif azalma

sağlamıştır. “Veterans Affairs Diabetes Trial” yoğun ve standart tedavi (sırasıyla ulaşılan HbA1c değerleri %9.1 ve %13.8) ile albüminürinin gelişmesinde veya progresyonunda azalma olduğunu göstermiştir, ancak böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi, son dönem böbrek yetersizliği (SDBY), kardiyovasküler olaylar veya mortalite dahil diğer sonlanım noktalarının hiçbirinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [66]. Buna karşılık, 10251 kişiyi yoğun veya standart tedavi kollarına randomize eden Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme Eylemi (ACCORD) çalışması, yoğun tedavi kolundaki daha yüksek mortalite oranı ve başka bir yarar kanıtı olmaması nedeniyle erken sonlandırılmıştır [67].

Sonuç olarak yoğun tedavi ile glisemik kontrol, daha fazla hipoglisemik olay yaşama pahasına, DN'nin başlama riskini azaltabilir ve oluştuğunda progresyonunu yavaşlatabilir. Bu durum her iki diyabet türü için de geçerli görünmekte olup tip 1 DM için kanıtlar daha nettir ve daha yoğun tedavi ile glisemik kontrolün faydası, DBH'nın daha ileri aşamalarında azalmaktadır. Ancak yoğun tedavi ile glisemik kontrol, DN oluşma riskini tamamen ortadan kaldırmadığı gibi iyileştirilmiş glisemik kontrolün SDBY'ye ilerleme riskini azalttığını gösteren hiçbir veri de yoktur. Bu nedenle glisemik kontrol hedefi, bireysel riskler ve faydalar dikkatlice değerlendirildikten sonra kişiselleştirilmelidir [59].

Diyabetli kişilerde böbrek hastalığının başlaması, kardiyovasküler mortalite riskinde önemli bir artışa işaret eder ve bu nedenle tüm hastalarda agresif risk faktörü modifikasyonu yapılmalıdır. Bu modifikasyonlar sigaranın bırakılması, kan basıncı ve lipid seviyelerinin kontrolünü de kapsar. Lipid düşürücü tedavinin DN'nin ilerlemesini yavaşlatmada doğrudan bir yararı olup olmadığı konusunda devam eden tartışmalar vardır. KBH'da hiperlipidemisinin glomerüloskleroza katkıda bulunabileceği öne sürülmüş olup bazı çalışmalar lipid düzeylerini düşürmenin tahmini glomerüler filtrasyon hızını (eGFR) korumaya veya albüminüriyi azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermiş olsa da bu etki henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır [59].

RAAS'ın inhibisyonu, DN yönetiminde önemli bir köşe taşıdır. Tip 1 DM'de çıkır açan çalışmalar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEi) yararlı etkilerini açıkça göstermiştir. Örneğin, kaptopril tedavisi veya plaseboya randomize edilmiş, tip 1 DM ve orta düzeyde albüminürisi olan 235 normotansif hastada kaptopril tedavisi ile şiddetli (A3) albüminüriye ilerleme riskinde >%60'lık bir azalma sağlanmış ve albümin atılım oranında daha küçük artışlar görülmüştür. Başlangıç albümin atılım hızı ($p<0.0001$) ve HbA1c ($p=0.03$), klinik albüminüriye ilerlemenin bağımsız prediktörleri olup ortalama arteriyel kan basıncı ($p=0.02$) ve serum kolesterol düzeyindeki ($p=0.003$) değişiklikler, albümin atılım hızı yüzdesi ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Kaptopril, mikroalbüminürisi olan tip 1 DM hastalarında aşık nefropatiye ilerleme riskini azaltmakta olup bu etki kan basıncını düşürücü etkisinden kısmen bağımsızdır [68]. Benzer çalışmalarda bu bulguları doğrulamıştır. Şiddetli albüminüri ve eGFR'de azalma olan tip 1 DM'de kaptopril tedavisi randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirildiğinde, serum kreatinin seviyesinin iki katına çıkma riskinin

yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir ve eGFR değerleri düşük olanlarda risk azalmasının daha fazla olduğu görülmüştür [69]. Nefrotik düzeyde proteinürisi olanlarda bile ACEi, hastaların çoğunda idrar protein atılımının 1 g/24 saat düzeyinin altına düşmesini sağlamıştır [70].

(a). Nonalbüminürik Diyabetik Böbrek Hastalığı

Hem tip 1 DM hem de tip 2 DM'de normal idrar albümin atılımı durumunda bile eGFR'de azalma olabileceği giderek daha fazla kabul edilmektedir. Genel olarak, proteinürik olmayan KBH iskemik veya tübülointerstisyel patolojilerin baskın olduğu etiyolojilere işaret eder. Bununla birlikte, diyabetik glomerülopatinin tipik histopatolojik değişiklikleri ile ilişkili olarak proteinürik olmayan DN de tanımlanmıştır [59].

Yamanouchi ve ark. eGFR değerleri 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük ve DN'nin tipik patolojik bulgularına sahip 526 hastanın böbrek biyopsilerini retrospektif olarak değerlendirmiştir. Bu hastaların 88'inde (%16.7) proteinürik olmayan DN (ACR <300 mg/g) ve 438'inde (%83,3) ise proteinürik DN (ACR ≥300 mg/g) saptanmıştır. Aşikar proteinürisi olmayan gruptaki hastaların 19'unda (%3,6) normoalbüminüri, 69'unda (%13,1) orta derecede artmış (A2) albüminüri olduğu görülmüştür [71].

Bununla birlikte, birçok KBH formunda gözlemlendiği gibi, proteinüri derecesinin nefropati ilerleme riski için güçlü bir belirleyici olduğu ve proteinürik olmayan DN'nin daha iyi bir prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. Yamanouchi ve ark.'nın çalışmasında, proteinürik olmayan DN'si olanlarda daha az şiddetli patolojik lezyonlar ve daha düşük kan basıncı düzeyleri olduğu saptanmıştır. Ek olarak, KBH açısından 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları proteinürik grup için %30.3 (%95 CI 22.4-38.6) iken proteinürik olmayan grupta %86.6 (%95 GA 72.5-93.8) olarak çok daha yüksek düzeyde bulunmuştur (P<0.001) [71].

Anlamlı miktarda albüminürisi olan DN'ye kıyasla albüminürik olmayan DBH'da, KBH progresyonu veya SDBY gelişimi riskinin daha düşük olduğu bir dizi başka çalışmada da bildirilmiştir. Ancak albüminüri varlığı daha yüksek risk ile ilişkili olmakla beraber albüminürisi olmayan DBH gelişiminin, böbrek hastalığı olmayanlara kıyasla ölüm ve majör kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk faktörü olduğu gerçeği de unutulmamalıdır; albüminüri de mevcut olduğunda riskler daha da artar [72]. Proteinürik olmayan DN oluşumunu açıklayabilecek birkaç olasılık vardır. Bu olasılıklar eGFR düşüşünün önceki akut böbrek hasarı epizodlarından (klinik veya subklinik) kaynaklandığı veya albüminürinin RAAS inhibitörleri tarafından azaltıldığı ancak eşlik eden vasküler hastalık veya tübülo-interstisyel fibrozisin var olduğu durumları içerir [59].

DN teşhisinin zorluğu, tip 1 veya tip 2 DM'li ve histopatolojik DN kanıtı olan 106 kişiden 20'sinin albüminürisinin olmadığı ve ölüm öncesi DN tanısı almadığı anlaşılan bir otopsi çalışmasıyla da ortaya konulmuştur [73].

(b). Renal Rezistif İndeks

Renal rezistif indeks (RRI)'in doppler ultrason ile değerlendirilmesi, arteriyel fonksiyonun güvenilir, invazif olmayan bir değerlendirme yöntemidir ve erken evrelerde bile diyabetik nefropatinin değerlendirilmesinde yararlı bir tamamlayıcı test olabilir [74]. RRI, bir intrarenal arterde, doppler sonografi ile ölçülen tepe sistolik ve diyastol sonu kan hızları arasındaki farkın, tepe sistolik hıza bölümüdür. Vasküler ve renal parankimal anormalliklerin incelenmesi için kullanılır ancak artan kanıtlar, bunun aynı zamanda sistemik vasküler özelliklerin dinamik bir belirteci olduğunu göstermektedir [75].

Yaş, sigara kullanımı veya ateroskleroz, arteriyel hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi patolojik durumlar damar kompliyansında azalmaya (yani mikro ve makro vasküler empedansta artışa) ve kan basıncında artışa ve dolayısıyla RRI'de yükselmeye neden olur. Ayrıca RRI kardiyak fonksiyona güçlü bir şekilde bağlıdır ve bu nedenle kalp hızı ile ters bir ilişki ve sistolik kardiyak akım ile doğrudan ilişkisi vardır [4].

DN'de böbrek yetmezliğine giden süreç, yüksek GFR ile normal albümin atılım hızı (AER) fazından, normal GFR ile yüksek AER fazına, ardından düşük GFR ile yüksek AER seviyelerine geçer. Artan kanıtlar intrarenal arteriyel RI'nın, çeşitli koşullarda böbrek fonksiyonunun seyrini öngördüğünü göstermektedir. Bugüne kadar normali yüksek RRI'dan ayırt etmek için hiçbir standart, doğrulanmış sınır tanımlanmamıştır. Rutin klinik uygulamada RRI'nın, DN'nin tanımlanması ve öngörülmesi için kullanımı hakkında çok az bilgi mevcuttur [74].

Arterioskleroz, çalışmaların çoğunda bağımsız olarak RRI'lardaki artışla ilişkili olan tek böbrek biyopsi bulgusudur. Bu özellik, RRI'ler ile karotis-femoral nabız dalga hızı (PWV), brakiyal-ayak bileği PWV ve CIMT gibi sistemik aterosklerotik yük veya arteriyel sertliğin diğer ultrason göstergeleri arasındaki yakın ilişki ile doğrulanmıştır. RRI'lardaki artışın, vasküler hasarın klinik belirtileri (abdominal aort kalsifikasyonları gibi) ve hedef organ hasarı (sol ventrikül hipertrofisi ve mikroalbuminüri gibi) belirtilerinin varlığına paralel olduğu da gösterilmiştir. Nativ böbrekte RRI'ler, sistemik vasküler sertlik ve artan merkezi kan basıncının birleşik etkisi ile renal mikrosirkülasyona verilen hasarı gösterir. Bu sadece renal sonucu değil, aynı zamanda genel kardiyovasküler sonucu öngörme yeteneklerini de desteklemektedir [4].

Birçok yazar, kronik nefropatisi olan hastalarda başlangıçtaki eGFR, proteinüri varlığı veya sistolik hipertansiyondan bağımsız olarak 0,70 veya daha yüksek RRI'nin böbrek yetmezliğine ilerleme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur [4]. Bu sonuçlar 281 KBH hastası üzerinde 4 yıllık bir takip çalışmasında doğrulanmıştır ve buna göre kronik nefropatilerde 0,70 veya daha yüksek RRI değerlerinin parankimal geri dönüşümsüz hasarı olan hastaları belirlediği varsayılmıştır [76]. Mikroalbuminüri gelişmeden önce bile, yeni teşhis edilmiş ve hiç tedavi edilmemiş tip 2 diyabetik yetişkinler, sağlıklı kontrollerden daha yüksek RRI'lere sahiptir ve 0,73'den büyük RRI değerleri albüminüriden bağımsız olarak, zaman içinde DN progresyonunu öngörmektedir [77, 78] Benzer şekilde, tip 1 DM'li çocuklarda RRI'deki artış, DN'nin erken bir belirtecidir ve ortalama bir

RRI yükselmesi (0.64'e karşı 0.58), hastalık süresi ve HbA1c değerleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle RRI'nın, hem hastalığın çok erken evrelerinde hem de gelişimi boyunca yararlı ve DN'nin geçerli “dinamik” göstergesi olduğu genel olarak kabul edilmektedir [74].

DN'de RRI yükselmesine neden olan faktörler henüz net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Mikrosirkülasyondaki fonksiyonel değişiklikler, makrovasküler sistemde kan basıncında artış veya artmış vasküler sertlik gibi iyi bilinen patofizyolojik mekanizmalara ek olarak, son zamanlarda endotel disfonksiyonu üzerinde durulmaktadır [79]. Bu bağlamda, tip 2 diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörü dapagliflozin ile tedavinin kan basıncındaki değişikliklerden bağımsız olarak RRI değerlerini düşürdüğü saptanmış ve bu etkinin endotelial oksidatif strese olası bir azalma ile ilişkili olduğu varsayılmıştır [80]. Her halükarda, DN'nin erken evrelerinde RRI yükselmesinde en çok katkısı olanın tübülo-interstisyel kompartman mı yoksa mikrovasküler ağ mı olduğu ya da aşikar DN'de, RRI'nin sistemik değişikliklerden çok intrarenal bağımlı mı olduğu belirsizliğini korumaktadır [4].

RRI böbrek hastalığının spesifik bir belirteci olarak kabul edilemez. Literatürden özetlemek gerekirse: (1) hidronefroz, abdominal hipertansiyon, renal ven trombozu ve akut böbrek hasarı RRI değerlerini belirleyen interstisyel ve venöz basınçta akut bir artışla ilişkilidir. Tüm bu koşullarda RRI, böbrek hasarının ciddiyetinin güvenilir bir göstergesidir. (2) Renal arter darlığının hemodinamik etkisi, azalan nabız basıncı sayesinde homolateral böbrekteki RRI düşüşü ile test edilebilir. Ancak sıklıkla bir arada bulunan böbrek hastalıkları böbrek damar sertliğini artırır ve böbrek damar darlığının hemodinamik etkisini gizler. (3) Transplant böbrekte ve kronik böbrek hastalığında, yüksek RRI değerleri (>0.80) renal ve klinik sonuçları bağımsız olarak öngörebilir, ancak renal hemodinamik belirleyicilerden ziyade sistemik (nabız basıncı) RRI'nin öngörücü rolünü destekler. (4) Daha yüksek RRI, sistemik aterosklerotik yükün bir belirteci olarak, böbrek fonksiyonu hala korunmuşken hipertansiyon ve diyabette böbrek hasarını saptar [75].

(3). Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonudur ve sinir sisteminin farklı kısımlarını etkileyerek çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkar.

Diyabetik nöropatinin çeşitli biçimleri arasında, distal simetrik polinöropati (DSPN) ve diyabetik otonomik nöropati, özellikle kardiyovasküler otonomik nöropati (CAN) en çok çalışılanlardır. Diyabetik nöropatinin birkaç atipik formu da vardır. Prediyabetli hastalarda da diyabetik nöropatiye benzer nöropatik tablolar gelişebilir. Tablo-8'de diyabetik nöropati için kapsamlı bir sınıflandırma şeması sunulmuştur [81].

Tablo 8. Diyabetik nöropati sınıflandırması**A. Diffüz nöropati****DSPN**

- Öncelikle küçük liflerin tutulduğu nöropati
- Öncelikle büyük liflerin tutulduğu nöropati
- Karışık küçük ve büyük liflerin tutulduğu nöropati (en yaygın)

OTONOMİK**Kardiyovasküler**

- Azalmış kalp hızı variabilitesi
- Dinlenme taşikardisi
- Ortostatik hipotansiyon
- Ani ölüm (malign aritmi)

Gastrointestinal

- Diyabetik gastroparezi (gastropati)
- Diyabetik enteropati (ishal)
- Kolonik hipomotilite (kabızlık)

Ürogenital

- Diyabetik sistopati (nörojenik mesane)
- Erektile disfonksiyon
- Kadın cinsel işlev bozukluğu

Sudomotor disfonksiyon

- Distal hipohidroz/anhidroz,
- Tatsal terleme

Hipoglisemi bilinçsizliği**Anormal pupiller işlev****B. Mononöropati (mononöritis multipleks) (atipik formlar)**

İzole kraniyal veya periferik sinir tutulumu (örn. CN III, ulnar, median, femoral, peroneal sinirler)
Mononöritis multipleks (eğer konfluent polinöropatiye benziyorsa)

C. Radikülopati veya poliradikülopati (atipik formlar)

Radikülopleksus nöropatisi (arka lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor amiyotrofi)
Torasik radikülopati

Diyabette sık görülen diyabetik olmayan nöropatiler

Basıncı felçleri
Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
Radikülopleksus nöropatisi
Akut ağrılı küçük lifleri tutan nöropatiler (tedaviye bağlı)

Diyabetik nöropatinin önlenmesi, glukoz kontrolüne ve yaşam tarzı değişikliklerine dayanır. Sinir hasarına yönelik tedavilerin olmaması nedeniyle, önlem diyabet bakımının temel bileşenidir. Diyabetik nöropatinin semptom ve bulgularının taranması, nöropatinin en erken evrelerini tespit ederek erken müdahaleyi mümkün kıldığı için klinik uygulamada kritik öneme sahiptir. Diyabetik nöropatinin daha nadir atipik formları için tarama yapılması da önerilmekle beraber DSPN ve otonom nöropati pratikte en sık karşılaşılan formlardır. Tedaviye ilişkin mevcut en güçlü kanıtlar bu formlarla ilgilidir [81].

Diyabetik nöropati formları arasında en yaygın olanı, diyabetik nöropatilerin yaklaşık %75'ini oluşturan kronik DSPN'dir. Klinik uygulama için DSPN'nin basit tanısı, diyabetli kişilerde diğer nedenlerin dışlanmasıyla sonra semptomların ve/veya periferik sinir disfonksiyonu belirtilerinin varlığıdır [81]. Deneysel çalışmalar, DSPN'nin çok faktörlü bir patogeneze sahip olduğunu göstermekte olup, sebep olan mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Patogeneze ilişkin yaygın bir görüş, metabolik disfonksiyona bağlı oluşan oksidatif ve inflamatuvar stresin sinir hücrelerine zarar verdiği yönündedir [82, 83].

DSPN, glisemi düzeyi, boy (belki de sinir uzunluğunun indirekt bir göstergesi olarak), sigara kullanımı, kan basıncı düzeyi, kilo ve lipid düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir [81]. Hiperglisemi, diyabetik nöropatinin altında yatan önemli bir faktördür, ancak başka faktörler de nöropati gelişimine katkıda bulunur. Tip 2 DM'ye eşlik eden nöropatide dislipidemisinin de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülin sinyal iletiminde oluşan değişiklikler de anahtar patogenetik mekanizmalardan kabul edilmekte olup tip 1 diyabetli hastalarda hem insülin hem de c-peptid düzeylerinin düşüklüğü, tip 2 diyabetli hastalarda ise nöronal insülin duyarlılığının azalmış olması patogeneze sorumlu tutulmaktadır [84].

Aşırı düzeyde hücre içi glukoz, bir veya daha fazla glukoz metabolizması yolağını daha yoğun kullanabilir ve uzun süreli hiperglisemi çeşitli şekillerde hücre hasara yol açabilir. İlk olarak, aşırı glikoliz, mitokondriyal elektron taşıma zincirinin aşırı yüklenmesine ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı oluşumuna yol açabilir. İkincisi, poliol yolundan artan akış, hücresel ozmolariteyi artırabilir, NADPH seviyelerini azaltabilir ve oksidatif strese yol açabilir. Son olarak, heksozamin yolundan artan akış, inflamatuvar hasar ile ilişkilidir. Hipergliseminin bir başka sonucu da reaktif karbonhidrat gruplarının proteinlere, lipidlere veya nükleik asitlere bağlanması yoluyla ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) üretilmesidir. Bu gruplar, proteinlerin biyolojik işlevini bozma eğilimindedir, böylece hücresel işlevi de etkilerler. Hücre dışı AGE'ler, AGE reseptörüne (RAGE) bağlanarak inflamatuvar sinyal kaskadlarını harekete geçirir ve NADPH oksidazı aktive ederek oksidatif stres oluşturur. RAGE'nin upregülasyonu ve NFκB'nin aktivasyonu ile uzun vadeli inflamatuvar yanıtlar da tetiklenir [84].

Tip 2 diyabetli hastalarda dislipidemi insidansı yüksektir. Dislipidemi diyabetik nöropati ile bağlantılıdır ve altta yatan birkaç mekanizma tanımlanmıştır. Serbest yağ asitlerinin in vitro olarak

schwann hücrelerinde doğrudan hasara neden olduğu gösterilmiştir, ancak aynı zamanda adipositlerden ve makrofajlardan inflamatuvar sitokin salınımını teşvik etmek gibi sistemik etkileri de vardır. Plazma lipoproteinlerinden özellikle düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), oksidasyon veya glikasyon ile değiştirilebilir ve bu modifiye edilmiş LDL'ler, hücre dışı reseptörlere (okside LDL reseptörü LOX1, toll-like reseptör 4 ve RAGE) bağlanarak NADPH oksidazı aktive eden ve oksidatif strese yol açan sinyal kaskadlarını tetikleyebilirler. Ek olarak kolesterol, nöronlarda apoptoza neden olduğu gösterilen oksisterollere oksitlenerek hasara yol açabilir [84]

DSPN'nin insidansı ve prevalansı ile ilgili tahminler büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir, ancak birkaç büyük gözlemsel kohorttan ve DCCT/EDIC [85, 86] çalışmalarından elde edilen kanıtlar, DSPN'nin 20 yıllık hastalık süresinden sonra tip 1 diyabetli hastaların en az %20'sinde meydana geldiğini göstermektedir. DSPN, yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastaların en az %10-15'inde mevcut olabilir, 10 yıllık hastalık süresinden sonra oranlar %50'ye yükselmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabetli gençlerdeki oranlar yetişkin popülasyonda gözlenenlere yaklaşmaktadır. DSPN'nin, özellikle ağırlı küçük lifleri tutan nöropati alt tipinin, prediyabet veya metabolik sendrom olarak da prezente olan, bozulmuş glukoz toleransına sahip hastaların %10-30'unda mevcut olabileceğine dair kanıtlar vardır [81].

Beş yıl veya daha uzun süredir tip 1 diyabeti olan hastalar ile tüm tip 2 diyabetli hastalar, tıbbi öykü ve basit klinik testler kullanılarak DSPN için yıllık olarak değerlendirilmelidir. Hastaların %50 kadarında DSPN semptomları olabilir, geri kalanı asemptomatiktir. Hastalar semptomlarını ifade etmeyebilir, ancak sorgulama üzerine uyuşukluk veya DSPN'nin diğer pozitif semptomlarını yaşadıkları ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrı, hastaları tıbbi bakım aramaya sevk eden ilk semptom olabilir ve DSPN'li bireylerin %25'e varan kısmında da mevcuttur. Karakteristik olarak ağrı yanıcı, delici, karıncalanma veya elektrik çarpmasına benzer şekilde tarif edilebilir. Ağrıya parestezi eşlik edebilir ve değişen kombinasyonlarda ortaya çıkarlar. Genellikle şikayetler geceleri daha belirgindir. Nöropatik ağrıya, ağırlı uyaranlara abartılı bir tepki (hiperaljezi) ve örneğin çorap, ayakkabı ve yatak örtüsü gibi temasla ortaya çıkan ağrı (allodini) da eşlik edebilir. Nöropatik ağrı, günlük aktivitelerde aksamaya, sakatlığa, psikososyal bozulmaya ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilir [81].

Semptomlar etkilenmiş olan duyuşal liflerin tipine göre değişir. Küçük afferent sinir lifleri ağrı ve sıcaklık hissini taşıırken, daha büyük lifler titreşim ve eklem pozisyonu gibi duyuşal hisleri iletir [87]. En yaygın görülen erken semptomlar küçük liflerin tutulumu ile ortaya çıkar, ağrı ve dizesteziyi (hoş olmayan yanma hissi) içerir. Küçük lifler, periferik sinir liflerinin %70-90'ını oluşturur ve doku kan akımı, sıcaklık ve ağrı algısı ile terleme gibi çeşitli temel işlevleri düzenler. Bunların tümü, diyabetik ayak ülserasyonlarında görülen klinik bulgu ve olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Bu lif sınıfındaki hasar, tipik olarak distal, simetrik ve gece alevlenmesiyle ilişkili ağırlı diyabetik nöropati semptomlarının temelini oluşturur. Ek olarak sudomotor fonksiyon, basınca bağlı vazodilatasyon ve ısı

ile ağrı algısı üzerindeki etkileri aracılığı ile ayak ülserasyonunun oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. Şu ana kadar elde edilen veriler diyabetik nöropatide küçük lif hasarının büyük lif hasarından önce gelişebileceğini göstermektedir [88]. Büyük liflerin tutulumu ise uyuşukluk hissi, ağrısız karıncalanma ve koruyucu duyu kaybına neden olabilir. Koruyucu duyu kaybı, DSPN'nin varlığını gösterir ve diyabetik ayak ülserasyonu için bir risk faktörüdür. Hastalar ayrıca başlangıçta büyük liflerin kaybına bağlı gelişen ayakta uyuşma ve his kaybı şikayetleri ile başvurabilirler. Hastalar sıklıkla ayaklarını yüne sarılı gibi veya kalın çoraplar üzerinde yürüyor gibi hissettiklerini belirtirler. Ağrı hissindeki kayıp, plantar nöropatik ülseri olan hastaların bu lezyonlar üzerinde yürümesine izin veren ve sıklıkla enfeksiyonla komplike kronik yara oluşumuna yol açan ana patolojidir [89].

DSPN tanısı esas olarak klinikdir. Diyabetli bir hastada semptomların yokluğunda tipik belirtilerin olması ya da tipik semptomatoloji ile beraber simetrik distal duyu kaybının varlığı DSPN'yi kuvvetle düşündürür ve ek değerlendirme veya sevk gerektirmeyebilir. Klinik özelliklerin atipik olduğu veya tanının net olmadığı durumlar dışında, elektrofizyolojik testler veya bir nöroloğa sevk nadiren gereklidir.

Diyabetik nöropatisi olan hastaların yarısına yakını asemptomatik olabileceğinden, tanı ancak muayenede veya bazı durumlarda hasta ağrısız ayak ülseri ile geldiğinde konulabilir. Distalden proksimale doğru küçük ve büyük lif fonksiyonunu değerlendirmek için aşağıdaki klinik testler kullanılabilir:

1. Küçük lif işlevi: pinprick (iğne batması) ve sıcaklık hissi testleri
2. Büyük lif işlevi: titreşim algısı, propriosepsiyon, 10-g monofilaman testi ve ayak bileği refleksleri
3. Koruma hissi: 10-g monofilaman testi

Titreşim algısının değerlendirilmesi için 128 Hz diyapazon kullanılabilir. Hafif dokunma algısı ise 10-g monofilaman kullanılarak iki taraflı olarak ayak başparmağının dorsal yüzünde değerlendirilmelidir [81, 90]. Değerlendirmeler, her iki tarafta distalden başlayarak (hallusun dorsal yüzü) tipik DSPN paternini takip etmeli ve bir duyuşal eşik belirlenene kadar proksimale doğru hareket etmelidir. Çocuklar ve ergenler de dahil olmak üzere tip 1 ve tip 2 diyabetli birkaç hasta kohortunda gösterildiği gibi, en az iki muayenenin birleştirilmesi, DSPN'yi saptamanın duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaktadır [81].

Klinisyenler ülserasyon veya amputasyon açısından yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için invazif olmayan, düşük maliyetli, hızlı ve uygulaması kolay bir test olarak sıklıkla Semmes Weinstein monofilaman muayenesini (SWME) kullanmaktadırlar. Monofilamanlar, yaklaşık 1-2 saniye boyunca bükülene kadar her ayakta dik olarak test bölgelerine uygulanır. Hastalar bükülmesine rağmen monofilamanı algılayamazlarsa, test bölgesinin duyarsız olduğu kabul edilir. Koruyucu duyu kaybının tanısı da genel olarak 5.07/10 g Semmes Weinstein monofilamanının algılanamaması ile konulur. Monofilamanın burkulma kuvveti, monofilaman büküldüğünde hastanın hissettiği basınç olan 10 gramdır. Bu kuvvetin miligram cinsinden logaritması, bu monofilaman için 5.07 olan göstergedir.

SWME'yi gerçekleştirme yöntemleri, bölge sayısındaki ve duyu kaybını tanımlama eşiğindeki farklılıklarla büyük ölçüde değişmektedir [91]. Kaç bölgenin test edilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen, duyarlılıklar %86 ila %100 arasında değişmektedir. En yaygın algoritma, genellikle halluks, ve 1., 3. ve 5. metatars başları olmak üzere ayak başına dört bölge önermektedir. Bununla birlikte en son çalışmalar birden çok bölgenin değerlendirilmesinin çok fazla avantaj sağlamadığını ne sürmektedir [92].

SWME ile ilgili mevcut literatürde optimal yöntem olarak, ayak başparmağı, üçüncü ve beşinci metatars başlarının 5.07/10 g monofilaman ile plantar yüzlerinin test edilmesi önerilmektedir. Duyarlılığı en st düzeye çıkarmak için bir veya daha fazla bölgeyi algılayamayan hastalar risk altında olarak sınıflandırılmalıdır. Bu metodoloji ile gerçekleştirilen SWME, %90 veya üzeri duyarlılığa ulaşabilir [93]. IDF nerilerine göre de test için tercih edilen yerler 1., 3. ve 5. metatars başlarının ve halluksun plantar yüzeyleridir. Hasta test edilen 4 alandan birini hissetmiyorsa nöropati teşhisi konulur [94]. Lee ve ark. yaptıkları çalışmada bölge kombinasyonlarına ek olarak on olası bölgenin her birinin etkisini değerlendirmişlerdir. Bölgeler, birinci ve ikinci parmakların tabanı arasındaki dorsal yüzeyi, birinci, üçüncü, beşinci parmakların plantar yüzünü, birinci, üçüncü ve beşinci metatarsal başları, orta ayak ortası ile lateralini ve topuğu içermektedir. Çalışma sonucunda 10 bölgenin tamamında ve üçüncü ile beşinci metatars başlarının plantar yüzlerinde yapılan testlerin aynı duyarlılığı (%93) ve özgüllüğü (%100) verdiğini bulmuşlardır [94].

DSPN, ayak lserasyonunun en önemli nedenidir ve ayrıca Charcot nroartropatisinin (CN) gelişiminde bir ön koşuldur. Diyabetik ayak ülserasyonuna katkıda bulunan çok sayıda faktör olmakla birlikte ülserlerin özellikle periferik vasküler hastalık (PVH), distal simetrik polinöropati ve enfeksiyon arasındaki etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hem PVH hem de nöropati ayak ülserasyonu için onaylanmış risk faktörleridir. Enfeksiyon ise genellikle ülserasyon sonucu oluşmakta ve daha çok klinik tablonun progresyonunda etkili gibi görünmektedir [87].

Ayak ülserasyonu ve CN, DSPN'nin geç komplikasyonları olarak kabul edilmektedir. Bu geç komplikasyonlar amputasyon riski ve ekonomik maliyeti artırmakla birlikte mortaliteyi predikte ederler. DSPN, ayrıca küçük ve büyük lif disfonksiyonu yoluyla dengesizliğe, düşmelere ve kırıklara yol açabilir ve bu tekrarlayan küçük yaralanmalar da CN'nin patogenezeine katkıda bulunabilir [95]. Genelde bir travma öyküsü mevcut olsa da, travma nadiren klinik muayenede gözlenen anormallikleri açıklamaya yetecek şiddettedir. CN artan lokal kemik rezorpsiyonu ile karakterizedir ve bu duruma katkıda bulunan hücresel mekanizmalar hala kesin olarak ozlmemiştir. Nükleer faktör-kβ ligandının reseptör aktivatörü (RANK-L), osteoklast oluşumu ve aktivasyonunun temel bir aracısıdır. Osteopeni patogenezinde merkezi rolü olduğu düşünülen RANK-L/ osteoprotegerin (OPG) yolunun akut CN gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği varsayılmaktadır [96].

Diyabetik polinöropati (DPN) , diyabetin en yaygın komplikasyonu olarak tahmin edilse de, sıklıkla tanısı atlanmaktadır. Bu durum diyabetik hastaların izleminde periyodik klinik muayenenin

önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca doğru ve duyarlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesinin nöropatik belirti ve semptomların erken saptanmasında yardımcı olacağı düşünülmektedir. DPN tanısı için sinir iletim hızı, titreşim eşiği, pinprick testi ve termal testler gibi nicel yöntemlerden birkaç valide edilmiş ankete kadar değişen çeşitli yöntemler vardır. Bununla birlikte, DPN'nin saptanması için belirlenmiş bir altın standart yöntem yoktur. Ağrılı DPN'nin teşhisi de, nöropatik ağrının nöropatik olmayan ağrıdan ayırt edilmesindeki zorluklar nedeni ile kolay değildir. Nöropatik ağrıyı tanımlamak için 2001 yılından beri çeşitli tarama anketleri (LANSS, NPQ, PainDETECT, ID-pain, StEP) geliştirilmiştir. Douleur Neuropathique 4 (DN4), orijinal olarak Fransa'da geliştirilmiş ve onaylanmış anketlerden biridir [97]. Bu anketler, diyabetik ayak ülserleri, mortalite ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen travmatik olmayan amputasyonlar gibi diyabetik polinöropati ile ilişkili komplikasyonları azaltmada yardımcı olabilir.

Nöropatik ağrı bazı hastalarda küçük lif yaralanması ile ilişkilidir ve 5.07/10 g SWME ile büyük lif yaralanmasını değerlendiren standart sinir iletim çalışmaları (EMG) normal sonuçlar gösterebilir. Bu nedenle tanı esas olarak ağrının türü (soğukluk hissi ile yanma veya ağrı), semptomların zamanlaması (dinlenmede veya gece daha kötü); rahatlatıcı faktörler (hareket etmekle daha iyi) ve uyuşukluk hissi veya elektriksel duyumlara dayanır. Nöropatik ağrıyı nöropatik olmayan ağrıdan ayırmak önemlidir ve bu da klinik değerlendirmeyi zorunlu kılar. Bu amaçla diyabetik nöropati tanısında DN4 anketi kullanılabilir. Bu anket diyabetik hastaların klinik bakımında periferik DPN'ye bağlı ağrının değerlendirilmesinde kolay uygulanan ve etkili bir araçtır. S.Celik ve ark.'ın nöropatik ağrının değerlendirilmesinde DN4 anketinin işlevini değerlendirdikleri çalışmada diyabetik nöropatik ağrı (grup 2) ile tanımlanan hastaların %38'inin başlangıçta periferik nöropati tanısı almadığı ortaya konmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada DN4 skoru yüksek olan hastaların daha yüksek oranda; OAD + insülin kombinasyon tedavisi ($p < 0,001$) almakta oldukları saptanmıştır. Bu bulgu, diyabette tedaviye bağlı nöropati (TIND, insülin nöriti olarak da bilinir) olasılığına işaret edebilir [97]. TIND, kronik hiperglisemi ortamında glisemik kontroldeki hızlı iyileşmenin neden olduğu nadir bir iyatrojenik küçük lif nöropatisi olarak kabul edilir. Bu durum, glisemik kontroldeki iyileşmeden sonraki sekiz hafta içinde nöropatik ağrının başlaması ve ayrıca retinopati gelişme riskinin daha yüksek olması ile tanımlanır. Dolayısı ile kronik hiperglisemili hastalarda hızlı glisemik değişikliklerin nöropatik ağrıyı tetikleyebildiği sonucu ortaya çıkmaktadır [98].

Diyabetli ve nöropatili tüm hastalarda, toksinler (örn. alkol), nörotoksik ilaçlar (örn. kemoterapi), B12 vitamini eksikliği, hipotiroidizm, böbrek hastalığı, maligniteler (örn. multipl miyelom, bronkojenik karsinom), enfeksiyonlar (örn. HIV), kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati, kalıtsal nöropatiler ve vaskülit dahil olmak üzere diyabet dışındaki diğer nöropati nedenleri de göz önünde bulundurulmalıdır [90].

b. Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalık, diyabet tanılı hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (ölümlerin yaklaşık %50-70'i). Kardiyovasküler hastalık riski erkeklerde yaklaşık 2 kat, kadınlarda 3-4 kat artmaktadır [99]. Framingham çalışmasında, diyabet tanılı kadın ve erkeklerde yıllık kardiyovasküler hastalık oranı benzer bulunmuştur ve diyabetli kadınların, diyabetli erkekler kadar agresif önleyici tedaviye ihtiyacı olduğu vurgulanmıştır [100].

Diyabetlilerde inme, miyokard enfarktüsü (MI) ve periferik arter hastalığı (PAH) dahil olmak üzere makrovasküler olaylar, diyabetik olmayanlardan daha erken ortaya çıkar ve altta yatan patolojiler genellikle daha yaygın ve şiddetlidir. Endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilitate, kan akışındaki değişiklikler ve trombosit anormalliklerini kapsayan diyabetik arteriyopati, bu olayların erken gelişimine katkıda bulunur [101]. Makrovasküler hastalıktaki ana patolojik mekanizma, vücuttaki arter duvarlarının daralmasına yol açan ateroskleroz sürecidir. Aterosklerozun, kronik inflamasyon ve periferik veya koroner vasküler sisteme ait arterlerin duvarındaki hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Endotel hasarı ve inflamasyona yanıt olarak, LDL partiküllerinden oksitlenmiş lipidler, arterlerin endotel duvarında birikir. Anjiyotensin II, bu tür partiküllerin oksidasyonunu destekleyebilir. Daha sonra monositler arter duvarına sızarak köpük hücreleri oluşturmak için oksitlenmiş lipidleri biriktiren makrofajlara farklılaşırlar. Köpük hücreleri bir kez oluştuktan sonra, makrofaj proliferasyonunu ve T lenfositlerin toplanmasını uyarak arter duvarlarında düz kas proliferasyonunu ve kollajen birikimini indüklerler. Sürecin net sonucu, fibröz bir kapağa sahip, lipidden zengin bir aterosklerotik lezyonun oluşmasıdır ve bu lezyonun yırtılması durumunda akut vasküler enfarktüs gelişebilir [102].

Aterom oluşumuna ek olarak, tip 2 diyabette trombosit adezyonunun ve hiperkoagülabilitenin arttığına dair güçlü kanıtlar vardır. Bozulmuş nitrik oksit üretimi ve trombositlerde artan serbest radikal oluşumunun yanı sıra değişmiş kalsiyum regülasyonu trombosit agregasyonunu teşvik edebilir. Yüksek seviyelerde plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1, diyabetli hastalarda fibrinolizi de bozabilir. Artan pıhtılaşma ve bozulmuş fibrinoliz kombinasyonu, tip 2 diyabette vasküler tıkanma ve kardiyovasküler olay riskini muhtemelen daha da artırmaktadır [102].

Framingham çalışması başta olmak üzere bir çok çalışmada koroner kalp hastalığı diyabetle ilişkilendirilmiştir. Daha yeni çalışmalar, diyabetli kişilerde MI riskinin, halihazırda MI geçirmiş diyabetik olmayan hastalardaki riske eşdeğer olduğunu göstermiştir [102]. Bu keşifler, ADA ve Amerikan Kalp Derneği tarafından, diyabetin bir risk faktöründen ziyade bir koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak kabul edilmesi gerektiğine dair yeni tavsiyelere yol açmıştır [103]. Tip 2 diyabet tipik olarak abdominal obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve artan pıhtılaşmayı da içeren metabolik sendrom ile ilişkili olduğu için bu faktörlerin de ateroskleroz gelişimine katkı sağladığı kabul edilmektedir. Bu çoklu risk faktörlerinin varlığına rağmen tip 2 diyabet, iskemik hastalık, felç ve ölüm gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabetli kişiler arasında, kadınlar erkeklerden

daha yüksek koroner kalp hastalığı riskine sahip olabilir. Mikrovasküler hastalığın varlığı da koroner kalp hastalığı için bir risk göstergesidir [104]. Diyabet koroner arter hastalığında olduğu gibi inme ve serebrovasküler hastalık riskinin de güçlü bir bağımsız belirleyicisidir. Tip 2 diyabetli hastalar, %150-400 artmış risk ile çok daha yüksek inme riskine sahip olup inme ile ilişkili demans, inme ile ilişkili mortalite riski de yüksektir [102].

Tip 1 diyabetli hastalar da orantısız bir koroner kalp hastalığı yükü taşırlar. Çalışmalar, bu hastaların genel popülasyona kıyasla her yaşta daha yüksek iskemik kalp hastalığı ilişkili mortalite riskine sahip olduklarını göstermiştir. Kırk yaşın üzerindeki bireylerde, kadınlarda iskemik kalp hastalığından ölüm oranı erkeklere göre daha yüksektir [2]. Artan kardiyovasküler hastalık (KVH) riski, koroner kalp hastalığının birincil veya ikincil önlenmesini sağlamak için bu hastaların daha agresif tedavi edilmesine yol açmıştır. Tip 1 diyabetle ilgili çalışmalar, yoğun diyabet kontrolünün daha düşük istirahat kalp hızı ile ilişkili olduğunu ve daha yüksek derecede hiperglisemisi olan hastaların daha yüksek kalp hızına sahip olma eğiliminde olduğunu ve bunun da daha yüksek KVH riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [105].

Tip 1 diyabet, aynı yaştaki diyabetik olmayan bir popülasyonla karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalıkta en az 10 kat artış ile ilişkilidir. Hiperglisemi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki, tip 1 diyabetli hastalarda yapılan çalışmaların bazıları tarafından öne sürülmüştür. Ancak kontrollü tip 1 veya tip 2 diyabetli hastalarda yapılan klinik deneyler, uzun süreli yoğun diyabet tedavisi ile kardiyovasküler hastalık oluşumunda bir azalma göstermemiştir. DCCT sırasında, yoğun tedavi grubunda geleneksel tedavi grubuna göre daha az kardiyovasküler olay meydana gelmiş ancak nispeten genç kohorttaki az sayıdaki olay, yoğun diyabet tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini etkileyip etkilemediğinin belirlenmesini engellemiştir. DCCT/Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonların Epidemiyolojisi (EDIC) çalışması, 17 yıllık ileriye dönük analiz sırasında, düşük A1C dahil olmak üzere tip 1 diyabetin yoğun tedavisinin, tüm kardiyovasküler olaylarda %42 risk azalması ve ölümcül olmayan MI, inme veya KVH kaynaklı ölüm riskinde %57 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir [106].

Diyabet ayrıca artan PAH insidansı ve yaygınlığı ile ilişkilidir. Bu nedenle, diyabetli kişilerde ateroskleroz sadece daha genç yaşta gelişmekle kalmaz, aynı zamanda diyabeti olmayan kişilerde bulunandan daha yaygın ve şiddetlidir. Diyabetli kişilerde PAH riski iki ila dört kat daha yüksek oranda bildirilmektedir [107].

(1). Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü

CIMT, erken aterosklerozun ultrason ile belirlenen ve invazif olmayan belirtecidir. Tüm majör risk faktörlerinden bağımsız olarak, genel popülasyonda kardiyovasküler olay riski ile arasında pozitif bir ilişki vardır [108]. CIMT, arterin lümen kenarında başlayan ve media ile adventisya arasındaki sınırda biten doku alanıdır. İntima ve medianın birleşik kalınlığı B-modu ultrason kullanılarak ölçülür. "Çift çizgi modeli" lümen-intima arayüzünü ve media-adventisya arayüzünü temsil eden iki ekojenik

çizgi arasındaki mesafedir. Sağlıklı orta yaşlı yetişkinlerde CIMT 0,6 ila 0,7 mm arasındadır ve 1,20 mm'den büyük olması anormal olarak kabul edilir. CIMT yaşa bağlıdır ve 0,005 ila 0,010 mm/yıl oranında artış gösterir. Daha genç bireylerde 1,00 mm'den büyük bir CIMT anormal kabul edilmektedir [107]. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/ Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) 2018 yılı " Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu"nda karotis IMT >0.9 mm anormal kabul edilmiş ancak normallüğün üst sınırının yaşa göre değiştiği belirtilmiştir [109]. Fakat hangi IMT değerlerinin anormal kabul edilmesi gerektiği tartışmalı bir konudur. IMT'nin kardiyovasküler risk ile ilişkisi sürekli olduğundan bu parametreyi ikiye ayırmak (yani bir eşik IMT değeri belirlemek) pek doğru olmayacaktır. Yine de, 2013 yılı ESC/ESH hipertansiyon kılavuzlarında karotis IMT $> 0,9$ mm değerinin asemptomatik organ hasarının bir belirteci olarak yeniden doğrulandığı belirtilmiş ve IMT'nin, orta yaşlı ve yaşlı hastalarda eşik değerlerde, kardiyovasküler riskin daha yüksek olduğunu gösterdiği kanıtlanmıştır [110].

The American Society of Echocardiography (ASE), IMT ≥ 75 . persentil değerinin yüksek kabul edildiğini ve artmış kardiyovasküler riskin göstergesi olduğunu bildirmiştir. Ayrıca 25. ile 75. persentil arasındaki değerler ortalama olarak kabul edilir ve değişmeyen kardiyovasküler riskin göstergesidir. Diğer yandan ≤ 25 . persentile uyan yüzdelik değerler düşük kabul edilir ve beklenen kardiyovasküler riskin daha düşük olduğunu gösterir [111]. Daha konservatif eşik değer önerileri de vardır: Yaşa göre düzeltilmiş IMT değerlerinin $\geq 97,5$. persentil olması anormal ve artmış vasküler riskin göstergesi olarak tanımlanır. Bunun nedeni, geniş bir kesitsel çalışmada, CIMT'nin vasküler risk ile ilişkisinin, sadece popülasyon değerlerinin en yüksek beşte birlik diliminde yer alan değerler için mevcut olmasıdır [110].

IMT ölçümlerinin KVH'nın öngörülmesine yardımcı olabileceği ve böylece geleneksel risk faktörleri ile birlikte KVH öngörüsünü iyileştirebileceği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte KVH risk tahmini için karotis IMT kullanımına ilişkin öneriler çelişkilidir. Çelişkili sonuçlar, farklı kılavuz tavsiyelerinde de yansıtılmaktadır. Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kardiyoloji Koleji (AHA/ACC) 2010 yılı kılavuzları, sınıf IIa tavsiyesi olarak orta riskli asemptomatik erişkinlerde KVH risk değerlendirmesi için karotis IMT ölçümlerini önermekteydi. Bununla birlikte, 2013'te AHA/ACC kılavuzları, klinik uygulamada bireysel risk tahmini için karotis IMT'nin kullanılmasını önermemektedir [112].

EASD ile işbirliği içinde geliştirilen diyabet, prediyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgili ESC-2019 kılavuzundaki yeni önerilerde, diyabetli asemptomatik hastalarda KV risk değerlendirmesi için karotis ultrasonu ile IMT taraması önerilmemektedir. CIMT KAH ile ilişkilendirilmiştir. Fakat DM'li hastalarda CIMT, KAH veya KV olaylarını tahmin etmek için koroner arter kalsiyum (CAC) skoruna göre ek bir değer göstermemiştir. Buna karşılık, karotis plağının saptanması, asemptomatik DM'de KAH'ı saptamak için CIMT'ye göre daha değerli bulunmuştur. Ek olarak, ekolüsen plak ve plak kalınlığı, KV olayların (KAH, iskemik inme ve PAH) bağımsız öngörücüleridir [113]. Klinik

uygulamada kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine ilişkin ESC-2021 kılavuzları ise risk değerlendirmesini iyileştirmek için CIMA'nın sistematik kullanımını metodolojik standardizasyon eksikliği ve orta risk grubunda bile gelecekteki KV olayları tahmin etmede ek değerinin olmaması nedeniyle önermemektedir. Plak, çevreleyen damar duvarından $\geq 50\%$ daha büyük bir odak şeklinde duvar kalınlaşmasının varlığı veya lümeneye doğru çıkıntı yapan, IMT ölçümü ≥ 1.5 mm olan bir odak olarak tanımlanır. Kanıtlar CAC için olduğundan daha az kapsamlı olsa da, ultrasonografi kullanılarak karotis arter plak değerlendirmesinin muhtemelen KVH riskini yeniden sınıflandıracağı ve CAC skorunun kullanılması uygun olmadığında, orta risk altındaki hastalarda bir risk değiştirici olarak düşünülebileceği belirtilmiştir [114].

Iglesias del Sol ve ark. CIMA'yı ortak karotis, bifurkasyon, iç karotis ve birleşik CIMA'de ölçmüş ve ROC eğrilerinin altındaki alanın koroner arter hastalığının bir göstergesi olduğunu bulmuşlardır. Bu segmentler için CIMA sırasıyla 0.67 (%95 GA: 0.61-0.73), 0.69 (%95 GA: 0.63-0.75), 0.67 (%95 GA: 0.61-0.73) ve 0.67 (%95 GA: 0.61-0.73) ölçülmüştür [115]. Böylece yazarlar, tüm ölçüm bölgelerinin kardiyovasküler olayları tahmin etme konusunda aynı prediktif değere sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Birkaç araştırma grubu, tip 1 diyabet ve CIMA arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Yamasaki ve ark. tip 1 diyabetli 105 genç hastada, tip 2 diyabetli 529 hastada ve diyabetik olmayan 104 sağlıklı denekte karotis arterlerini IMT ile değerlendirmiştir. Tip 1 diyabetli kişilerde sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek CIMA bulunurken, insüline bağımlı olmayan diyabetli kişilerde CIMA değerleri normal yetişkinlere eşdeğer bulunmuş. İnsüline bağımlı diyabet hastalarında çoklu regresyon analizinde CIMA'nın yaşla olduğu kadar diyabet süresiyle de pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Serum total kolesterol düzeyi, serum HDL kolesterol düzeyi, serum LDL kolesterol düzeyi, serum trigliserid düzeyi, serum lipoprotein(a) düzeyi ve sistolik veya diyastolik kan basıncı gibi olası risk faktörlerinden hiçbirisi ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte, non-HDL kolesterol düzeyi, sigara ve sistolik hipertansiyon, tip 2 diyabetli hastaların CIMA değerlerindeki artış ile, diyabetin yaşı ve süresinden de bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur [116]. EDIC araştırma grubu, ileri yaş, sigara ve LDL kolesterol gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin CIMA ile ilişkili olduğunu bulmuştur [117]. Başka bir çalışmada, 40 sağlıklı kontrole kıyasla 3 ila 25 yıl diyabet süresi olan 11 ila 30 yaşları arasındaki 40 tip 1 diyabetlinin değerlendirilmesi sonucunda, diyabetli kohortta ortalama CIMA değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (0.6 ± 0.1 'e karşı 0.4 ± 0.1 mm; $P < 0.001$). Ayrıca CIMA'nın yaş ($r = 0.76$; $P < 0.001$), vücut kitle indeksi ($r = 0.82$; $P < 0.001$), diyabet süresi ($r = 0.66$; $P < 0.001$), sistolik kan basıncı ($r = 0.82$; $P < 0.001$), diyastolik kan basıncı ($r = 0.83$; $P < 0.001$), HbA1c ($r = 0.40$; $P = 0.004$) ve HDL ($r = -0.88$; $P < 0.001$) ile ilişkili olduğu bulunmuştur [118]. Larsen ve ark., tip 1 diyabetli kişilerde daha yüksek CIMA değerleri bildirmişlerdir. Ayrıca, tip 1 diyabetli kadınlarda HbA1c seviyeleri ile CIMA ($r^2 = 0.77$; $P < 0.0001$ (yaşa göre düzeltilmiş)) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiş ancak erkeklerde böyle bir korelasyon

saptamamışlardır. Kadınlarda CIMT ile intravasküler ultrason ile ölçülen koroner damar alanı darlığı yüzdesi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur [119].

Tip 1 diyabetli 102 kişi üzerinde yapılan 2.5 yıllık bir gözlemsel ve boylamsal çalışmada, CIMT'de yılda ortalama 0.033 mm artış saptanmıştır. Ayrıca CIMT'nin yaş ($r = 0.34$; $P < 0.01$), diyabet süresi ($r = 0.25$; $P < 0.05$) ve başlangıçtaki sistolik kan basıncı ($r = 0.28$; $P < 0.05$) ile korele olduğu bulunmuştur. Ek olarak CIMT'deki maksimum değişiklikler, hipertansiyon ve nefropatisi olan kişilerde gözlenmiştir [120].

Bu değişken çalışma sonuçları ve kılavuz tavsiyeleri, muhtemelen çalışma tasarımındaki farklılıklardan, özellikle ortak veya iç segmentin ölçülmesi gibi karotis IMT ölçümleriyle ilgili farklılıklardan ve plakların analizlere dahil edilip edilmemesinden kaynaklanmaktadır [121].

D. Diyabetik Dislipidemi

Dislipidemi, DM'de kardiyovasküler hastalık için en önemli risk faktörlerinden biridir. Diyabetik olmayan popülasyonda olduğu gibi, epidemiyolojik çalışmalar artan LDL ve non-HDL kolesterol düzeyleri ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin diyabetli hastalarda da artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [99].

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) kohortundaki tip 2 diyabet hastalarında LDL kolesterol seviyeleri koroner arter hastalığının en güçlü belirleyicisi olarak bulunmuştur [122]. Yüksek LDL ve non-HDL kolesterol düzeylerinin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığa neden olduğu evrensel olarak kabul edilse de HDL'nin rolü belirsizdir. HDL'yi yükselten ilaçlarla ilgili genetik çalışmalar ve ilaç çalışmaları, düşük HDL düzeylerinin ateroskleroz için nedensel bir faktör olduğu düşüncesini desteklememektedir. Bunun yerine günümüzde HDL fonksiyonunun ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu ve bunun HDL seviyeleri ile tam olarak korele olmadığı düşünülmektedir [123]. Bazı kanıtlar ise düşük HDL kolesterolün sadece kardiyovasküler hastalık için değil, aynı zamanda diyabetin kendisi için de bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [124].

Diyabetli hastalarda serum trigliserid düzeylerindeki yükselmelerin kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar vardır fakat kardiyovasküler hastalığa neden olan bir faktör olup olmadığı veya trigliserid yüksekliğinin diğer anormallikler için bir belirteç olup olmadığı net değildir [125]. Yakın tarihli Mendel randomizasyon çalışmaları, yüksek trigliserid düzeylerinin aterosklerozda nedensel bir rol oynadığı hipotezine destek sağlamıştır [126].

Glisemik kontrolü iyi olan Tip 1 DM hastalarında lipid profili, genel popülasyondaki lipid profiline benzerdir. Fakat bazı çalışmalarda, Tip 1 DM'li hastalarda HDL seviyeleri orta derecede artmış olarak bulunmuştur [99]. Tip 1 diyabette HDL kolesterol seviyeleri, glisemik kontrol kötü olmadığı veya nefropati olmadığı sürece genellikle normal veya yüksektir [124]. Buna karşılık, Tip 2 DM'li hastalarda, glisemik kontrol iyi olsa bile lipid düzeylerinde anormallikler vardır. Tip 2 DM'li hastaların %30-60'ında dislipidemi olduğu tahmin edilmektedir. Spesifik olarak, Tip 2 DM'li

hastalarda sıklıkla serum trigliserid seviyelerinde artış, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve IDL'de artış ve HDL seviyelerinde düşüş vardır. VLDL ve IDL'deki artışa bağlı olarak non-HDL kolesterol seviyeleri yükselir. LDL seviyeleri tipik olarak normal deneklerden farklı değildir ancak özellikle proaterojenik olabilen bir lipoprotein partikülü olan küçük yoğun LDL'de artış söz konusudur. Sonuç olarak VLDL ve IDL'deki artışlarla birleşen daha fazla LDL partikülü, apolipoprotein B seviyelerinde artışa yol açar. Serum trigliserid düzeyinde postprandial artış belirgindir ve postprandial lipid yükselmelerinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırabileceği belirtilmektedir. Bu lipid değişikliklerinin, obezite ve metabolik sendromda görülen lipid profilindeki değişikliklerin karakteristiği olduğu kabul edilmektedir. Tip 2 DM'li hastaların büyük bir kısmı obez, insülin direnci olan ve metabolik sendroma sahip hastalardır. Bu hastalarda glisemik kontrol iyi olsa bile trigliserid ile küçük yoğun LDL kolesterol yüksekliğinin ve HDL kolesterol düşüklüğünün yaygın olması şaşırtıcı değildir [99]. Tip 2 diyabette mevcut lipid değişiklikleri klinik olarak anlamlı hipergliseminin başlangıcından yıllar önce gözlenmektedir. Bu değişiklikler ve küçük, yoğun LDL partiküllerinin varlığı, muhtemelen diyabetin teşhis edilmesinden önce de hızlanmış ateroskleroza katkıda bulunmaktadır. [124].

Glisemik kontrolü kötü olan (yüksek plazma trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri) veya nefropatisi (yüksek trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri ile düşük HDL kolesterol düzeyi) olan tip 1 DM hastalarında lipoproteinlerin kantitatif anormallikleri gözlenir. Optimal glisemik kontrolün sağlandığı tip 1 DM vakalarında genellikle plazma trigliserid ve LDL kolesterol düzeyi normal veya hafif düşüken, HDL kolesterol düzeyi normal veya hafifçe yüksektir. Fakat metabolik kontrolü iyi olanlarda bile potansiyel olarak aterojenik olan çeşitli kalitatif lipoprotein anormallikleri gözlenir. Bu anormallikler, VLDL'ler içinde artan kolesterol-trigliserid oranları, LDL'lerde ve HDL'lerde artan trigliserid oranları, lipoproteinlerin periferik tabakasındaki bileşim değişiklikleri, apolipoproteinlerin glikasyonu, LDL'lerin artan oksidasyonu ve küçük yoğun LDL miktarındaki artışı içerir. Bu değişikliklerin lipoproteinlerin işlevlerini bozması muhtemeldir ve diyabetli hastalarda gözlenen lipid metabolizmasındaki bu kalitatif değişiklikler sadece hiperglisemi ile açıklanamaz. Bu değişikliklerin kısmen subkutan insülin uygulamasıyla ilişkili periferik hiperinsülinemiye bağlı olabileceği de düşünülmüştür [127]. Ayrıca insülin eksikliği veya direnci, adipositokinler ve hiperglisemi dahil olmak üzere bir dizi faktör patogeneze katkıda bulunmaktadır [124].

İyi metabolik kontrollü tip 1 DM hastalarından alınan ve VLDL ile inkübe edilen insan makrofajlarının, kontrol deneklerinden izole edilen VLDL ile karşılaştırıldığında, önemli ölçüde daha fazla kolesterol ester sentezlediği ve biriktirdiği görülmüştür. Bu sonuçlar, nispeten iyi glisemik kontrolü olan ve plazma lipid ve lipoprotein seviyeleri normal olan tip 1 diyabetli hastalarda bile lipoprotein metabolizmasında bir değişikliğin varlığını göstermesi açısından önemlidir [128].

Aşık ar albüminürisi olan tip 1 DM hastaları, yüksek trigliserid, LDL kolesterol ve plazma apolipoprotein B (apoB) seviyeleri ve ayrıca düşük HDL kolesterol seviyeleri gibi önemli kantitatif

anormallikler gösterir. Bazı veriler, aşikar diyabetik nefropatisi olan hastaların lipoproteinlerinde daha belirgin niteliksel anormallikler olduğunu göstermektedir [129]. Ayrıca, serum lipid anormallikleri tip 1 DM'de nefropatinin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Takip süresinin 8-9 yıl olduğu prospektif bir çalışmada, LDL kolesterol bağımsız olarak nefropati progresyonu ile ilişkili bulunmuştur [130].

HDL, tersine kolesterol taşınması, antioksidan ve antienflamatuvar fonksiyonlar gibi antiaterojenik özelliklere sahiptir. Fakat diyabetli bireylerde HDL proteininin oksidatif modifikasyonu ve glikasyonunun yanı sıra, HDL proteomunun bir proinflamatuvar proteine dönüşmesi durumunda olumsuz sonuçlar doğabilmektedir. Çok sayıda çalışma, HDL'nin inflamatuvar sinyalleri baskılama yeteneğinin bu hasta grubunda önemli ölçüde azaldığını doğrulamaktadır. Bununla birlikte, altta yatan asıl mekanizmalar in vivo olarak çözülmeye çalışılmaktadır. HDL işlev bozukluğunun altında yatan patolojik mekanizmaların anlaşılması, belirli alt popülasyonları hedefleyen ve kardiyovasküler riskin azaltılmasına odaklanan tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir [131]. Kalitatif lipid değişikliklerinin tip 1 DM'de kardiyovasküler hastalığın gelişimi üzerindeki kesin sonuçları henüz net olarak bilinmemektedir [127].

Diyabette görülen dislipidemisinin patofizyolojisi ve sonuçlarının birçok yönü belirsizliğini korumakla beraber hipertrigliseridemisinin gelişme mekanizması oldukça iyi anlaşılmıştır. İnsülin eksikliği veya direnci, hücre içi hormona duyarlı lipazı aktive eder ve bu da metabolik olarak daha aktif, merkezi olarak dağıtılmış yağ dokusunda depolanan trigliseridlerden, esterleşmemiş yağ asitlerinin (NEFA) salınımını artırır. Dolaşımdaki yüksek NEFA seviyeleri hepatik trigliserid üretimini artırır. Artan hepatik trigliserid sentezi, yüksek apo B sekresyonu ile ilişkilidir. Ayrıca insülinin, hepatik apo B üretimi ve VLDL'de trigliserid sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisi kaybolur ve salgılanan VLDL daha büyük ve trigliseritten daha zengin hale gelir. Hipertrigliseridemi eğilimi, azalmış VLDL katabolizması ile daha da artar. Vasküler endotel üzerinde bulunan lipoprotein lipaz, trigliseridlerin dolaşımdan uzaklaştırılma oranını büyük ölçüde belirler. Hücre içi hormona duyarlı lipazın aksine lipoprotein lipaz, insülin direnci veya eksikliği durumlarında "down" regülasyona uğrar. Lipoprotein lipaz aktivitesindeki bu azalma aynı zamanda postprandiyal lipemiye katkıda bulunur [124].

Trigliseritten zengin lipoproteinlerin (şilomikron ve VLDL) doğrudan aterojenezde yer aldığı bilinmemekle birlikte, bu lipoproteinler diyabette küçük yoğun LDL kolesterolün üretildiği ve HDL kolesterol düzeylerinin baskılandığı mekanizmanın merkezinde yer alırlar. Kolesterol ester, diğer lipoproteinlerden, kolesterol ester transfer proteini (CETP) tarafından dolaşımdaki trigliseritten zengin lipoprotein havuzuna aktarılır ve hem tip 1 hem de tip 2 diyabette transfer hızı artar. Yani kolesterol esterden yoksun HDL ve LDL'nin trigliserid açısından zengin hale gelmesine neden olan ters yönde trigliserid transferi vardır. Bu trigliseridin hepatik lipaz tarafından daha sonra uzaklaştırılması, daha küçük, daha yoğun HDL ve LDL partiküllerinin meydana gelmesi ile sonuçlanır [124].

Glisemik kontrolü iyi olan tip 1 diyabetli hastalarda insülin, lipoprotein lipazın "up" regülasyonu ile küçük HDL partiküllerinin üretimini, sıklıkla normal HDL kolesterol düzeylerinden daha yüksek seviyelere çıkarır. Böylece diyabette olan HDL kolesterol düzeylerindeki artış fizyolojik değildir ve yüksek HDL kolesterol düzeylerinin her zaman KKH'ye karşı koruma sağlamadığı gözlemlenmiştir. HDL disfonksiyonu olduğu öne sürülmektedir. HDL'nin oksitlenmiş LDL tarafından endotel bağımlı vazorelaksasyonun inhibisyonunu önleme yeteneğinin bozulmasının yanı sıra diyabetli hastalarda HDL'nin antioksidatif ve anti-inflamatuar etkilerinde de azalmalar bildirilmiştir. Ayrıca HDL'nin pankreatik beta hücrelerinin apoptoza karşı korunmasındaki rolü, gelişmekte olan önemli bir araştırma alanıdır. Glikasyonun HDL'nin sfingosin-1-fosfat içeriğini azalttığı ve oksidatif stres sırasında koruyucu olan hücre içi hayatta kalma yollarını aktive etme özelliğini azalttığı gösterilmiştir [124].

Nefropatinin gelişmesiyle, daha küçük HDL partiküllerinin artan katabolizması, muhtemelen HDL kolesterol seviyelerini düşürmek için artan kolesterol ester aktivitesi ile kombine hale gelir. HDL'nin glikasyonu, katabolizmasını daha da artırır. Böylece diyabet, hem düşük HDL konsantrasyonları hem de HDL işlev bozukluğu yoluyla tersine kolesterol taşınmasının bozulmasına yol açar. Düşük HDL kolesterol, yüksek kardiyometabolik risk altındaki hastalarda daha büyük bir öneme sahip gibi görünmektedir ve şu anda LDL kolesterol düzeylerini daha da düşürme kararını destekleyen faktörler arasında yer almaktadır [124].

Diyabet dislipidemisi, insülin tedavisi ve iyileştirilmiş kan şekeri kontrolü ile kısmen düzeltilebilir. İnsülin tedavisi, özellikle glisemik kontrolü kötü olan hastalarda, HDL kolesterolü artırır ve dolaşımdaki trigliserid düzeylerini düşürür. Metformin, serum trigliserid düzeyini azaltır ve insülin direncini iyileştirir, ancak genellikle bir lipid düşürücü ajan olarak göz ardı edilir ve genellikle diyabet yönetiminde yalnızca hipoglisemik bir ajan olarak kabul edilir [124].

Tip 1 DM ve Tip 2 DM'li hastalarda lipoprotein a (Lp(a)) seviyeleri genellikle normal sınırlar içindedir. Bazı çalışmalarda DM'nin Lp(a) konsantrasyonları üzerinde hiçbir etkisi gözlemlenmezken, diğer çalışmalar Lp(a) konsantrasyonlarında bir yükselme veya azalma olduğunu bildirmiştir. Mikroalbuminüri gelişimi ve böbrek hastalığının başlaması Lp(a) düzeylerinde artış ile ilişkili bulunmuştur [132]

1. Güncel Kılavuz Önerileri

Çoğu klinik kılavuz, özellikle yüksek riskli hastalarda dislipidemisinin sıkı kontrolünü önermektedir. Lipid hedeflerine ulaşmak, kan basıncı veya glisemi hedeflerinden daha kolaydır ve yerleşik KKH'si olan hastalarda 1.8 mmol/L'ye kadar düşük LDL kolesterol düzeylerini hedeflemek giderek daha fazla önerilmektedir [124].

The American Heart Association ve The American College of Cardiology (AHA/ACC) tarafından 2018 yılında hazırlanan "Kan Kolesterolünün Yönetimi" kılavuzunda "DM tanılı ve LDL

kolesterol düzeyi ≥ 70 mg/dL olan 40 ila 75 yaş arasındaki hastalarda, 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskini hesaplamadan orta yoğunlukta statin tedavisine başlanmalıdır. Daha yüksek risk altındaki DM'li hastalarda, özellikle birden fazla risk faktörü olanlarda veya 50 ila 75 yaşları arasındaki bireylerde, LDL kolesterol seviyesini $\geq 50\%$ azaltmak için yüksek yoğunluklu bir statin kullanılması önerilmektedir. Yetmiş beş yaşından büyük diyabetli yetişkinler yüksek risk altındadır ve klinik araştırma kanıtları, statin tedavisine devam etmekten veya başlamakta fayda görmelerinin muhtemel olduğunu göstermektedir ancak azalan yaşam süresi ve artan yan etkiler nedeniyle kar zarar hesabı yapılmalıdır. Yirmi ila 39 yaş arasındaki yetişkinlerde çoğunlukla 10 yıllık risk düşüktür ancak uzun süredir DM veya eşlik eden daha yüksek risk durumu olanlarda orta yoğunlukta statin tedavisi başlanması" önerilerinde bulunulmuştur. Diyabet ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda LDL kolesterol düzeyinin yüksek yoğunluklu statin tedavisi veya maksimum tolere edilen statin tedavisi ile azaltılması önerilmektedir. Statin tedavisi ile LDL kolesterol düzeyi ne kadar çok azalırsa, müteakip risk azalması o kadar fazla olacaktır. LDL kolesterol seviyelerini $\geq 50\%$ düşürmek için maksimum tolere edilebilen bir statin kullanılmalıdır. Çok yüksek riskli ASKVH'da, statin tedavisine, statin dışı ilaçların eklenmesini düşünmek için 70 mg/dL'lik LDL eşiği kullanılmalıdır. Çok yüksek risk, birden fazla majör ASKVH olayının veya 1 majör ASKVH olayının ve birden fazla yüksek risk durumunun birlikteliğini içerir. Çok yüksek riskli ASKVH'da, LDL kolesterol düzeyi ≥ 70 mg/dL kaldığında maksimum tolere edilen statin tedavisine ezetimibin eklenmesi uygun görülmektedir. Kılavuza göre ayrıca maksimum tolere edilen statin ve ezetimib tedavisine rağmen LDL kolesterol düzeyi ≥ 70 mg/dL olan çok yüksek risk altındaki hastalarda, uzun vadeli güvenlilik (>3 yıl) belirsiz ve maliyet etkinliği 2018 ortası liste fiyatlarında düşük olmasına rağmen bir PCSK9 inhibitörü eklenmesi önerilmektedir. Kolesterol düzeylerinin kontrolü ile ilgili olarak, statin başlangıcından veya doz ayarlamasından 4 ila 12 hafta sonra, gerektiğinde de her 3 ila 12 ayda bir tekrarlanarak, LDL düşürücü ilaçlara ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumun ve yanıt yüzdesinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Son olarak, diyabetli bir hastada kardiyovasküler olay riskine karar verirken, diğer risk faktörlerinden bağımsız olan diyabete özgü birkaç risk artırıcı faktör dikkate alınmalıdır. (Tablo-9) [133].

Tablo 9. Diyabette diğer risk faktörlerinden bağımsız olan diyabete özgü risk faktörleri

- Diyabet süresinin uzun olması (tip 2 DM için ≥ 10 yıl veya tip 1 DM için ≥ 20 yıl)
- Albüminüri düzeyinin ≥ 30 mcg albümin/mg kreatinin olması
- eGFR düzeyinin <60 mL/dk/1.73 m² olması
- Retinopati varlığı
- Nöropati varlığı
- ABI (Ankle-Brachial Index) değerinin $<0,9$ olması

ADA 2022 "Kardiyovasküler Hastalık ve Risk Yönetimi" önerilerinde diyabetli erişkinlerde ilk tıbbi değerlendirmede, tanı anında ve 40 yaşın altındaki hastalarda en az 5 yılda bir lipid profili (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri) bakılması yer almaktadır. Hastalık süresi daha uzun olan genç hastalarda (erken yaşta başlayan tip 1 diyabetliler gibi), lipid profilinin daha sık değerlendirilmesi uygun bulunmuştur. Statin tedavisi alan hastalarda, LDL kolesterol düzeylerinin, statin tedavisinin başlangıcından 4-12 hafta sonra, dozda herhangi bir değişiklikten sonra ve bireysel olarak (örn. ilaca uyumu ve etkililiği izlemek için) değerlendirilmesi önerilmektedir. Statinlere bağlı görülen LDL kolesterol düşürücü yanıt oldukça değişken olup bireyseldir. Klinisyenler yan etki ortaya çıkmayan tolere edilebilir uygun dozu veya alternatif statin tedavisini bulmaya çalışmalıdır. Ayrıca olağan günlük statin dozlarından daha düşük dozların bile faydalı olduğuna dair kanıtlar vardır [134].

Primer önlemede (ASKVH olmayan hastalar) 40-75 yaş arası diyabetli hastalar için yaşam tarzı tedavisine ek olarak orta yoğunlukta statin tedavisi önerilmiştir. ASKVH için ek risk faktörleri olan 20-39 yaş arası diyabetli hastalar için ise yaşam tarzı tedavisine ek olarak statin tedavisine başlamanın uygun olabileceği belirtilmiştir. Daha yüksek risk altındaki diyabetli hastalarda, özellikle birden fazla ASKVH risk faktörü olan veya 50-70 yaş arası hastalarda yüksek yoğunluklu statin tedavisinin kullanılması önerilmiştir. Diyabetli ve 10 yıllık ASKVH riski %20 veya daha yüksek olan erişkinlerde, LDL kolesterol düzeylerini %50 veya daha fazla azaltmak için maksimum tolere edilen statin tedavisine ezetimibin eklenmesi makul bulunmuştur [134].

İkincil önlemede diyabet ve ASKVH olan her yaştan hasta için, yaşam tarzı tedavisine yüksek yoğunluklu statin tedavisi eklenmesi önerilmiştir. Spesifik kriterler kullanılarak çok yüksek risk olarak kabul edilen diyabet ve ASKVH olan hastalar için, eğer LDL kolesterol düzeyi maksimum tolere edilen statin dozu ile ≥ 70 mg/dL ise, ilave LDL düşürücü tedavi seçeneği (ezetimib veya PCSK9 inhibitörü gibi) eklenmesi düşünülmelidir. Önerilen dozu tolere edemeyen hastalar için maksimum tolere edilen statin dozu kullanılmalıdır. Halihazırda statin tedavisi almakta olan >75 yaş diyabetli erişkinlerde, statin tedavisine devam etmek uygundur fakat ilk kez statin tedavisine başlanacaksa potansiyel yarar ve riskler tartışıldıktan sonra tedaviye başlanması önerilir [134].

NICE grubu tarafından 2014 yılında yayınlanan ve 2016'da güncellenen "Kardiyovasküler hastalık: lipid modifikasyonu dahil risk değerlendirmesi ve risk azaltma" kılavuzunda tip 1 diyabetli tüm yetişkinler için birincil korumada KVVH'nın önlenmesi için statin tedavisinin düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. Özellikle 40 yaşından büyük veya diyabet süresi 10 yıldan uzun veya yerleşik nefropatisi olan ya da başka KVVH risk faktörlerine sahip tip 1 diyabetli kişilere statin tedavisi önerilmelidir. Bu kılavuz ayrıca, QRISK2 değerlendirme aracı kullanılarak 10 yıllık kardiyovasküler hastalık geliştirme riski %10'dan fazla olduğu tahmin edilen, tip 2 diyabetlilerde birincil korunma için statin tedavisini önermektedir [135].

"The American Association of Clinical Endocrinologists" ve "American College of Endocrinology" kılavuzları, tip 2 DM'li bireyleri ASKVH için yüksek, çok yüksek veya aşırı riskli olarak kategorize etmektedir. Tip 1 DM'li hastalar için de 15 yıldan fazla diyabet süresi veya iki veya daha fazla risk faktörü olan, kötü kontrollü diyabeti veya metabolik sendrom ile beraber insülin direnci olan hastaların Tip 2 DM'li hastalarla eşdeğer bir riske sahip olduğu kabul edilmektedir. Önerilen tedavi hedefleri Tablo-10'da gösterilmiştir [136].

Tablo 10. ASKVH risk kategorileri ve tedavi hedefleri

Risk Kategorisi	Risk Faktörleri/10 yıllık risk	LDL Kolesterol (mg/dl)	Non-HDL Kolesterol (mg/dl)	Apo-B (mg/dl)
Aşırı	Diyabet ve klinik ASKVH	<55	<80	<70
Çok Yüksek	Diyabet bir ya da daha fazla risk faktörüyle birlikte*	<70	<100	<80
Yüksek	Diyabete eşlik eden başka risk faktörü yok	<100	<130	<90
*Risk faktörleri; yüksek LDL kolesterol düzeyi, polikistik over sendromu, sigara kullanımı, hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya anti-hipertansif ilaç kullanımı), düşük HDL kolesterol düzeyi (<40 mg/dL), ailede koroner arter hastalığı öyküsü (birinci derece akraba olup, erkek için 55 yaşından küçük; kadın için 65 yaşından genç olması), evre 3/4 kronik böbrek hastalığı (KBH), koroner arter kalsifikasyonu kanıtı ve yaş (erkek için ≥ 45 yaş; kadın için ≥ 55 yaş). Kişinin HDL kolesterol düzeyi yüksekse 1 risk faktörü çıkarılır.				

Son olarak, ESC ve Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin (EAS) diyabetli hastalarda lipid tedavisi için yayınladıkları kılavuzları vardır. Bu kılavuzlar diyabetli hastaları çok yüksek riskli, yüksek riskli veya orta riskli olarak sınıflandırır (Tablo-11). Risk sınıflandırmasına dayalı olarak önerilen tedavi hedefleri tablo 12'de gösterilmiştir. Diğer kılavuzlarda olduğu gibi, kombinasyon tedavisine başlanmadan önce statin tedavisinin yoğunlaştırılması ve hedefe ulaşılamazsa, statin ile ezetimib kombinasyonu önerilmektedir [137].

Tablo 11. Diyabetli hastalarda ESC/EAS risk sınıflandırması

Çok yüksek risk	Hedef organ hasarı veya en az üç ana risk faktörü veya uzun süreli (>20 yıl) Tip 1 DM
Yüksek risk	Hedef organ hasarı olmadan, DM süresi >10 yıl olması veya başka bir ek risk faktörü varlığı
Orta risk	DM süresi <10 yıl olup diğer risk faktörleri olmayan genç hastalar (Tip 1 DM için <35 yaş; Tip 2 DM için <50 yaş). 10 yıllık ölümcül KVVH riski için hesaplanmış SCORE >%1 ve <%5 olması

Tablo 12. Risk sınıflandırmasına dayalı olarak önerilen tedavi hedefleri

Risk Derecesi	LDL	Non-HDL	Apo-B
Çok yüksek	>50% azalma ve <55mg/dl (<1.4mmol/L)	<85mg/dl	<65mg/dl
Yüksek	>50% azalma ve <70mg/dl (<1.8mmol/L)	<100mg/dl	<80mg/dl
Orta	<100mg/dl	<130mg/dl	<100mg/dl

Sonuç olarak, ek kardiyovasküler risk faktörleri varsa, 40 yaş üstü veya daha genç tüm diyabetliler için statin tedavisi etkili bir şekilde düşünülmelidir.

2. Diyabet Hastalarında Dislipidemi Tedavisine Yaklaşım

Diyabetli hastalarda lipid bozukluklarının tedavisinde birinci öncelik, trigliserid düzeyi pankreatit riskini arttıracak derecede yüksek olmadıkça (> 500- 1000 mg/dl) LDL kolesterol düzeylerini hedef düzeye getirmektir. LDL kolesterol düzeyi diyabet hastalarında primer hedeftir çünkü LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler hastalık riskinde azalmayı ilişkilendiren veriler son derece güçlüdür. Dislipidemi tedavisinde beslenme tedavisi ilk adımdır, ancak hemen hemen tüm hastalarda LDL kolesterol hedeflerine ulaşmak için tek başına yeterli olmamaktadır.

Statinler, LDL kolesterol düzeylerini düşürmek için ilk tercih edilen ilaçlardır ve diyabetik hastaların büyük çoğunluğu statin tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Kullanılacak statin türü fiyat, LDL kolesterol düzeylerini düşürme yeteneği ve potansiyel ilaç etkileşimleri değerlendirilerek seçilmelidir. ASKVH'lı hastalarda (ikincil koruma hastaları) yoğun statin tedavisi (günde 40-80 mg atorvastatin veya günde 20-40 mg rosuvastatin) başlanmalıdır. LDL kolesterol düzeyi ne kadar düşükse ASKVH olaylardaki azalmanın o kadar fazla olduğunu gösteren veriler göz önüne alındığında, çoğu ikincil koruma hastası, LDL kolesterol düşüşünü en üst düzeye çıkarmak için ezetimib ilavesinden fayda görecektir. Orta derecede risk kategorisinde olan birincil korunma hastalarına orta yoğunlukta statin tedavisi başlanabilir [99].

Satatin tedavisinin tolere edilemediği veya statin ile monoterapinin LDL kolesterol düzeyini hedef değere düşürmek için yeterli olmadığı durumlarda ikinci seçenek ilaç ya ezetimib ya da bir PCSK9 inhibitörüdür. Ezetimib herhangi bir statin tedavisine eklenebilir. PCSK9 inhibitörleri de herhangi bir statin tedavisine eklenebilir ve hedefe ulaşmak için LDL kolesterol düzeyinde büyük bir düşüş gerektiğinde tercih edilen ilaçtır (Statin tedavisi ile kombine edildiğinde LDL düzeylerini düşürme oranı PCSK9 inhibitörleri ile %50-60 iken ezetimib ile %20'dir.). Safra asidi sekestranları ve bempedoik asit, ek olarak A1C seviyesinde azalma sağlayan ajanlardır. Ezetimib, PCSK9 inhibitörleri, bempedoik asit ve safra asidi sekestranları, bir statin ajanı ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında LDL kolesterol düzeylerini additif olarak düşürürler çünkü bu ilaçlar hepatik LDL reseptör düzeylerini farklı mekanizmalarla artırarak serum LDL kolesterol düzeylerinde bir azalmaya neden olmaktadır [138]. Niasin ve fibratlar da LDL seviyelerini düşürür, ancak genellikle LDL seviyelerini düşürmek için kullanılmazlar.

Dislipidemi tedavisinde ikinci öncelik, özellikle yüksek trigliserit düzeyleri (>150mg/dl) olan hastalarda önemli olan non-HDL kolesterol (HDL olmayan kolesterol = toplam kolesterol – HDL kolesterol) olmalıdır. Non-HDL kolesterol tüm proaterojenik apolipoprotein B içeren partiküllerin bir ölçüsüdür ve özellikle hipertrigliseridemisi olan diyabetik vakalarda, ve KBH'sı olanlarda; KVH riskinin değerlendirilmesinde LDL kolesterole göre daha faydalıdır. Çok sayıda çalışma, non-HDL kolesterol düzeyinin kardiyovasküler hastalık gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [139]. Non-HDL kolesterol için hedefler, LDL kolesterol hedeflerinden yaklaşık 30 mg/dl daha fazladır. Örneğin, LDL kolesterol hedefi <100mg/dl ise, non-HDL kolesterol hedefi <130mg/dl olacaktır. LDL kolesterol veya trigliserid düzeylerini azaltan ilaçlar, non-HDL kolesterol düzeylerini de azaltacaktır. Statin tedavisi ile LDL kolesterol hedeflerine ulaşılmasına rağmen non-HDL kolesterol seviyeleri istenen hedefe indirilemeyen vakalarda, non-HDL kolesterol düzeylerini düşürmek için tedaviye fibratlar eklenebilir [99].

Trigliserid düzeylerini düşürmek için başlangıç tedavisi olarak glisemik kontrol ile basit şeker ve etanol alımında azalmayı içeren yaşam tarzı değişikliklerine odaklanılmalıdır. İlaç gerekliyse fibratlar ve omega-3 yağ asitleri öncelikli olarak tercih edilir. Statin tedavisine eklenen omega-3-yag asidi

ikosapent etil (EPA; Vascepa) ile yapılan çalışmalar, kardiyovasküler olay riskinin azaldığını göstermiştir. "The National Lipid Association", klinik ASKVH'si olan ≥ 45 yaş hastalar veya ilaç kullanmayı gerektiren DM'si ile ≥ 1 ek risk faktörü olan ≥ 50 yaş hastalarda, yüksek yoğunluklu veya maksimum tolere edilen statin tedavisi ile ($\pm$ ezetimib) açlık trigliserid düzeyleri 135 ila 499 mg/dL olanlarda ASKVH riskinin azaltılması için ikosapent etil tedavisini önermektedir [140]. Fenofibratın ayrıca mikrovasküler hastalık riskini ve/veya ilerlemesini azalttığı gösterildiğinden, diyabetli bazı hastalarda ideal bir tedavi seçeneği olabilir [141].

Çok yüksek trigliserid düzeyleri ($> 500-1000$ mg/dl) olan hastalar pankreatit riski altındadır ve bu nedenle yaşam tarzı ve trigliserid düşürücü ilaç tedavisine erken başlanmalıdır. Tedavide az yağlı bir diyet ve glisemik kontrol çok önemlidir. Trigliserid düzeylerini yükselten ikincil bozuklukları tedavi etmek ve mümkün olduğunda trigliserid düzeylerini artıran ilaçları durdurmak esastır. Bu girişimlere rağmen trigliserid seviyeleri 500mg/dl'nin üzerinde kalırsa fenofibrat veya omega-3-yag asitlerinin başlanması endikedir [99].

Düşük HDL kolesterol düzeylerini kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendiren güçlü epidemiyolojik veriler olmakla birlikte HDL kolesterol düzeyindeki artışın kardiyovasküler hastalığı azalttığını gösteren hiçbir klinik çalışma yoktur. Bu nedenle HDL kolesterol düzeylerini yükseltmek için niasin gibi ilaçların kullanılması önerilmemektedir [99].

III. AMAÇ

Bu kesitsel çalışmada Tip 1 DM tanılı hastalarda dislipidemi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ilişkisinin incelenmesi ve diyabet komplikasyonlarının erken tanısında fayda sağlayabilecek yöntemlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

A. Hasta Seçimi ve Klinik Değerlendirme

Çalışma 15 Ocak 2022 ve 15 Haziran 2022 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Diyabet Polikliniği takibinde olan Tip 1 DM tanılı hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar tip 1 diyabet tanısı ile kliniğimizde düzenli olarak takip edilmekte olup, bu çalışmanın verileri diyabete bağlı komplikasyonların taranması amacıyla poliklinik başvurusu sırasında toplanmıştır. On sekiz yaş ve üzerindeki, araştırmaya katılmayı kabul eden, ötiroid durumdaki tip 1 DM tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Diyabet dışı nedene bağlı kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, renal arter stenozu, obstrüktif üropati, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, malignite tanısı olanlar, renal nakilli, gebe, kronik steroid kullanımı olan ve mevcut durumda aşkar hipotiroidi veya hipertiroidisi olanlar araştırmaya dahil edilmemiştir.

Hastalara araştırma hakkında bilgi verilip bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Her hasta için yaş, cinsiyet, memleket, medeni hal, eğitim durumu, meslek ile ilgili bilgileri hasta takip formuna kaydedilmiştir. Sigara ve alkol kullanımı ve uyku alışkanlığı sorgulanmıştır. Tanı yaşı, diyabet süresi, kullandığı insülin çeşitleri ve dozları, kullandığı diğer ilaçlar, özgeçmişi, doğum kilosu, aile öyküsü, eşlik eden otoimmün hastalık varlığı ve diğer tanılar eş zamanlı olarak hastanın poliklinik takip dosyası üzerinden de teyit edilerek sorgulanmış ve kaydedilmiştir.

Hastaların fiziksel aktivite düzeyini değerlendirmek için IPAQ-kısa form fiziksel aktivite anketi yapılmış ve toplam skor met-dk/hafta olarak hesaplanmıştır. Hastalardan toplam skoru <600 met-dk/hafta olanlar aktif olmayan, 600-3000 met-dk/hafta olanlar düşük aktivite düzeyine sahip, >3000 met-dk/hafta olanlar yeterli düzeyde aktiviteye sahip olarak kaydedilmiştir. Nöropati açısından değerlendirmek için DN4 anketi yapılmıştır. DN4 anketi, 10 maddeden oluşmakta olup ilk yedi madde hastaların ağrıya ilişkin öznel yakınmaları ve duyuşal değişikliklerle, son üç madde ise klinik bulgularla ilişkilendirilmiştir. DN4 skoru ≥ 4 olan hastalar nöropatisi var olarak kabul edilmiştir. (DN4 anketi Türkiye'de Ünal Çevik tarafından valide edilmiştir [142].)

Hastaların son 3 ay içinde 8 saat açlık sonrası vermiş olduğu tetkiklerden HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, kreatinin, GFR(CKD-EPI), crp düzeyleri ve spot idrarda mikroalbumin ve kreatinin oranı değerlendirmeye alınmıştır. Tam idrar tetkikinde idrar sedimenti hücreden zengin olanlarda, spot idrarda mikroalbuminüri ölçümü etkilenebileceğinden idrar tekiki normale döndüğünde tekrar spot idrarda mikroalbuminüri bakılmış ve bu değer dikkate alınmıştır. Hastanın tetkikleri verdiği sırada eş zamanlı alınmış olan tiroid fonksiyon testleri, ötiroid durumdaki hastaları seçmek amacıyla kontrol edilmiştir. Araştırma kapsamında değerlendirilen biyokimyasal testlerin tamamı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmış olan tetkiklerdir. Laboratuvarda HbA1c; türbidometri yoluyla "Beckman Coulter" cihazında, lipid parametreleri "Roche marka COBAS 8000/702 cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır.

Hastaların boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri yapılmış ve beden kitle indeksi (BKİ) ve bel kalça oranı (BKO) hesaplanmıştır. Tansiyon ölçümü Omron-M2 tansiyon aleti ile yapılmıştır. Diyabetik nöropatiyi değerlendirmek için 5.07/10 g Semmes-Weinstein monofilaman testi uygulanmış ve 128 Hz diyapazon testi ile titreşim duyusu değerlendirilmiştir. Hastalar poliklinik değerlendirmeleri ve muayeneleri bittikten sonra doppler USG ile RRI ve CİMT ölçümü için radyoloji anabilim dalına ve DRP açısından değerlendirilmek üzere göz hastalıkları anabilim dalına yönlendirilmiştir.

Toplam 106 tip 1 DM tanılı hasta değerlendirilmiştir. Bir hasta renal USG sırasında at nalı böbrek saptanması nedeniyle anatomik farklılığa sekonder RRI'nın etkilenme olasılığı hesaba katılarak nefropati açısından değerlendirmeye alınmamıştır. Beş hasta USG ile değerlendirme için radyoloji bölümüne başvurmamıştır. On iki hasta da göz muayenesi için göz hastalıkları birimine başvurmamıştır. Göz Hastalıkları anabilim dalında toplam 94 hasta değerlendirilmiştir. Bir hasta

proliferatif DRP'si olduğu için, iki hastada da sol gözde maküla kalınlığı ölçümleri güvenilir olmadığından analize dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmanın amacına yönelik kapsamlı klinik, radyolojik ve oftalmolojik değerlendirme yapılmıştır. Yapılan tüm işlemler ücretsiz olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütülmüştür. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

B. Ultrason İle Renal Rezistif İndeks ve Karotis İntima Media Kalınlık Ölçümü

Ultrason değerlendirmesinden önce her hastanın 5 dakika dinlenmesine izin verildi. Prosedür, 14 MHz doğrusal dizi ve 5 MHz konveks dizi problemleri (Canon Aplio 500 Platinum; Japonya) kullanılarak loş bir odada gerçekleştirildi. Ultrason değerlendirmesi, lineer bir prob aracılığıyla hem sağ hem de sol tarafta ortak karotid arter (CCA)'in çatıllanmasından önce 2 cm'lik segment içindeki üç konumda distal ortak karotid arter boyunca ortalama IMT ölçümünü içeriyordu. Prob, IMT ölçümünün tamamlanmasından sonra dışbükey olana değiştirildi. Her iki böbreğin üst pol, orta zon ve alt poldeki kraniyokaudal uzunluk, parankim kalınlığı ve RRI değerleri kaydedildi. RRI değerleri interlobar arterler aracılığıyla ölçüldü ve daha sonra her iki böbreğin her bölgesi için rezistif indeksin genel bir ölçüsünü elde etmek için ortalaması alınan üç ölçüm yapıldı.

C. Oftalmolojik Değerlendirme

Bu çalışmada retinopatisi olmayan ve non-proliferatif DRP'si olan tip 1 DM hastaları prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; diğer retina hastalıkları, glökom veya üveit tanıları, lazer fotokoagülasyon, intravitreal enjeksiyon veya vitreoretinal cerrahi öyküsü olması olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan tüm hastalara her iki göze en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik ön segment muayenesi, göz içi basınçları ölçümü ve fundoskopi muayeneleri yapıldı. Fundoskopi muayenesi öncesi tüm hastalara %1 tropikamid ve %2.5 fenilefrin göz damlası uygulanarak pupilla dilatasyonu sağlandı.

Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OCT) taramaları Heidelberg Spectralis OCT (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı ile yapıldı. SD-OCT ile santral maküla kalınlığı ölçüldü. Tüm görüntüleme seanslarını aynı operatör gerçekleştirdi. Görüntüleri yetersiz sinyal gücüne sahip denekler çalışma dışı bırakıldı.

OCT-A görüntülemesi için Triton SS-OCT (DRI-Triton®, Topcon Corporation, Tokyo, Japan) cihazı kullanıldı. Hastalarda pupilla dilatasyonu sonrası merkezi foveada olan 6x6 mm anjiyo retina görüntüleri elde edildi. Cihaz tarafından uygulanan otomatik segmentasyon ile SCP ve DCP belirlendi. SCP internal limitan membranın 2.6 µm altından başlayıp, iç pleksiform tabakasının 15.6 µm altına

kadar olan alanı kapsamaktadır. DCP ise; iç pleksiform tabakanın 15.6 µm altı ile 70.2 µm altı arasındaki bölgeyi kapsamaktadır. SCP ve DCP'deki ortalama VD ölçüldü. VD, seçili bölgedeki kan akımı olan damarların içerdiği alanın yüzdesi olarak hesaplandı. Tüm görüntülemeler aynı kişi tarafından yapıldı ve kalitesi düşük olan (kalite skoru < 40) , damar paterni süreklilik göstermeyen, bulanıklık olan ve retina segmentasyonunun doğru şekilde uygulanamadığı görüntüler çalışma dışı bırakıldı.

D. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Değişkenlerin dağılımı göz önünde bulundurularak ölçümler arası korelasyon Spearman's Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi. Sonuçlarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

V. BULGULAR

Çalışmamıza 67'si kadın (%63,2), 39'u erkek (%36,8) toplam 106 Tip 1 DM tanılı hasta dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalaması $32,92 \pm 12,51$ (Dağılım aralığı: 18-71 yaş) yıl olan örneklem grubumuzda; erkek ($32,44 \pm 13,05$) ve kadın ($33,21 \pm 12,27$) hastalar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,757$). Olguların sosyo-demografik özellikleri değerlendirildiğinde; hastaların %44,3'ünün ($n = 47$) evli, %1,9'unun ($n = 2$) boşanmış ve %53,8'sinin ($n = 57$) bekar olduğu belirlenmiştir. Ayrıca katılımcıların %98,1'inin ($n = 104$) okur yazar olduğu, %1,9'unun ($n = 2$) ise herhangi bir eğitim almadığı belirlenmiştir. Ortalama tanı aldığı yaşın $17,03 \pm 10,40$ ve diyabet süresinin $15,91 \pm 9,59$ yıl olarak belirlendiği örneklem grubumuzda; %23,6 ($n = 25$) sigara ve %14,1 ($n = 15$) alkol kullanım oranı (düzenli kullananlar ve sosyal içiciler) saptanmıştır. Ayrıca ortalama uyku süresinin $7,83 \pm 1,47$ saat olarak belirlendiği örneklem grubumuzda, uykudan 2 kez ve üzeri uyanma oranı %31,1 ($n = 33$) olarak saptanmıştır. Olgularda toplam %67,0 oranıyla ($n = 71$) komorbidite gözlenirken; %41,5 oranıyla ($n = 44$) ek otoimmün hastalık varlığı rapor edilmiştir. En sık eşlik eden komorbidite %26,4 ($n = 28$) oran ile hipotiroidi (çoğu levotiroksin tedavisi ile takip edilen tamamı ötirod durumda olan hastalar) olarak belirlenmiştir; bunu % 11,3 ($n = 12$) oranı ile hipertansiyon ve % 4,7 ($n = 5$) ile kardiyovasküler hastalık izlemiştir. Bununla beraber birer olguda (%0,9) diyabetik ayak ve inme öyküsü bildirilmiştir (Tablo 13).

Olgularda ortalama günlük total insülin dozu 0.73 ± 0.26 IU/kg olarak belirlenmiştir. (96 hasta bazal-bolüs insülin tedavisi almakta iken, 10 hasta insülin pompası kullanmaktaydı.) Hastalar oral antidiyabetik tedavi olarak %9,4 (n=10) oranıyla metformin kullanırken; hiperkolesterolemi tedavisi için %18,9 oranında (n=20) statin türevleri kullanmaktaydı. Benzer şekilde hipertansiyon tedavisi için %22,6 oranında (n=24) hastada antihipertansif kullanımı vardı. Antihipertansif tedavi alan 24 hastanın 21'i ACE-i veya ARB kullanmakta olup bu tedavi 7 hastaya hipertansiyon için, 14 hastaya ise albüminüri olması dolayısıyla başlanmıştı. Ek olarak %0,9 oranında (n=1) fibrat türevi, %23,6 oranında (n=25) tiroid hormon replasman tedavisi, %3,8 oranında (n=4) alfa lipoik asit, %5,7 oranında (n=6) GABA türevi ve %7,5 oranında (n=8) ASA kullanımı vardı.

Tablo 13. Olgularda genel karakteristikler ve risk faktörleri

Klinik Değişken	Ortalama $\pm$ SS	% (n)
• Ortalama DM tanı yaşı	17,03 $\pm$ 10,40	-
• Ortalama hastalık süresi (yıl)	15,91 $\pm$ 9,59	-
• Retinopati	-	%20,8 (22)
• Albüminüri	-	%12,3 (13)
• Nefropati	-	%21,7 (23)
• Nöropati	-	%17,0 (18)
➤ Risk Faktörleri		
▪ Sigara	-	%23,6 (25)
▪ Alkol	-	%14,1 (15)
▪ Ailede T1DM hikayesi	-	%22,6 (24)
▪ Ailede T2DM hikayesi	-	%61,3 (65)
➤ Komorbidite		
○ Hipertansiyon	-	%67,0 (71)
○ Kardiyovasküler hastalık	-	%11,3 (12)
○ Diyabetik ayak	-	%4,7 (5)
○ İnme öyküsü	-	%0,9 (1)
○ Ek otoimmün hastalık	-	%0,9 (1)
○ Hipotiroidi (güncel durum:ötiroid)	-	%41,5 (44)
➤ Laboratuvar		
▪ HbA1c (%)	9,14 $\pm$ 1,72	-
▪ Total kolesterol (mg/dl)	186,49 $\pm$ 41,37	-
▪ LDL kolesterol (mg/dl)	108,89 $\pm$ 32,24	-
▪ HDL kolesterol (mg/dl)	56,88 $\pm$ 14,93	-
▪ Trigliserid (mg/dl)	109,46 $\pm$ 90,79	-
▪ Non-HDL kolesterol (mg/dl)	129,34 $\pm$ 40,89	-
▪ Kreatinin (mg/dl)	0,72 $\pm$ 0,16	-
▪ GFR (CKD-EPI)	115,34 $\pm$ 16,72	-
▪ CRP (mg/L)	2,61 $\pm$ 3,75	-
▪ Spot İdrar MAU/Kreatinin (mg/g)	62,21 $\pm$ 374,16	-
▪ Anti TPO pozitifliği (IU/ml)	-	%31,1 (33)
▪ Anti-TG pozitifliği (IU/ml)	-	%15,1 (16)

Olgularda ortalama doğum kilosu $3290,75 \pm 761,17$ gr (Dağılım aralığı: 1750-5500) olarak rapor edilmiştir. Olguların aile öyküsü değerlendirildiğinde ise; %61,3 oranında (n=65) en sık Tip 2 DM saptanmış ve bunu sırasıyla; %40,6 oranıyla (n=43) kardiyovasküler hastalıklar, %37,7 ile (n=40) dislipidemi, %22,6 (n=24) Tip 1 DM, %13,2 (n=14) hipertansiyon ve %13,2 oranıyla (n=14) serebrovasküler hastalıklar takip etmiştir.

Çalışmamızda başvuru sırasında hastalarımızın laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; tüm hastalarda ortalama HbA1c % $9,14 \pm 1,72$, total kolesterol $186,49 \pm 41,37$ mg/dl, LDL kolesterol $108,89 \pm 32,24$ mg/dl, HDL kolesterol $56,88 \pm 14,93$ mg/dl, non-HDL kolesterol $129,34 \pm 40,89$ mg/dl, trigliserid $109,46 \pm 90,79$ mg/dl, kreatinin $0,72 \pm 0,16$ mg/dl, GFR (CKD-EPI) $115,34 \pm 16,72$ ml/dk/1.73 m², CRP $2,61 \pm 3,75$ mg/L ve spot idrar mau/kreatinin $62,21 \pm 374,16$ mg/g değerleri elde edilmiştir. Bunlara ek olarak olguların %31,1'inde (n=33) anti-TPO ve %15,1'inde (n=16) anti-TG pozitifliği saptanmıştır (Tablo 13).

Olguların %17'sinde (n=18) nöropati mevcut olup; hastaların %4,7'sinde (n=5) monofilaman testi pozitif, %8,5'inde (n=9) 128 Hertz diyapozon testi pozitif olarak belirlenmiş ayrıca tüm olgularda ortalama DN4 nöropatik ağrı anketi puanı $1,35 \pm 1,95$ olarak hesaplanmıştır (14 hasta, %13,2 ≥ 4 puan). Bununla beraber olguların %12,3'ünde (n=13) albüminüri, %20,8'inde (n=22) DRP ve %21,7'sinde (n=23) nefropati olduğu belirlenmiştir (Tablo 13). DRP'si olan hastaların 18'inde hafif şiddette nonproliferatif DRP, 3'ünde orta şiddette nonproliferatif DRP, 1'inde ise proliferatif DRP saptandı. (Proliferatif DRP saptanan 1 hasta analizlere dahil edilmedi.)

Örneklem grubumuzda antropometrik bulgular değerlendirildiğinde; ortalama boy ölçümü tüm olgularda $166,79 \pm 9,48$ cm, kadınlarda $160,68 \pm 5,21$ cm, erkeklerde $177,28 \pm 4,78$ cm idi. Ortalama kilo ölçümü tüm olgularda $67,25 \pm 11,84$ kg olup, kadınlarda $62,93 \pm 10,70$ kg, erkeklerde $74,67 \pm 9,96$ kg olarak belirlendi. Ortalama BKİ değeri tüm olgularda $24,14 \pm 3,67$ kg/m², kadınlarda $24,38 \pm 4,06$ kg/m², erkeklerde $23,73 \pm 2,90$ kg/m² olarak bulundu. Ortalama bel çevresi tüm olgularda $80,71 \pm 11,35$ cm, kadınlarda $79,19 \pm 12,78$ cm, erkeklerde $83,33 \pm 7,83$ cm; ortalama kalça çevresi tüm olgularda $98,91 \pm 7,85$ cm, kadınlarda $98,74 \pm 9,02$ cm, erkeklerde $99,20 \pm 5,37$ cm olarak belirlendi. Ortalama BKO ise tüm olgularda $0,81 \pm 0,07$, kadınlarda $0,79 \pm 0,07$, erkeklerde $0,83 \pm 0,04$ olarak hesaplandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalarda antropometrik bulguların karşılaştırması

	Total (Ort±SS)	Kadın (Ort±SS)	Erkek (Ort±SS)	p-değeri
Boy (cm)	166,79±9,48	160,68±5,21	177,28±4,78	0,000*
Kilo (kg)	67,25±11,84	62,93±10,70	74,67±9,96	0,000*
BKİ (kg/m²)	24,14±3,67	24,38±4,06	23,73±2,90	0,385
Bel Çevresi (cm)	80,71±11,35	79,19±12,78	83,33±7,83	0,070
Kalça Çevresi (cm)	98,91±7,85	98,74±9,02	99,20±5,37	0,773
Bel Kalça Oranı	0,81±0,07	0,79±0,07	0,83±0,04	0,002*

Tablo 15. Tüm olgularda sağ ve sol gözde ortalama maküler kalınlık ve bölgelere göre ortalama retinal damar yoğunlukları

Maküla Kalınlığı	Ortalama	Standart Sapma
Maküla kalınlığı - OD (µm)	260,66	22,15
Maküla kalınlığı - OS (µm)	260,43	21,86
Vasküler Dansite (VD)	Ortalama	Standart Sapma
Yüzeyel pleksus D-Fovea (%)	18,44	4,47
Yüzeyel pleksus D-Temporal (%)	43,19	2,51
Yüzeyel pleksus D-Inferior (%)	43,80	3,17
Yüzeyel pleksus D-Nazal (%)	42,45	2,47
Yüzeyel pleksus D-Superior (%)	44,72	2,69
Yüzeyel pleksus S-Fovea (%)	18,51	4,64
Yüzeyel pleksus S-Temporal (%)	43,43	2,60
Yüzeyel pleksus S-Inferior (%)	44,65	2,97
Yüzeyel pleksus S-Nazal (%)	42,64	2,79
Yüzeyel pleksus S-Superior (%)	44,91	2,40
Derin pleksus D-Fovea (%)	17,96	4,46
Derin pleksus D-Temporal (%)	45,00	2,44
Derin pleksus D-Inferior (%)	48,44	3,32
Derin pleksus D-Nazal (%)	45,93	2,74
Derin pleksus D-Superior (%)	48,63	2,82

Derin pleksus S-Fovea (%)	17,71	4,83
Derin pleksus S-Temporal (%)	44,84	2,68
Derin pleksus S-Inferior (%)	48,44	3,48
Derin pleksus S-Nazal (%)	45,9	5,18
Derin pleksus S-Superior (%)	48,99	2,73

Tablo 16. Tüm olgularda ortalama sağ ve sol RRI ile sağ ve sol CIMT değerleri

	Ortalama	Standart Sapma
L-RRI	0,58	0,05
R-RRI	0,58	0,05
L-CIMT (mm)	0,51	0,17
R-CIMT (mm)	0,51	0,17

Olgularda ortalama maküla kalınlığı sağ gözde $260,66 \pm 22,15 \mu\text{m}$, sol gözde ise $260,43 \pm 21,86 \mu\text{m}$ olarak belirlendi. Her iki göz için yüzeysel ve derin pleksuslarda fovea, temporal, inferior, nazal, süperiorda alınan ortalama vasküler dansite ölçümleri $\pm$ SD Tablo 15'te yer almaktadır. Ortalama sağ ve sol RRI $0,58 \pm 0,05$ olarak, ortalama sağ ve sol CIMT değeri ise $0,51 \pm 0,17 \text{ mm}$ olarak belirlenmiştir (Tablo 16).

Hastalar LDL kolesterol düzeylerine göre değerlendirildiğinde; yüksek LDL kolesterol seviyeleri ($\text{LDL} \geq 130 \text{ mg/dL}$) gözlenen olguların ailesinde, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek oranlarda dislipidemi öyküsü olduğu belirlenmiştir ($p=0,028$). Bununla beraber sağ göz ortalama derin kapiller pleksustaki damar yoğunluğunun yüksek LDL kolesterol seviyeleri ($\text{LDL} \geq 130 \text{ mg/dL}$) gözlenen olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır ($p=0,036$, Tablo 17 / Şekil 1).

Tablo 17. Olgularda LDL kolesterol düzeylerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Klinik Değişken	LDL <100 mg/dL (n=45, %42,5)	LDL 100 -130 mg/dL (n=42, %39,6)	LDL $\geq 130 \text{ mg/dL}$ (n=19, %17,9)	p-değeri
Kadın Erkek	32 (%71,1) 13 (%28,9)	25 (%59,5) 17 (%40,5)	10 (%52,6) 9 (%47,4)	0,306
Yaş (yıl)	$32,49 \pm 15,08$	$33,60 \pm 11,18$	$32,47 \pm 8,40$	0,381
Tam Yaşı (yıl)	$16,29 \pm 10,77$	$17,60 \pm 10,00$	$17,53 \pm 10,82$	0,658
Sigara kullanımı	7 (%15,6)	14 (%33,3)	4 (%21,1)	0,088
Alkol kullanımı	2 (%4,4)	1 (%2,4)	5 (%26,3)	0,061
Uyku süresi (saat)	$7,78 \pm 1,56$	$7,76 \pm 1,28$	$8,10 \pm 1,65$	0,653
Dişabet süresi (yıl)	$16,21 \pm 9,92$	$16,02 \pm 9,67$	$14,97 \pm 9,04$	0,932

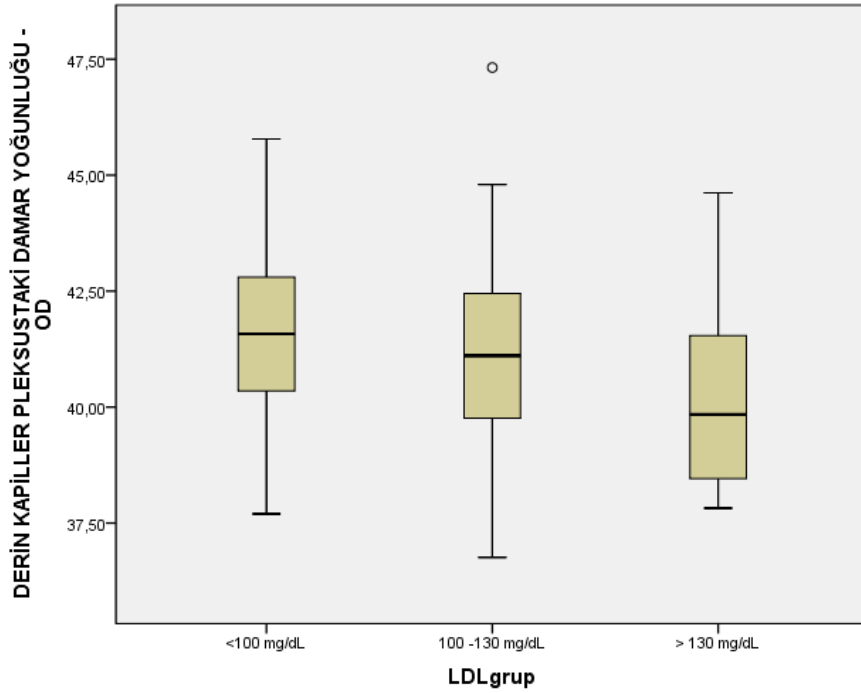
Kg başına düşen insülin miktarı (ünite/kg)	0,77±0,32	0,71±0,19	0,68±0,25	0,691
Kardiyak hastalık öyküsü	4 (%8,9)	1 (%2,4)	0 (%0,0)	0,146
Hipertansiyon	5 (%11,1)	4 (%9,5)	3 (%15,8)	0,784
Ailede dislipidemi öyküsü	11 (%24,4)	18 (%42,9)	11 (%57,9)	0,028*
BKİ (kg/m ²)	23,34±3,22	24,68±4,04	24,86±3,65	0,154
Bel çevresi (cm)	77,77±10,71	82,95±11,98	82,73±10,32	0,071
BKO	0,79±0,07	0,82±0,06	0,82±0,06	0,068
Dişabetik Nöropati	6 (%13,3)	9 (%21,4)	3 (%15,8)	0,597
Dişabetik Retinopati	14 (%35,9)	5 (%13,5)	3 (%17,6)	0,058
Nefropati	11 (%25,0)	5 (%12,8)	7 (%38,9)	0,083
GFR (CKD-EPI, ml/dk/1.73m ²)	116,02±16,03	116,76±15,06	110,58±21,37	0,541
Mikroalb/kreatinin oranı (mg/g)	14,94±15,34	18,56±56,00	272,35±871,21	0,115
HbA1c (%)	9,03±1,75	9,12±1,74	9,44±1,65	0,315
Fiziksel Aktivite skoru (Met-dk/hafta)	3796,91±2835,47	4595,95±3449,05	3038,37±1547,68	0,335
L-RRİ	0,59±0,05	0,57±0,04	0,57±0,03	0,317
R-RRİ	0,59±0,05	0,58±0,05	0,55±0,03	0,116
Karotis İMT-L (mm)	0,54±0,20	0,50±0,17	0,48±0,09	0,817
Karotis İMT-R (mm)	0,53±0,19	0,51±0,18	0,46±0,10	0,515
Maküla kalınlığı - OD (µm)	260,00±22,50	261,78±19,58	259,82±27,28	0,910
Maküla kalınlığı - OS (µm)	258,08±20,67	262,67±20,57	261,12±27,45	0,660
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	38,54±1,98	38,84±2,16	37,79±1,67	0,215
**Yüzeyel D-Fovea (%)	18,49±4,41	19,06±4,58	17,01±4,29	0,298
**Yüzeyel D-Temporal (%)	43,23±2,30	43,54±2,85	42,33±2,13	0,262
**Yüzeyel D-Inferior (%)	43,80±3,19	44,07±2,99	43,23±3,62	0,673
**Yüzeyel D-Nazal (%)	42,53±2,12	42,57±2,90	41,99±2,34	0,705
**Yüzeyel D-Superior (%)	44,66±3,13	44,93±2,51	44,40±1,98	0,788
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	38,85±2,09	39,12±1,90	38,15±1,94	0,254
**Yüzeyel S-Fovea (%)	18,57±4,55	19,09±4,81	17,14±4,48	0,364
**Yüzeyel S-Temporal (%)	43,51±2,75	43,50±2,54	43,11±2,48	0,856
**Yüzeyel S-Inferior (%)	44,55±3,21	44,98±3,03	44,16±2,26	0,626
**Yüzeyel S-Nazal (%)	42,66±2,53	42,86±3,15	42,13±2,61	0,678
**Yüzeyel S-Superior (%)	44,96±2,12	45,20±2,47	44,20±2,83	0,366
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	41,62±2,04	41,27±2,14	40,07±1,81	0,036*
**Derin D-Fovea (%)	18,64±5,02	17,71±4,16	16,94±3,57	0,0388
**Derin D-Temporal (%)	45,20±2,10	45,41±2,58	43,70±2,56	0,047*

**Derin D-Inferior (%)	48,74±3,46	48,57±3,27	47,48±3,12	0,412
**Derin D-Nazal (%)	46,41±2,49	46,20±2,84	44,27±2,59	0,019*
**Derin D-Superior (%)	49,09±3,07	48,46±2,83	47,94±2,05	0,340
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	41,51±1,80	41,23±2,41	40,32±1,52	0,136
**Derin S-Fovea (%)	18,11±4,92	17,86±4,90	16,50±4,55	0,509
**Derin S-Temporal (%)	45,12±2,79	45,14±2,89	43,54±1,36	0,085
**Derin S-Inferior (%)	48,68±3,78	48,59±3,57	47,56±2,47	0,520
**Derin S-Nazal (%)	46,60±2,76	45,29±7,53	45,74±2,91	0,545
**Derin S-Superior (%)	49,03±2,56	49,28±3,08	48,29±2,31	0,473
Statin kullanımı	8 (%17,8)	8 (%19,0)	4 (%21,1)	0,954
Fibrat kullanımı	1 (%2,2)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,422
Metformin kullanımı	3 (%6,7)	6 (%14,3)	1 (%5,3)	0,384
Antihipertansif ilaç kullanımı	12 (%26,7)	7 (%16,7)	5 (%26,3)	0,492
ASA kullanımı	6 (%13,3)	1 (%2,4)	1 (%5,3)	0,129

*= p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı.

** Kapiller pleksuslarda ölçüm yapılan bölgeler

ASA: Asetilsalisilik asit



Şekil 1. Sağ göz ortalama derin kapiller pleksustaki damar yoğunluğunun LDL kolesterol gruplarına göre dağılımı

Çalışmamızda erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış oranlarda yüksek trigliserid seviyeleri (Trigliserid ≥ 150 mg/dL) saptanmıştır ($p=0,009$) (Şekil 2). Bunlara ek olarak yüksek trigliserid seviyeleri (Trigliserid ≥ 150 mg/dL) saptanan olgularda yine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış oranlarda sigara, alkol kullanımı ve komorbid hipertansiyon hastalığı belirlenmiştir (sırasıyla p değerleri= 0.016, 0.001 ve 0.038). Ayrıca yüksek trigliserid seviyeleri (Trigliserid ≥ 150 mg/dL) gözlenen olgularda ortalama BKO değeri ve HbA1c seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı saptanmıştır (sırasıyla p değerleri 0.013 ve 0.020) (Tablo 18 / Şekil 3). Bununla beraber sağ göz ortalama derin kapiller pleksustaki damar yoğunluğunun yüksek trigliserid seviyeleri (Trigliserid ≥ 150 mg/dL) gözlenen olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır ($p=0,030$ / Tablo 18).

Tablo 18. Olgularda trigliserid düzeylerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Klinik Değişken	Trigliserid <150 mg/dL (n=87, %82,1)	Trigliserid ≥ 150 mg/dL (n=19, %17,9)	p-değeri
Kadın Erkek	60 (%69,0) 27 (%31,0)	7 (%36,8) 12 (%63,2)	0,009*
Yaş (yıl)	32,71 $\pm$ 12,87	33,89 $\pm$ 10,94	0,466
Tanı Yaş (yıl)	16,67 $\pm$ 10,31	18,68 $\pm$ 10,91	0,466
Sigara kullanımı	16 (%18,4)	9 (%47,4)	0,016*
Alkol kullanımı	2 (%2,3)	6 (%31,6)	0,001*
Uyku süresi (saat)	7,76 $\pm$ 1,48	8,15 $\pm$ 1,42	0,251
Diyabet süresi (yıl)	16,06 $\pm$ 9,59	15,24 $\pm$ 9,82	0,659
Kg başına düşen insülin miktarı (ünite/kg)	0,73 $\pm$ 0,28	0,77 $\pm$ 0,20	0,159
Kardiyak hastalık öyküsü	4 (%4,6)	1 (%5,3)	0,901
Hipertansiyon	7 (%8,0)	5 (%26,3)	0,038*
Ailede dislipidemi öyküsü	32 (%36,8)	8 (%42,1)	0,665
BKİ (kg/m ²)	24,14 $\pm$ 3,93	24,13 $\pm$ 2,22	0,986
Bel çevresi (cm)	79,88 $\pm$ 11,86	84,52 $\pm$ 7,79	0,107
BKO	0,80 $\pm$ 0,06	0,84 $\pm$ 0,06	0,013*
Diyabetik Nöropati	13 (%14,9)	5 (%26,3)	0,309
Diyabetik Retinopati	16 (%20,8)	6 (%37,5)	0,196
Nefropati	17 (%20,2)	6 (%35,3)	0,208
GFR (CKD-EPI, ml/dk/1.73 m ²)	115,59 $\pm$ 15,06	114,21 $\pm$ 23,36	0,879

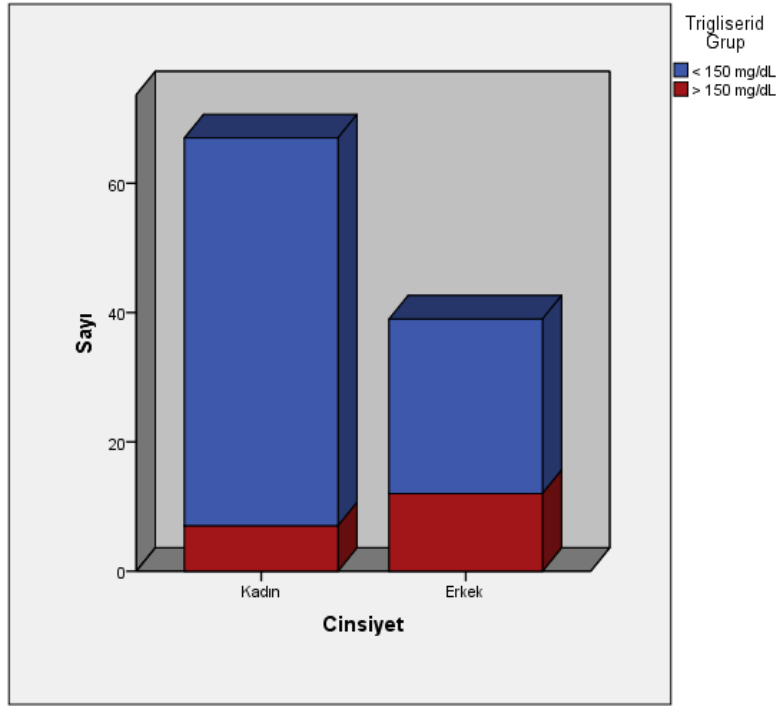
Mikroalb/kreatinin oranı (mg/g)	18,20±40,69	279,71±897,76	0,996
HbA1c (%)	9,00±1,71	9,78±1,63	0,020*
Fiziksel Aktivite skoru (Met-dk/hafta)	4191,34±3050,63	2998,58±2313,71	0,076
L-RRI	0,58±0,05	0,57±0,04	0,261
R-RRI	0,58±0,05	0,57±0,04	0,564
Karotis IMT-L (mm)	0,51±0,17	0,52±0,17	0,837
Karotis IMT-R (mm)	0,51±0,17	0,52±0,19	0,982
Maküla kalınlığı - OD (µm)	258,92±21,66	269,00±23,32	0,108
Maküla kalınlığı - OS (µm)	258,58±21,46	269,25±22,29	0,076
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	38,69±2,11	37,72±1,30	0,083
**Yüzeyel D-Fovea (%)	18,53±4,72	18,02±3,10	0,683
**Yüzeyel D-Temporal (%)	43,43±2,56	42,04±1,99	0,044*
**Yüzeyel D-Inferior (%)	43,95±2,95	43,11±4,13	0,345
**Yüzeyel D-Nazal (%)	42,65±2,53	41,46±1,95	0,079
**Yüzeyel D-Superior (%)	44,88±2,84	43,98±1,69	0,227
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	38,94±2,05	38,31±1,69	0,260
**Yüzeyel S-Fovea (%)	18,51±4,79	18,51±4,00	0,995
**Yüzeyel S-Temporal (%)	43,52±2,65	42,99±2,35	0,461
**Yüzeyel S-Inferior (%)	44,83±3,09	43,75±2,19	0,187
**Yüzeyel S-Nazal (%)	42,87±2,80	41,54±2,51	0,082
**Yüzeyel S-Superior (%)	44,95±2,42	44,76±2,41	0,786
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	41,41±2,13	40,16±1,58	0,030*
**Derin D-Fovea (%)	18,12±4,68	17,25±3,22	0,482
**Derin D-Temporal (%)	45,25±2,32	43,83±2,72	0,033*
**Derin D-Inferior (%)	48,65±3,32	47,44±3,24	0,187
**Derin D-Nazal (%)	46,22±2,66	44,58±2,79	0,030*
**Derin D-Superior (%)	48,83±2,90	47,73±2,23	0,316
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	41,31±2,11	40,56±1,63	0,186
**Derin S-Fovea (%)	17,83±5,13	17,17±3,05	0,625
**Derin S-Temporal (%)	45,03±2,80	43,91±1,79	0,128
**Derin S-Inferior (%)	48,65±3,56	47,44±2,98	0,210

**Derin S-Nazal (%)	45,93±5,55	45,93±3,01	0,997
**Derin S-Superior (%)	49,12±2,72	48,36±2,78	0,982
Statin kullanımı	17 (%19,5)	3 (%15,8)	0,705
Fibrat kullanımı	1 (%1,1)	0 (%0,0)	0,821
Metformin kullanımı	10 (%11,5)	0 (%0,0)	0,203
Antihipertansif ilaç kullanımı	19 (%21,8)	5 (%26,3)	0,763
ASA kullanımı	8 (%9,2)	0 (%0,0)	0,346

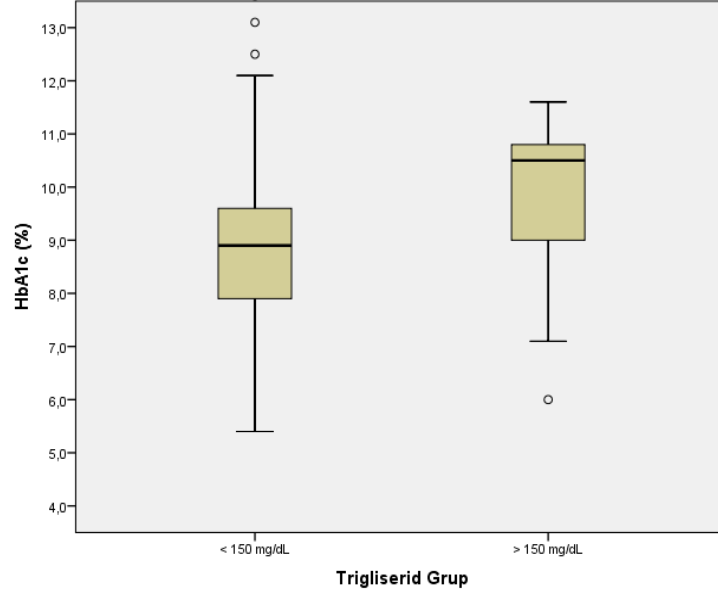
*= p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı.

** Kapiller pleksuslarda ölçüm yapılan bölgeler

ASA: Asetilsalisilik asit



Şekil 2. Trigliserid gruplarının cinsiyete göre dağılımı



Şekil 3. Ortalama HbA1c seviyelerinin trigliserid grupları arası karşılaştırılması

Çalışmamızda yüksek HbA1c seviyeleri ($\geq 9,0$ %) gözlenen olgularda ortalama tanı yaşı, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı saptanmıştır (sırasıyla p değerleri 0.013, 0.031 ve 0.002) (Tablo 19).

Tablo 19. Olgularda HbA1c düzeylerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Klinik Değişken	HbA1c < 7,5 % (n=17, %16,0)	HbA1c 7,5 - 9,0 % (n=33, %31,1)	HbA1c $\geq 9,0$ % (n=56, %52,8)	p-değeri
Kadın	7 (%41,2)	23(%69,7)	37 (%66,1)	0,114
Erkek	10 (%58,8)	10 (%30,3)	19 (%33,9)	
Yaş (yıl)	29,41 $\pm$ 7,92	30,91 $\pm$ 11,38	35,18 $\pm$ 13,92	0,257
Tam Yaşı (yıl)	12,76 $\pm$ 6,98	14,18 $\pm$ 9,06	20,00 $\pm$ 11,18	0,013*
Sigara kullanımı	3 (%17,6)	6 (%18,2)	16 (%28,6)	0,189
Alkol kullanımı	1 (%5,9)	1 (%3,0)	6 (%10,7)	0,289
Uyku süresi (saat)	7,70 $\pm$ 1,21	7,69 $\pm$ 1,51	7,96 $\pm$ 1,53	0,635
Diyabet süresi (yıl)	16,66 $\pm$ 10,11	16,75 $\pm$ 9,89	15,19 $\pm$ 9,37	0,712
Kg başına düşen insülin miktarı (ünite/kg)	0,69 $\pm$ 0,14	0,77 $\pm$ 0,26	0,73 $\pm$ 0,29	0,560
Kardiyak hastalık öyküsü	0 (%0,0)	2 (%6,1)	3 (%5,4)	0,477
Hipertansiyon	3 (%17,6)	2 (%6,1)	7 (%12,5)	0,419
Eşlik eden otoimmünite	6 (%35,3)	15 (%45,5)	23 (%41,1)	0,784
BKİ (kg/m ²)	24,46 $\pm$ 3,63	23,94 $\pm$ 3,48	24,16 $\pm$ 3,85	0,893
Bel çevresi (cm)	81,00 $\pm$ 10,64	79,27 $\pm$ 11,75	81,48 $\pm$ 11,44	0,675

BKO	0,81±0,06	0,80±0,08	0,81±0,06	0,497
Diyabetik Nöropati	1 (%5,9)	5 (%15,2)	12 (%21,4)	0,309
Diyabetik Retinopati	4 (%25,0)	3 (%11,5)	15 (%29,4)	0,216
Nefropati	3 (%17,6)	6 (%18,2)	14 (%27,5)	0,526
GFR (CKD-EPI, ml/dk/1.73 m ²)	116,65±10,85	117,33±12,77	113,77±19,98	0,880
Mikroalb/kreatinin oranı (mg/g)	12,16±13,53	12,55±17,15	111,03±524,25	0,602
LDL (mg/dl)	109,53±28,64	96,45±23,58	116,02±35,75	0,031*
HDL (mg/dl)	54,07±11,06	60,16±16,52	55,80±14,87	0,291
Trigliserid (mg/dl)	91,54±58,61	81,47±62,37	131,39±106,84	0,002*
DN4 skoru	1,24±1,85	1,06±1,69	1,55±2,12	0,458
Fiziksel Aktivite skoru (Met-dk/hafta)	3927,88±2443,01	4206,94±3657,15	3857,45±2672,49	0,850
L-RRİ	0,56±0,05	0,57±0,04	0,58±0,05	0,435
R-RRİ	0,56±0,04	0,57±0,04	0,58±0,05	0,559
Karotis IMT-L (mm)	0,50±0,13	0,49±0,15	0,54±0,19	0,439
Karotis IMT-R (mm)	0,50±0,15	0,47±0,12	0,53±0,20	0,368
Maküla kalınlığı - OD (µm)	261,38±27,30	256,42±21,11	262,59±21,06	0,496
Maküla kalınlığı - OS (µm)	264,25±25,40	253,56±21,71	262,61±20,42	0,178
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	38,81±2,61	38,36±1,59	38,50±2,03	0,784
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	39,15±2,56	39,01±1,82	38,64±1,90	0,586
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	41,72±2,59	41,27±1,78	40,99±2,08	0,475
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	41,65±1,93	41,34±1,52	40,95±2,29	0,451
Statin kullanımı	2 (%11,8)	6 (%18,2)	12 (%21,4)	0,667
Metformin kullanımı	0 (%0,0)	3 (%9,1)	7 (%12,53)	0,140
Antihipertansif ilaç kullanımı	3 (%17,6)	8 (%24,2)	13 (%23,2)	0,860
ASA kullanımı	0 (%0,0)	3 (%9,1)	5 (%8,9)	0,312

*= p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı.

ASA: Asetilsalisilik asit

Medeni hal çoklu çapraz tablo olduğu için yukarıdaki tabloya eklenememiştir ve ayrı bir tablo olarak sunulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlılık yoktur (p=0,872).

Tablo 20. Hastaların HbA1c düzeylerine göre medeni hal dağılımları

Medeni Hal	HbA1c			Toplam
	< 7.5 (n=17, %16)	7.5-9 (n=33, %31,1)	>9 (n=56, %52,8)	
Bekar	9 (%52,9)	19 (%57,6)	29 (%51,8)	57 (%53,8)
Evli	8 (%47,1)	13 (%39,4)	26 (%46,4)	47 (%44,3)
Boşanmış	0 (%0,0)	1 (%3,0)	1 (%1,8)	2 (%1,9)

Çalışmamızda düşük GFR seviyeleri ($< 125 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) gözlenen olgularda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış ortalama yaş, tanı yaşı, diyabet süresi, BMI, bel çevresi, BKO oranı, hipertansiyon oranı, her iki böbrek ortalama RRI ve karotis IMT değerleri saptanmış; yine bu grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmış ortalama kg başına insülin ihtiyacı, her iki göz ortalama derin ve yüzeysel pleksus damar yoğunluğu saptanmıştır (Tablo 21 / Şekil 4).

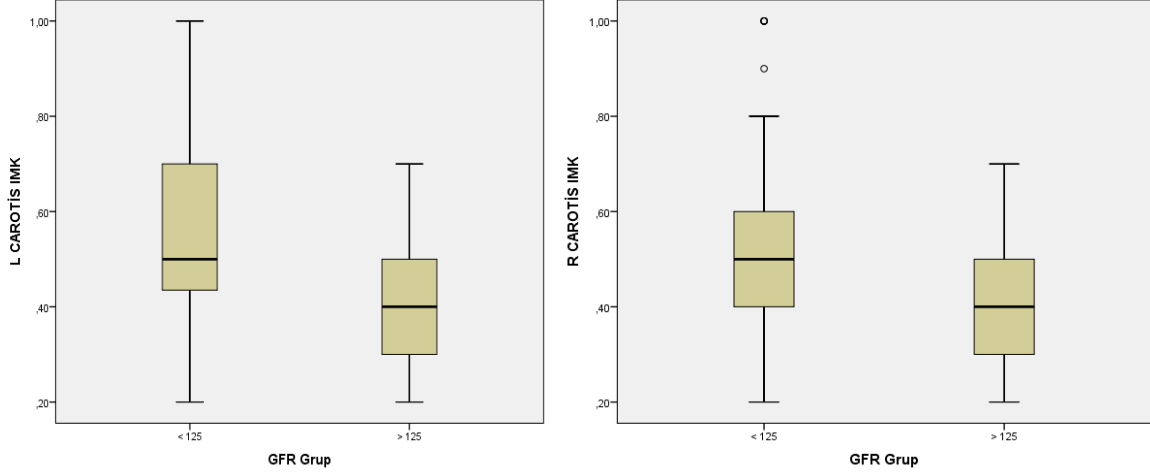
Tablo 21. Olgularda GFR düzeylerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Klinik Değişken	GFR < 125 (n=75, %70,8)	GFR ≥ 125 (n=31, %29,2)	p-değeri
Kadın Erkek	48 (%64,0) 27 (%36,0)	19 (%61,3) 12 (%38,7)	0,792
Yaş (yıl)	37,41 $\pm$ 12,12	22,06 $\pm$ 3,66	0,000*
Tanı Yaşı (yıl)	19,48 $\pm$ 10,58	11,10 $\pm$ 7,11	0,000*
Sigara kullanımı	20 (%26,7)	5 (%16,1)	0,429
Alkol kullanımı	7 (%9,3)	1 (%3,2)	0,502
Uyku süresi (saat)	7,81 $\pm$ 1,45	7,88 $\pm$ 1,54	0,478
Diyabet süresi (yıl)	17,93 $\pm$ 9,98	11,02 $\pm$ 6,41	0,002*
Kg başına düşen insülin miktarı (ünite/kg)	0,70 $\pm$ 0,25	0,82 $\pm$ 0,29	0,021*
Kardiyak hastalık öyküsü	5 (%6,7)	0 (%0,0)	0,318
Hipertansiyon	12 (%16,0)	0 (%0,0)	0,017*
Eşlik eden Otoimmünite	32 (%42,7)	12 (%38,7)	0,707

BKİ (kg/m²)	24,73±3,94	22,71±2,43	0,002*
Bel çevresi (cm)	82,37±12,54	76,71±6,28	0,003*
BKO	0,82±0,07	0,79±0,05	0,033*
Diyabetik Nöropati	15 (%20,0)	3 (%9,7)	0,198
Diyabetik Retinopati	15 (%23,1)	7 (%25,0)	0,841
Nefropati	16 (%22,5)	7 (%23,3)	0,930
Mikroalbümin/kreatinin oranı(mg/g)	69,90±435,73	44,03±154,89	0,429
LDL kolesterol (mg/dl)	110,17±30,74	105,77±35,96	0,266
HDL kolesterol (mg/dl)	57,12±15,73	56,28±13,00	0,649
Trigliserid (mg/dl)	98,56±60,91	135,82±136,69	0,593
DN4 skoru	1,47±2,10	1,06±1,50	0,695
Fiziksel Aktivite skoru (Met-dk/hafta)	4034,04±2881,49	3840,87±3181,48	0,440
L-RRI	0,59±0,05	0,55±0,03	0,000*
R-RRI	0,59±0,05	0,54±0,03	0,000*
Karotis IMT-L (mm)	0,56±0,17	0,40±0,10	0,000*
Karotis IMT-R (mm)	0,55±0,18	0,40±0,10	0,000*
Maküla kalınlığı - OD (µm)	260,53±23,88	260,96±17,64	0,986
Maküla kalınlığı - OS (µm)	259,91±23,51	261,70±17,62	0,722
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	38,21±2,04	39,26±1,78	0,022*
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	38,53±1,91	39,53±2,07	0,029*
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	40,90±2,15	41,89±1,82	0,039*
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	40,79±2,00	42,13±1,85	0,004*
Statin kullanımı	18 (%24,0)	2 (%6,5)	0,036*
Metformin kullanımı	8 (%10,7)	2 (%6,5)	0,720
Antihipertansif ilaç kullanımı	22 (%29,3)	2 (%6,5)	0,010*
ASA kullanımı	8 (%10,7)	0 (%0,0)	0,101

*= p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı.

ASA: Asetilsalisilik asit



Şekil 4. Ortalama L/R karotis IMT seviyelerinin GFR grupları arası karşılaştırılması

Çalışmamızda uzun diyabet süresine sahip (5-15 yıl ve/veya > 15 yıl) olgularda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış alkol kullanımı, hipertansiyon oranı, ortalama kg başına insülin ihtiyacı, her iki böbrek ortalama RRI ve karotis IMT değerleri saptanmış; yine bu grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmış ortalama GFR ve her iki göz ortalama yüzeyel pleksus damar yoğunluğu saptanmıştır (Tablo 22 / Şekil 5).

Tablo 22. Olgularda diyabet sürelerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Klinik Değişken	Diyabet süresi <5 Yıl (n=11, %10,4)	Diyabet süresi 5 - 15 Yıl (n=40, %37,7)	Diyabet süresi ≥15 Yıl (n=55, %51,9)	p-değeri
Kadın	7 (%63,6)	22(%55,0)	38 (%69,1)	0,372
Erkek	4 (%36,4)	18 (%45,0)	17 (%30,9)	
Yaş (yıl)	26,55±7,92	27,80±8,19	37,93±13,82	0,000*
Tam Yaşı (yıl)	25,18±7,41	17,93±9,02	14,75±11,042	0,002*
Sigara kullanımı	2 (%18,2)	13 (%32,5)	10 (%18,2)	0,943
Alkol kullanımı	0 (%0,0)	5 (%12,5)	3 (%5,5)	0,031*
Uyku süresi (saat)	8,18±1,75	7,75±1,51	7,83±1,39	0,649
HbA1c (%)	9,05±2,09	9,45±1,72	8,93±1,64	0,359
Kg başına düşen insülin miktarı (ünite/kg)	0,56±0,19	0,81±0,27	0,71±0,25	0,011*
Kardiyak hastalık öyküsü	0 (%0,0)	1 (%2,5)	4 (%7,3)	0,320
Hipertansiyon	0 (%0,0)	1 (%2,5)	11 (%20,0)	0,005*
Eşlik eden Otoimmünite	3 (%27,3)	12 (%30,0)	29 (%52,7)	0,051
BKİ (kg/m ²)	24,31±4,23	23,13±2,84	24,84±3,98	0,080

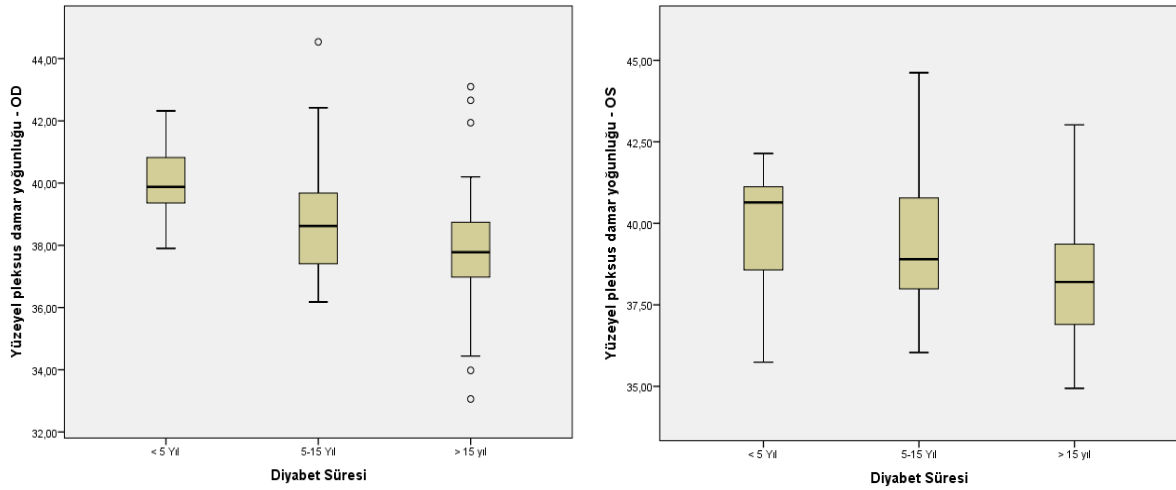
Bel çevresi (cm)	78,63±8,57	77,62±9,23	83,38±12,66	0,040*
BKO	0,78±0,04	0,80±0,06	0,82±0,07	0,134
Diyabetik Nöropati	1 (%9,1)	5 (%12,5)	12 (%21,8)	0,374
Diyabetik Retinopati	0 (%0,0)	7 (%19,4)	15 (%32,6)	0,055
Nefropati	2 (%18,2)	7 (%18,4)	14 (%26,9)	0,591
GFR (CKD-EPI, ml/dk/1.73 m ²)	122,91±6,92	121,53±11,62	109,33±18,99	0,001*
Mikroalbümin/kreatinin oranı (mg/g)	16,44±18,25	35,38±138,18	91,51±508,65	0,446
LDL kolesterol (mg/dl)	113,18±28,37	109,18±36,27	107,82±30,28	0,790
HDL kolesterol (mg/dl)	58,62±10,79	53,17±10,87	59,22±17,61	0,281
Trigliserid (mg/dl)	74,16±36,21	121,51±87,81	107,76±99,26	0,070
DN4 skoru	1,45±1,57	1,08±1,83	1,53±2,10	0,314
Fiziksel Aktivite skoru (Met-dk/hafta)	4550,73±4772,471	3852,08±2965,412	3954,16±2523,605	0,706
L-RRI	0,57±0,04	0,56±0,03	0,59±0,05	0,007*
R-RRI	0,58±0,05	0,55±0,02	0,59±0,06	0,038*
Karotis IMT-L (mm)	0,40±0,11	0,46±0,13	0,58±0,18	0,000*
Karotis IMT-R (mm)	0,40±0,11	0,45±0,12	0,57±0,19	0,002*
Maküla kalınlığı - OD (µm)	262,64±17,39	262,42±22,36	258,80±23,25	0,788
Maküla kalınlığı - OS (µm)	262,18±17,62	261,58±23,93	259,09±21,42	0,847
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	40,04±1,29	38,91±1,92	37,83±1,98	0,001*
**Yüzeyel D-Fovea (%)	18,80±3,72	19,24±4,70	17,71±4,42	0,303
**Yüzeyel D-Temporal (%)	44,83±2,07	43,54±2,42	42,50±2,49	0,011*
**Yüzeyel D-Inferior (%)	45,50±1,97	44,52±2,81	42,81±3,39	0,008*
**Yüzeyel D-Nazal (%)	44,30±1,89	42,64±2,13	41,84±2,64	0,010*
**Yüzeyel D-Superior (%)	46,78±1,90	44,60±2,47	44,31±2,84	0,022*
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	39,64±2,11	39,34±2,00	38,22±1,82	0,014*
**Yüzeyel S-Fovea (%)	18,88±2,94	19,09±4,88	17,95±4,81	0,535
**Yüzeyel S-Temporal (%)	44,10±3,22	43,63±2,42	43,10±2,58	0,443
**Yüzeyel S-Inferior (%)	45,50±2,88	45,24±2,60	43,96±3,17	0,093
**Yüzeyel S-Nazal (%)	43,90±2,79	43,31±2,26	41,80±2,96	0,013*
**Yüzeyel S-Superior (%)	45,81±2,01	45,45±2,11	44,27±2,57	0,036*
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	41,52±1,08	41,54±2,31	40,84±2,08	0,291
**Derin D-Fovea (%)	18,19±3,73	18,07±4,44	17,82±4,71	0,956

**Derin D-Temporal (%)	45,74±1,73	45,60±2,56	44,35±2,36	0,039*
**Derin D-Inferior (%)	48,29±2,04	48,94±3,43	48,08±3,49	0,511
**Derin D-Nazal (%)	46,47±1,83	46,08±2,60	45,68±3,04	0,641
**Derin D-Superior (%)	48,90±1,44	49,00±3,08	48,28±2,86	0,497
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	42,24±1,06	41,33±2,34	40,81±1,89	0,099
**Derin S-Fovea (%)	18,22±3,50	18,03±5,03	17,33±5,00	0,757
**Derin S-Temporal (%)	46,33±2,94	44,85±2,18	44,46±2,89	0,115
**Derin S-Inferior (%)	50,13±2,96	48,65±3,10	47,85±3,78	0,135
**Derin S-Nazal (%)	46,99±3,20	45,78±7,39	45,78±3,07	0,775
**Derin S-Superior (%)	49,51±2,89	49,31±2,73	48,61±2,70	0,414
Statin kullanımı	1 (%9,1)	7 (%17,5)	12 (%21,8)	0,592
Metformin kullanımı	2 (%18,2)	2 (%5,0)	6 (%10,9)	0,364
Antihipertansif ilaç kullanımı	0 (%0,0)	3 (%7,5)	21 (%38,2)	0,000*
ASA kullanımı	0 (%0,0)	1 (%2,5)	7 (%12,7)	0,045*

*= p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı.

** Kapiller pleksuslarda ölçüm yapılan bölgeler

ASA: Asetilsalisilik asit



Şekil 5. Her iki göz yüzeyel pleksus damar yoğunluğu ortalamalarının diyabet süresi grupları arası karşılaştırılması

Çalışmamızda nöropati gözlenen olgularda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış sigara kullanımı, hipertansiyon oranı, kardiyak hastalık öyküsü, statin-antihipertansif ilaç-ASA kullanımı, ortalama yaş ve tanı yaşı, her iki böbrek ortalama RRI ve sol karotis IMT değerleri

saptanmış; yine bu grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde her iki gözde azalmış ortalama derin pleksus damar yoğunluğu saptanmıştır (Tablo 23 / Şekil 6).

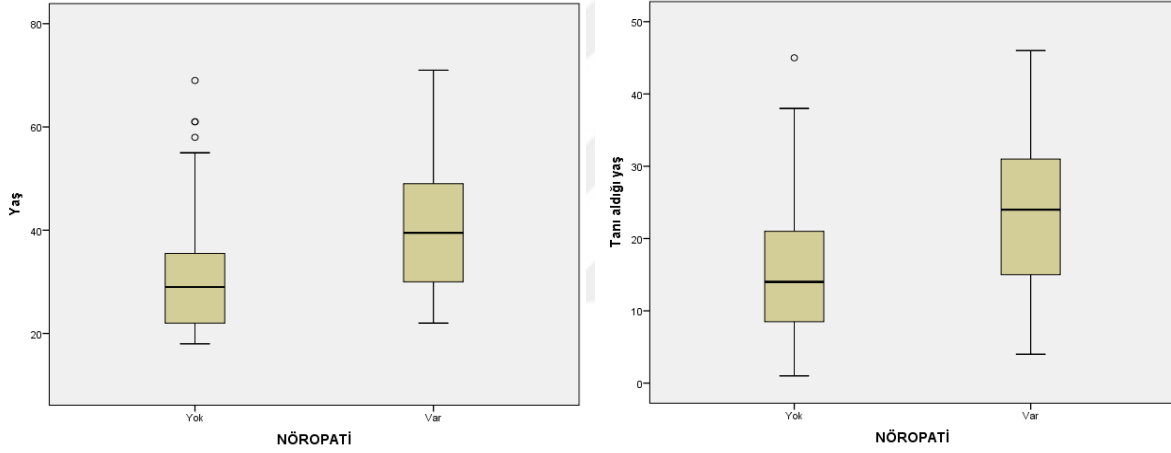
Tablo 23. Olgularda nöropati varlığına göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Klinik Değişken	Nöropati Yok	Nöropati Var	p-değeri
Kadın Erkek	56 (%63,6) 32 (%36,4)	11 (%61,1) 7 (%38,9)	0,840
Yaş (yıl)	31,17±11,38	41,50±14,48	0,003*
Tanı Yaşı (yıl)	15,85±9,85	22,78±11,34	0,020*
Sigara kullanımı	16(%18,2)	9 (%50,0)	0,023*
Alkol kullanımı	6 (%6,8)	2 (%11,1)	0,228
Uyku süresi (saat)	7,84±1,44	7,79±1,64	0,864
Diyabet süresi (yıl)	15,34±9,46	18,72±10,01	0,169
Kg başına düşen insülin miktarı (ünite/kg)	0,74±0,28	0,70±0,20	0,547
Kardiyak hastalık öyküsü	1 (%1,1)	4 (%22,2)	0,003*
Hipertansiyon	7 (%8,0)	5 (%27,8)	0,030*
BKİ (kg/m ²)	24,38±3,71	22,95±3,31	0,134
Bel çevresi (cm)	81,18±11,39	78,44±11,17	0,354
BKO	0,81±0,06	0,81±0,07	0,908
Diyabetik Retinopati	15 (%19,5)	7 (%43,8)	0,053
Nefropati	18 (%21,7)	5 (%27,8)	0,550
Mikroalbümin/kreatinin oranı (mg/g)	24,78±94,47	234,84±861,44	0,532
GFR (CKD-EPI, ml/dk/1.73 m ²)	116,84±14,60	108,00±23,82	0,090
HbA1c (%)	8,99±1,69	9,83±1,73	0,057
Fiziksel Aktivite skoru (Met-dk/hafta)	4021,02±3011,42	3765,00±2754,05	0,879
L-RRI	0,57±0,04	0,61±0,05	0,007*
R-RRI	0,57±0,05	0,60±0,05	0,026*
Karotis IMT-L (mm)	0,49±0,16	0,61±0,21	0,044*
Karotis IMT-R (mm)	0,49±0,16	0,60±0,21	0,057
Maküla kalınlığı - OD (µm)	260,38±21,93	262,00±23,88	0,729
Maküla kalınlığı - OS (µm)	260,05±21,65	262,40±23,64	0,706
Yüzeysel kapiller pleksus	38,67±2,09	37,76±1,41	0,111

damar yoğunluğu - OD (%)			
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	38,99±2,07	37,99±1,39	0,078
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	41,37±2,18	40,29±1,34	0,017*
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	41,41±1,94	39,99±2,23	0,013*
Statin kullanımı	13 (%14,8)	7 (%38,9)	0,041*
Metformin kullanımı	10 (%11,4)	0 (%0,0)	0,206
Antihipertansif ilaç kullanımı	16 (%18,2)	8 (%44,4)	0,027*
ASA	3 (%3,4)	5 (%27,8)	0,003*

*= p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı.

ASA: Asetilsalisilik asit



Şekil 6. Yaş ve tanı yaşı ortalamalarının nöropati grupları arası karşılaştırılması

Tablo 24. Olgularda nefropati varlığına göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Klinik Değişken	Nefropati Yok	Nefropati Var	p-değeri
Kadın	49 (%62,8)	15 (%65,2)	0,834
Erkek	29 (%37,2)	8 (%34,8)	
Yaş (yıl)	33,01±12,81	33,57±12,50	0,836
Tanı Yaşı (yıl)	18,08±10,85	15,13±8,50	0,276
Sigara kullanımı	21(%26,9)	2 (%8,7)	0,187
Alkol kullanımı	4 (%5,1)	3 (%13,0)	0,451
Uyku süresi (saat)	7,67±1,44	8,27±1,60	0,110

Diyabet süresi (yıl)	14,95±8,93	18,44±11,27	0,193
Kg başına düşen insülin miktarı (ünite/kg)	0,75±0,27	0,67±0,21	0,388
Kardiyak hastalık öyküsü	4 (%5,1)	1 (%4,3)	0,879
Hipertansiyon	8 (%10,3)	4 (%17,4)	0,462
BKİ (kg/m²)	24,53±3,95	23,04±2,74	0,094
Bel çevresi (cm)	81,47±11,79	78,60±10,71	0,299
BKO	0,81±0,06	0,80±0,08	0,697
Diyabetik Retinopati	13 (%19,7)	8 (%36,4)	0,112
Nöropati	13 (%16,7)	5 (%21,7)	0,550
Mikroalb/kreatinin oranı (mg/g)	8,40±6,06	244,71±768,86	0,000*
GFR (CKD-EPI, ml/dk/1.73 m²)	115,76±15,68	112,83±21,19	0,910
HbA1c (%)	8,83±1,48	9,70±1,97	0,092
Fiziksel Aktivite skoru (Met-dk/hafta)	4121,27±3204,41	3069,00±1604,03	0,343
L-RRI	0,58±0,05	0,59±0,04	0,318
R-RRI	0,58±0,05	0,58±0,05	0,774
Karotis IMT-L (cm)	0,52±0,18	0,50±0,14	0,982
Karotis IMT-R (cm)	0,51±0,17	0,50±0,16	0,871
Maküla kalınlığı - OD (µm)	259,92±21,78	264,95±23,87	0,435
Maküla kalınlığı - OS (µm)	260,29±21,67	262,23±22,33	0,720
Yüzeysel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	38,79±2,02	38,29±1,73	0,300
Yüzeysel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	39,10±1,98	38,41±1,92	0,163
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	41,11±2,09	41,75±2,06	0,216
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	41,27±2,04	41,11±1,98	0,748
Statin kullanımı	14 (%17,9)	6 (%26,1)	0,386
Metformin kullanımı	9 (%11,5)	1 (%4,3)	0,448
Antihipertansif ilaç kullanımı	8 (%10,3)	16 (%69,6)	0,000*
ASA kullanımı	6 (%7,7)	2 (%8,7)	0,583

*= p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı.

ASA: Asetilsalisilik asit

Çalışmamızda retinopati gözlenen olgularda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış kardiyak hastalık öyküsü, antihipertansif ilaç kullanımı ve ortalama diyabet süresi saptanmıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Olgularda retinopati varlığına göre klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Klinik Değişken	Retinopati Yok	Retinopati Var	p-değeri
Kadın	44 (%62,0)	15 (%68,2)	0,597
Erkek	27 (%38,0)	7 (%31,8)	
Yaş (yıl)	31,48±11,03	36,32±15,94	0,368
Tanı Yaşı (yıl)	17,72±9,98	15,77±12,50	0,196
Sigara kullanımı	17 (%23,9)	5 (%22,7)	0,954
Alkol kullanımı	4 (%5,6)	3 (%13,6)	0,436
Uyku süresi (saat)	7,85±1,44	8,02±1,65	0,320
Diyabet süresi (yıl)	13,78±9,29	20,55±9,35	0,004*
Kg başına düşen insülin miktarı (ünite/kg)	0,75±0,29	0,69±0,20	0,515
Kardiyak hastalık öyküsü	1 (%1,4)	3 (%13,6)	0,040*
Hipertansiyon	5 (%7,0)	5 (%22,7)	0,053
BKİ (kg/m ²)	23,98±3,42	23,36±3,17	0,453
Bel çevresi (cm)	79,85±10,30	79,13±11,87	0,782
BKO	0,80±0,06	0,80±0,08	0,873
Nefropati	14 (%20,9)	8 (%38,1)	0,112
Nöropati	9 (%12,7)	7 (%31,8)	0,053
Mikroalbumin/kreatinin oranı (mg/g)	32,10±112,15	188,05±798,24	0,330
GFR (CKD-EPI, ml/dk/1.73 m ²)	116,97±14,50	110,77±23,31	0,356
HbA1c (%)	9,13±1,77	9,32±1,81	0,475
Fiziksel Aktivite skoru (Met-dk/hafta)	3818,00±2900,16	4225,05±2848,71	0,302
L-RRI	0,57±0,04	0,59±0,06	0,166
R-RRI	0,57±0,04	0,59±0,06	0,148
Karotis IMT-L (mm)	0,49±0,16	0,58±0,20	0,052
Karotis IMT-R (mm)	0,47±0,15	0,58±0,23	0,060
Maküla kalınlığı - OD (µm)	259,35±21,37	263,67±24,50	0,315
Maküla kalınlığı - OS (µm)	258,92±21,65	265,57±22,32	0,222

Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	38,64±1,96	38,11±2,21	0,295
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	38,91±2,05	38,56±1,82	0,494
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD (%)	41,10±2,09	41,50±2,15	0,447
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS (%)	41,14±2,14	41,33±1,71	0,712
Statin kullanımı	12 (%16,9)	6 (%27,3)	0,355
Metformin kullanımı	9(%12,7)	0 (%0,0)	0,109
Antihipertansif ilaç kullanımı	13 (%18,3)	9 (%40,9)	0,029*
ASA kullanımı	3 (%4,2)	4 (%18,2)	0,052

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

ASA: Asetilsalisilik asit

Çalışmamızda 3 olguda (%2,8) sol böbrekte RRI değeri (≥ 0.7), 3 olguda (%2,8) sağ böbrekte RRI değeri (≥ 0.7) ve 5 olguda (%4,7) sol karotis IMK değeri (≥ 0.9) ve 6 olguda (%5,7) sağ karotiste IMK değeri yüksek (≥ 0.9) saptanmıştır.

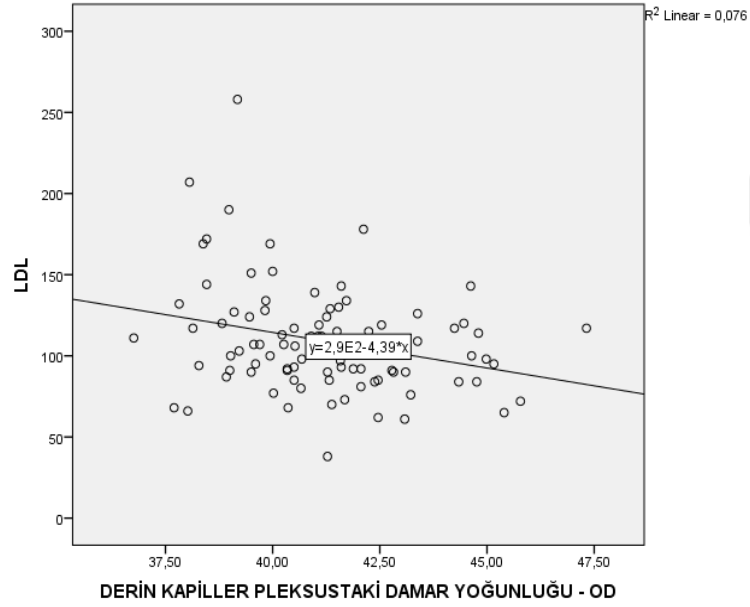
Olgularda ölçülen ortalama LDL kolesterol değeri ile hastaların sağ göz ortalama derin pleksus damar yoğunluğu ve sağ RRI değerleri arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (Tablo 26, Şekil 7). Ortalama HDL kolesterol değeri ile hastaların sağ-sol göz maküla kalınlığı arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (Tablo 26) (Şekil 8). Ayrıca LDL kolesterolün korelasyon ilişkisine benzer şekilde olgularda ölçülen ortalama non-HDL kolesterol ve total kolesterol değeri ile hastaların sağ göz ortalama derin pleksus damar yoğunluğu arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (Tablo 26 / Şekil 9).

Tablo 26. Hastalarda lipid parametreleri ile ilişkili korelasyon analizleri

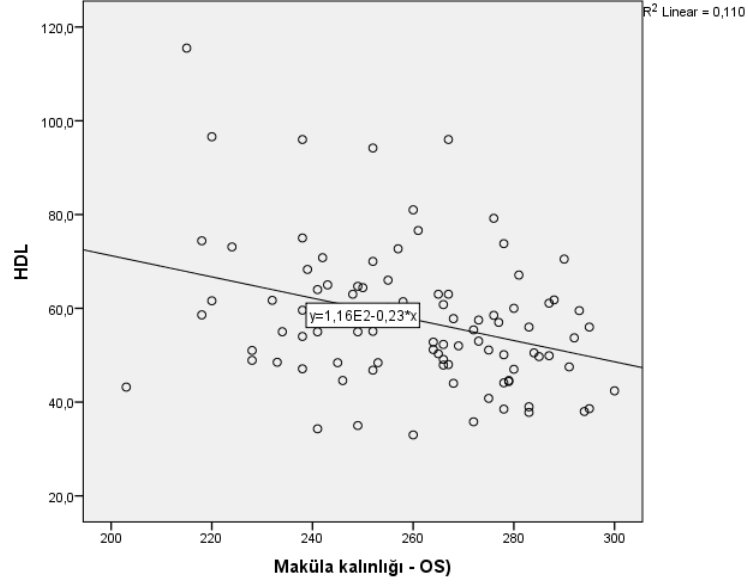
	LDL kolesterol		HDL kolesterol		Non-HDL kolesterol		Total kolesterol	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Fiziksel Aktivite skoru	0,046	0,639	0,191	0,050*	- 0,035	0,725	0,040	0,685
L-RRI	- 0,126	0,211	- 0,100	0,321	- 0,097	0,343	- 0,142	0,162
R-RRI	- 0,199	0,047*	- 0,100	0,324	- 0,127	0,211	- 0,145	0,156
Karotis IMT-L	- 0,049	0,631	- 0,013	0,901	- 0,014	0,888	- 0,023	0,819
Karotis IMT-R	- 0,069	0,498	- 0,019	0,854	- 0,030	0,770	- 0,048	0,642

Maküla kalınlığı - OD	- 0,055	0,599	- 0,285	0,006*	- 0,007	0,947	- 0,116	0,273
Maküla kalınlığı - OS	0,030	0,779	- 0,300	0,004*	0,055	0,605	- 0,061	0,571
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu -OD	- 0,097	0,358	- 0,058	0,580	- 0,117	0,273	- 0,109	0,308
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu -OS	- 0,079	0,457	- 0,075	0,478	- 0,088	0,408	- 0,058	0,589
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD	- 0,265	0,011*	0,054	0,610	- 0,236	0,025*	- 0,232	0,028*
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS	- 0,177	0,091	- 0,028	0,788	- 0,156	0,143	- 0,148	0,165

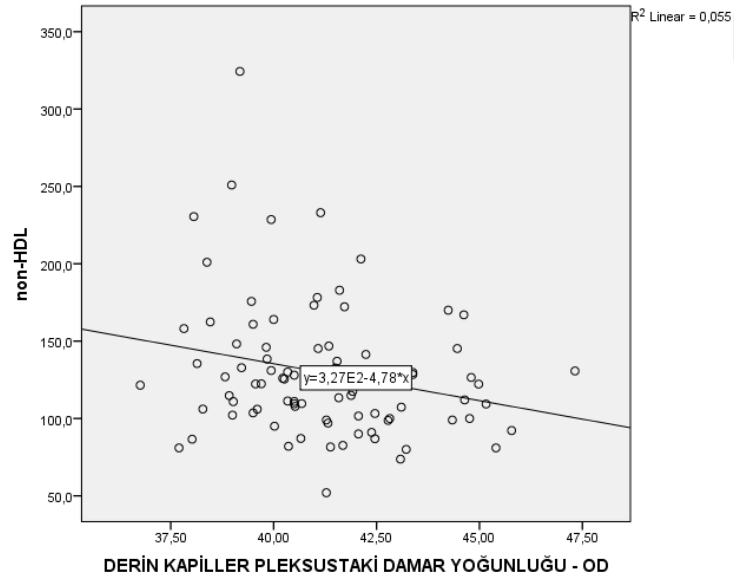
* p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 7. Hastalarda LDL kolesterol ile D-OD arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 8. Hastalarda HDL kolesterol ile maküla kalınlığı - OS arasındaki korelasyon ilişkisi



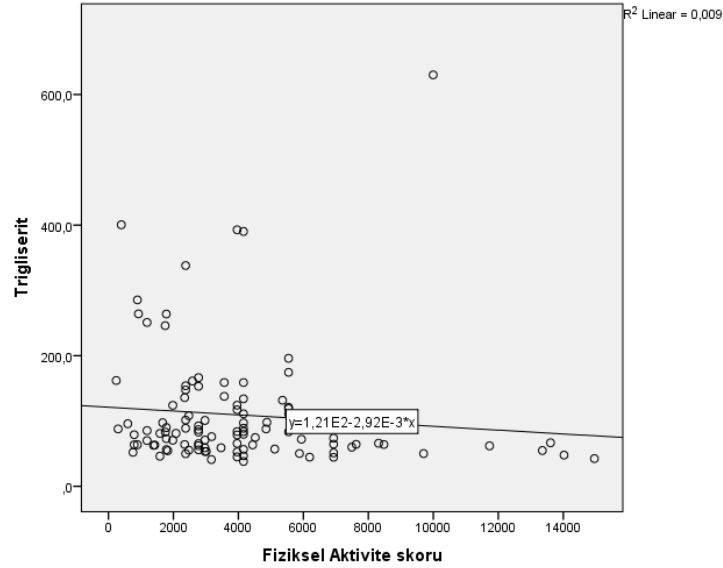
Şekil 9. Hastalarda non-HDL kolesterol ile D-OD arasındaki korelasyon ilişkisi

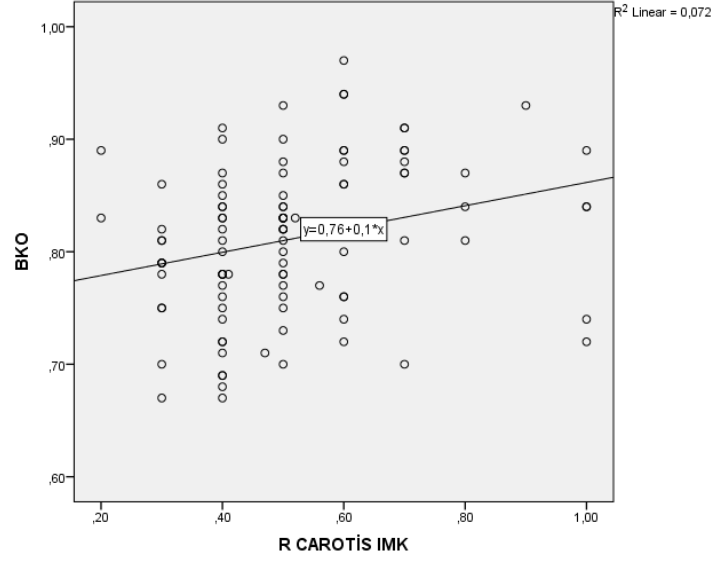
Çalışmamızda olgularda ölçülen ortalama trigliserid değeri ile fiziksel aktivite skoru arasında negatif yönde, hastaların sağ-sol göz maküla kalınlığı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (Tablo 27 / Şekil 10). Benzer şekilde olgularda ölçülen ortalama BKO değeri ile hastaların sağ-sol CIMT arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (Tablo 27 / Şekil 11).

Tablo 27. Hastalarda trigliserid, HbA1c ve BKO parametreleri ile ilişkili korelasyon analizleri

	Trigliserid		HbA1c		BKO	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Fiziksel Aktivite skoru	- 0,227	0,019*	0,065	0,510	- 0,028	0,776
L-RRI	0,029	0,776	0,107	0,290	0,157	0,121
R-RRI	0,042	0,676	0,127	0,210	0,163	0,106
Karotis IMT-L	0,050	0,619	0,076	0,455	0,328	0,001*
Karotis IMT-R	0,040	0,689	0,066	0,514	0,338	0,001*
Maküla kalınlığı - OD	0,272	0,008*	0,028	0,789	0,200	0,056
Maküla kalınlığı - OS	0,261	0,012*	0,028	0,789	0,115	0,277
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD	- 0,095	0,367	- 0,110	0,297	0,054	0,611
Yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS	- 0,059	0,576	- 0,184	0,079	- 0,027	0,802
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OD	- 0,129	0,221	- 0,167	0,112	- 0,071	0,506
Derin kapiller pleksus damar yoğunluğu - OS	- 0,171	0,103	- 0,166	0,114	- 0,160	0,129

* $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı.

**Şekil 10.** Hastalarda trigliserid düzeyi ile fiziksel aktivite skoru arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 11. Hastalarda BKO ile karotis IMT-R arasındaki korelasyon ilişkisi

Çalışmamızda 19 olgu (%17,9) > 160 mg/dL non-HDL kolesterol, 20 olgu (%18,9) 130-160 mg/dL non-HDL kolesterol ve 65 olgu (%61,3) < 130 mg/dL non-HDL kolesterol grubunda yer almaktadır. Gruplar arasında klinik değişkenler açısından herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı değişkene rastlanmamıştır.

VI. TARTIŞMA

Çalışmamızda tip 1 DM tanılı hastalarda dislipidemi ile ilişkili faktörlerin belirlenmesini, morbidite ve mortalitede önemli rol oynayan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların erken tanısında faydalı olabilecek yöntemleri değerlendirmeyi ve bu komplikasyonların dislipidemi, diğer sistemik risk faktörleri ve bireysel risk faktörleri ile ilişkisini ortaya koymayı planladık. Çalışmamızı tip 1 DM tanılı 106 hasta ile gerçekleştirdik ve kontrol grubumuz olmadığından, hastaları değişkenlere göre kendi içinde gruplayarak gruplar arası karşılaştırmaları yaptık.

Olguları LDL kolesterol düzeyine göre karşılaştırmak için LDL kolesterol <100 mg/dL (n=45, %42,5), LDL kolesterol 100 -130 mg/dL (n=42, %39,6), LDL kolesterol $\geq$ 130 mg/dL (n=19, %17,9) olmak üzere üç gruba ayırdık. Yüksek LDL kolesterol seviyeleri (LDL kolesterol $\geq$ 130 mg/dL) gözlenen olguların ailesinde, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek oranda dislipidemi öyküsü olduğunu belirledik (p=0,028). Trigliserid düzeyi $\geq$ 150 mg/dL olan grupta da oransal olarak ailede dislipidemi öyküsü yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,665). Mevcut sonuçlarla tip 1 diyabetli hastalarda ailedeki dislipidemi öyküsünü sorgulamanın ve hastanın takibinde aile öyküsünü risk faktörü olarak göz önünde bulundurmanın önemi ortaya konmuş oldu. LDL kolesterol düzeyine göre alt gruplar arasında diyabet süresi (p=0,932), BKİ (p=0,154), bel çevresi (p=0,071), BKO (p=0,068) açısından anlamlı fark yoktu. Fakat trigliserid düzeyi $\geq$ 150 mg/dL olan grupta ortalama BKO değeri (p=0,013) ve HbA1c düzeyi (p=0,020) anlamlı olarak yüksek saptandı ve yine bu grupta artmış oranda sigara kullanımı (p= 0,016) ve alkol kullanımı (p=0,001) vardı. Trigliserid seviyeleri, tip 1 diyabetli hastalarda glisemik kontrol derecesi ile ilişkilidir ve yüksek değerler genellikle tedaviye başlamadan önce veya yetersiz tedavi edilenlerde gözlenir. Yoğun insülin tedavisi ile zamanla daha yüksek BKO ve artan karın içi yağ birikimi gözleendiği gibi, hastaların yaklaşık dörtte biri kadarı aşırı kilo alır. Bu kişiler önemli kilo artışı olmayan, etkin şekilde tedavi edilen diğer hastalardan daha yüksek trigliserid seviyelerine sahiptir. Ayrıca ailede tip 2 diyabet öyküsü olan ve yoğun şekilde tedavi edilen tip 1 diyabetli bireylerde abdominal obezite ve hipertrigliseridemi geliştiği görülmektedir [143]. Hastalar HbA1c düzeyine göre alt gruplara ayrıldığında ise yüksek HbA1c seviyeleri ($\geq$ 9,0 %) gözlenen olgularda ortalama LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı saptanmıştır (sırasıyla p değerleri 0,031 ve 0,002). Sonuçlarımız diyabetli hastalarda trigliserid yüksekliğinin kontrolünde yaşam tarzı değişiklikleri ve kan şekeri regülasyonunun önemini desteklemektedir. Fiziksel aktivite düzeyini arttırmak yaşam tarzı değişikliğinde önemli adımlardan biridir. Çalışmamızda hastaların fiziksel aktivite düzeyleri IPAQ (kısa form) fiziksel aktivite anketi ile değerlendirilip fiziksel aktivite skorları hesaplanmıştır. Fiziksel aktivite düzeyinin lipid profili üzerine etkisine bakıldığında literatür ile uyumlu şekilde HDL kolesterol düzeyi ile pozitif korelasyon (r= 0,191 ve p=0,050) trigliserid

düzeyi ile negatif korelasyon ($r = -0,227$ ve $p = 0,019$) olduğu saptanmıştır. LDL kolesterol, non-HDL kolesterol, total kolesterol ve HbA1c parametreleri ile anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmadı.

Göz hastalıklarında OCT-A ile yapılan yüzeysel ve derin kapiller pleksustaki damar yoğunluğunun değerlendirilmesinde sağ ve sol göz için her iki katmanda beşer bölgede (foveal, temporal, inferior, nazal, süperior) olmak üzere her hasta için toplam 20 ölçüm yapıldı. İstatistiksel analizlerde öncelikle her katman (yüzeysel ve derin) için ölçülen bu beş bölgedeki ölçümlerin ortalaması alınarak değerlendirmeler yapıldı. Sağ göz ortalama derin kapiller pleksustaki damar yoğunluğunun yüksek LDL kolesterol seviyeleri ($LDL \geq 130$ mg/dL) gözlenen olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p = 0,036$). Bölgelere göre ayrıştırıldığında ise sağ gözde derin pleksusta özellikle temporal ($p = 0,047$) ve nazal bölgede ($p = 0,019$) azalmanın belirgin olduğu sonucuna ulaşıldı. LDL kolesterol düzeyi yüksek olan grupta saptadığımız derin kapiller pleksus damar yoğunluğundaki azalma bulgusu, Tan ve ark.'nın 2019 yılında yayınladıkları tip 2 DM tanılı hastalarda erken evre retinopati ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışma ile benzerlikler taşımaktadır. Çalışmada retinopatisi olmayan diyabetikler (NDR, $n = 90$ göz), hafif DRP'si olan diyabetikler (MDR, $n = 36$ göz) ve sağlıklı katılımcılar (Kontrol, $n = 86$ göz) OCT-A ile değerlendirmeye alınmıştır. Yüzeysel ve derin retina kapiller katmanlarında, retinal vasküler dansite sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NDR'de ($P < 0.001$) ve MDR'de ($P < 0.001$) daha düşük bulunmuştur. Diyabetik hastaları çeşitli risk faktörlerine göre iki alt gruba ayırdıktan sonra, ileri yaş, yüksek HbA1c, LDL kolesterol ve BUN düzeylerinin özellikle derin katmandaki vasküler dansite ile negatif olarak korele olduğunu bulmuşlardır. Çalışma ayrıca hafif DRP'li hastalarda, retinopatisi olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında retinal kapiller dansitenin azaldığını göstermiştir [144].

Çalışmamızda LDL kolesterol düzeyi yüksek olan grup ile benzer olarak trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL olan grupta da sağ göz ortalama derin kapiller pleksustaki damar yoğunluğunun anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p = 0,030$). Sol gözde derin kapiller pleksusta da trigliserid düzeyi yüksek olan grupta ortalama damar yoğunluğunda azalma görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,186$). Yüksek trigliserid düzeyine sahip grupta alt bölge analizlerine bakıldığında sağ göz yüzeysel kapiller pleksus temporal bölgesinde ($p = 0,044$), sağ göz derin kapiller pleksusta temporal ($p = 0,033$) ve nazal bölgelerde ($p = 0,030$) damar yoğunluğunda azalma izlenmiştir.

Bulgularımıza göre LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi yüksek olan olgularda retinopatinin erken bir bulgusu olarak derin kapiller pleksusta damarsal yoğunlukta azalma izlenmektedir. Bu sonuçlara göre dislipideminin retinopati gelişiminde önemli bir rolü olduğu sonucuna varılabilir. Korelasyon analizleri de bu hipotezi desteklemektedir. Sağ göz derin kapiller pleksus damar yoğunluğunun LDL kolesterol ($r = -0,265$ ve $p = 0,011$), non-HDL kolesterol ($r = -0,236$ ve $p = 0,025$) ve total kolesterol ($r = -0,232$ ve $p = 0,028$) düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Yüzeyel pleksus damar yoğunluğu ile lipid parametreleri arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

ACCORD çalışması katılımcılarının bir alt grubunda diyabetik retinopatinin gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki üç müdahalenin (yoğun kan şekeri kontrolü, kan basıncı kontrolü ve dislipidemi için fenofibrat ile statin kombinasyonuna karşı statin monoterapisi) etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın ana sonuçlarında hem yoğun glisemi kontrolünün hedeflendiği hem de fenofibrat-statin kombinasyon tedavisi verilen gruplarda retinopati ilerlemesinde azalma olmuş, ancak yoğun hipertansiyon tedavisi grubunda bu azalma gözlenmemiştir [145]. Çalışmamızda da benzer olarak LDL kolesterol ve trigliserid yüksekliği olan gruplarda OCT-A ile erken retinal değişikliklerin saptanmış olması ve lipid parametreleri ile retinal damar yoğunluğu arasında saptanmış olan negatif korelasyon, dislipidemi ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda, belirlenmiş alt gruplarda retinal vasküler dansitede anlamlı düşüşlerin DCP'de SCP'ye göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, iki tabakadaki anatomik yapıların farklı özellik göstermesine bağlanabilir. Birkaç anatomik çalışma 2 farklı damar ağı ile düzenlenen retina damar dağılımının özelliklerini bildirmiştir. Süperfisyal (yüzeyel) ağ, retina sinir lifi tabakasına karşılık gelen büyük ve orta çaplı damarlardan oluşan ve oftalmoskopik olarak gözlemlenebilen tabakadır. Doğrudan arteriyollerden köken alır ve kendisi venül oluşumunun kaynağıdır. Derin ağ ise küçük boyutlu kılcal damarlardan oluşur ve dış pleksiform tabakada bulunur. Derin tabaka anatomik yapı itibariyle iskemiye daha duyarlı görünmektedir. Derin tabakadaki kapiller vazokonstriksiyonun, önceki çalışmalarda bildirilmiş olan diyabetin erken döneminde azalan kan akışı ve bunun sonucunda ortaya çıkan hipoksi ile iskemiye telafi etmek için daha erken veya daha sık meydana geldiği düşünülmektedir [144, 146].

Diyabet süresi komplikasyonların gelişiminde göz önüne alınması gereken en önemli parametrelerden biridir. Diyabet süresinin hastanın klinik seyrine etkisini gözlemleyebilmek için hasta grubumuzu diyabet süresine göre <5 yıl (n=11, %10.4), 5 - 15 yıl (n=40, %37.7), ≥15 yıl (n=55, %51.9) olmak üzere 3 alt gruba ayırdık. Diyabet süresi uzun olan (5-15 yıl ve/veya > 15 yıl) olgularda ortalama kg başına düşen insülin ihtiyacı daha yüksek bulundu (p=0,011). Diyabet süresi ≥15 yıldan uzun olan grupta daha belirgin olmak üzere hipertansiyon varlığında (p=0,005) ve bel çevresinde anlamlı düzeyde artış saptandı (p=0,040). Bu bulgular diyabet süresi arttıkça hastaların kardiyovasküler hastalık açısından riskli hale geldiğini göstermesi açısından önemlidir. Bu sonuçlarla uyumlu olarak ortalama bilateral CIMT'nin de diyabet süresi ile orantılı olarak artmış olduğu görüldü (sağ ve sol CIMT için sırasıyla p=0,002 ve p=0,000). Hasta grubumuzda kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hasta sayısı az olduğundan (n=5) diyabet süresinin uzunluğu ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki direkt olarak gösterilememiş fakat mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar da dahil olmak üzere risk göstergeleri ile KVH arasında anlamlı ilişki varlığı ortaya konmuştur. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatisi olan hasta sayısı

diyabet süresi ile orantılı olarak yüksek saptandı. GFR düzeyinin hastalık süresi arttıkça anlamlı şekilde azalmış ($p=0,001$), sağ ve sol RRI değerlerinin de beklenildiği üzere artmış olduğu gözlemlendi (sırasıyla p değerleri 0,038 ve 0,007). Diyabet süresi ile retinopati arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir sonuç çıkmaması çalışmamızdaki toplam hasta sayısı ile retinopatisi olan hasta sayısının yeterli olmaması ile ilişkilendirildi. Çalışmamızda, retinopatinin erken göstergesi olarak düşünülen retinal vasküler dansitede azalma olması hastalık süresi ile ilişkili saptandı. Ortalama damar yoğunlukları değerlendirildiğinde her iki gözün ortalama yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluklarında anlamlı azalma olduğu görüldü (sağ ve sol göz için sırası ile p değerleri 0,001 ve 0,014). Alt bölgeler değerlendirildiğinde sağ gözde nazal, temporal, inferior ve süperior alanda; sol gözde ise nazal ve süperior bölgelerde vasküler dansitede azalma daha belirgindi. Derin kapiller pleksus ortalama damar yoğunluklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma yoktu fakat alt bölgeler değerlendirildiğinde sağ gözde temporal bölgede vasküler dansitede azalma belirgindi ($p=0,039$).

Retinal damar yoğunluklarının lipid parametreleri ile ilişkisi incelendiğinde derin kapiller pleksusta dislipidemi ile orantılı anlamlı azalma kaydedilirken diyabet süresi arttıkça yüzeyel pleksusta anlamlı azalma gözlenmesi altta yatan patofizyolojik mekanizma veya anatomik yapı farklılığı ile ilişkili olabilir. Daha derin vasküler katmanlardan olası bir "çalma fenomenine" bağlı olarak, vasküler akışta ve dilatasyonda meydana gelebilecek bir artışla SCP'deki erken vasküler değişikliklerin maskelenebileceği de düşünülmektedir. Daha derin retinal damarlar, DRP belirtisi olmayan diyabetik hastalarda erken etkilenirken, yüzeyel vasküler tabaka DRP varlığında derin tabakadan daha sonra hasarlanmakta gibi görünmektedir [147]. Bu durumun aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Sousa ve ark. 2019 yılında DRP'si olmayan tip 1 DM hastalarını OCT-A ile değerlendirerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmada [148] yüzeysel kılcal pleksusların, hem parafoveal hem de perifoveal alanlarda kontrol grubuna göre daha seyrek olduğunu ortaya koymuşlardır. Hem parafoveal hem de perifoveal bölgelerdeki derin kılcal pleksuslar için de benzer bulgular gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızdaki diyabet süresi ile ilişkili bulguya benzer olarak Tip1 DM hastalarında, daha uzun hastalık süresi parafoveal ($p = 0.05$) ve perifoveal ($p = 0.04$) yüzeyel pleksuslarda azalmış damar yoğunlukları ile ilişkili bulunmuş, ancak derin pleksuslarda bu ilişki görülmemiştir (çalışmada tip 1 DM grubunda ortalama hastalık süresi 13.6 ± 9.7 yıldır.)

Maküla ödeme erken müdahale etmek maküla kalınlığını azaltır ve görme keskinliğini değişen derecelerde artırır. Bu nedenle maküla ödeminin erken teşhisine yönelik yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir. Retinal nöroepitelyal tabaka ne kadar kalın olursa, maküla ödemi o kadar ciddi ve görme keskinliğindeki düşüş o kadar belirgin olur. RT'nin erken ölçümü, DRP yönetimi ve prognozu için büyük önem taşır [149]. Daha kalın merkezi maküla ile DME insidansı arasında bir bağlantı olduğunu öne süren kanıtlar vardır [150]. Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (DRCR.net) çalışması, 2012 yılında yapılmış ve DME'si olmayan ve merkez noktası kalınlığı nispeten yüksek bir aralıkta olan kişilerin %38'inin 2 yıl içinde DME'ye ilerlediğini bildirmiştir [150]. Retrospektif bir çalışma, tip

2 diyabetli hastalarda santral alt alan maküla kalınlığındaki (CSMT) her 10 µm artış için DME riskinde %15 artış olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma bulgularına göre, diyabetli hastalarda daha kalın bir CSMT varlığı, klinik DME'ye yol açan erken değişimin bir işareti olabilir. CSMT bu nedenle diyabetli hastalarda klinik uygulamaya rehberlik etmesi açısından yararlı bir belirteç olabilir [151].

DME, erken DRP evrelerinden itibaren gözlenebilir ve diyabetli hastalarda görmeyi tehdit eden patolojilerden biridir. Hastalarda maküler kalınlık ölçümü ve bununla ilişkili faktörlerin bilinmesi koruma ve progresyonun önüne geçilmesi için önemlidir. Çalışmamızda maküla kalınlığı ölçümlerinin trigliserid düzeyi ile pozitif korelasyon (OD: $r=0,272$ ve $p=0,008$ OS: $r=0,261$ ve $p=0,012$) gösterdiği, HDL kolesterol düzeyi ile negatif korele (OD: $r=-0,285$ ve $p=0,006$ OS: $r=-0,300$ ve $p=0,004$) olduğu görülmüştür. Maküla kalınlığı LDL kolesterol, non-HDL kolesterol, total kolesterol, HbA1c ve BKO ile anlamlı korelasyon göstermemiştir. Wei ve ark. 2022 yılında yayınladıkları çalışmada diyabetik hastalarda maküla kalınlığı ile, ilgili biyokimyasal göstergeler arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Sonuçlar maküler retina kalınlığının HbA1c ve BMI ile ilişkili olmadığını; iç halka bölgesindeki maküla kalınlığının ise diyabet süresi, total kolesterol düzeyi, trigliserid düzeyi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ile pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermiştir [149]. Sasaki ve ark. 2014 yılında yayınladıkları çalışmada DME olmayan 74 tip 2 diyabetli hastada yüksek LDL kolesterol seviyesinin artmış CSMT ve santral alt alan maküler volüm (CSMV) ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bulgular, yüksek LDL kolesterol seviyeleri ile CSMT veya CSMV arasındaki ilişkilerin, maküla ödeminin gelişmesinden bile önce gözlemlendiğini göstermektedir [152]. Bu çalışmanın bulguları ile birlikte çalışmamızın sonuçları, DME'nin önlenmesinde lipid düşürücü tedavinin önemine işaret etmektedir.

Hasta grubumuzu mikrovasküler komplikasyon varlığına göre alt gruplara ayırıp değerlendirdiğimizde nöropatisi olan toplam 18 hasta saptandı. Nöropatisi olan grupta olmayanlara göre ortalama yaş ($p=0.003$) ve DM tanısı aldığı yaş ($p=0.02$) anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer mikrovasküler komplikasyonlardan farklı olarak nöropatisi olan hastaların %50'si ($n=9$) sigara kullanmaktaydı ve nöropatisi olmayanlara göre sigara kullanım oranı belirgin olarak daha yüksekti ($p=0.023$). Sigara, diyabetten bağımsız olarak oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir ve metabolik faktörlere paralel olarak bu mekanizmalar ile sinir hasarı riskini artırabilir. Sigara içmenin ayrıca doğrudan toksik etkileri olabileceği gibi hipoksemi ve mikrovasküler yetmezlik yoluyla diyabetik nöropatiyi indükleyebilir. Daha büyük damarlarda (koroner arterler) meydana gelen patolojiye benzer şekilde, vasa nervorum da dahil olmak üzere daha küçük arterler sigara içmekten zarar görebilir ve bu da nöropatinin gelişmesine ve ilerlemesine yol açar. Sigaranın, retinopati ve nefropati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonlarda da patogenetik bir faktör olduğu bulunmuştur ve hedef organlara verdiği hasarlarda benzer mekanizmalar etkilidir [153].

Çalışmamızda nefropatisi olan hastaları albüminüri olan ve/veya albüminüri nedeniyle RAAS blokeri başlanmış ve kullanmakta olan hastalar olarak tanımlamış ve bu kriterlere uyan 23 hasta

belirlemiştik. RRI'nın nefropatinin saptanmasında erken bir gösterge olduğunu destekleyen çalışmalar olduğu gibi ve faydasız olduğunu savunan çalışmalar da vardır [74, 77, 78, 154]. Bizim çalışmamızda da nefropatisi olan grupta beklenenin aksine RRI değerlerinde anlamlı bir artış saptanamadı. Tüm olgular değerlendirildiğinde RRI için yüksek olarak kabul edilen değer (≥ 0.7) 3 olguda (%2,8) sağ böbrekte, 3 olguda (%2,8) da sol böbrekte saptandı. Bu sonucun çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı veya nefropati dışında bir endikasyonla (hipertansiyon) kullanılan RAAS blokerlerinin etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Nöropatisi olan grupta olmayanlara göre ve retinopatisi olan grupta olmayanlara göre hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık daha sık ve özellikle nöropatisi olan grupta olmayanlara göre RRI ile CIMT ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. RRI ile CIMT'deki yükseklik retinopatisi olan hastalar olmayanlarla karşılaştırıldığında da gözlenmekle beraber istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi. Bu bulgular mikrovasküler komplikasyonların diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu düşüncesini desteklemekte idi [3].

Hastalar, HbA1c düzeyine göre HbA1c < %7.5 (n=17, %16.0), %7.5-9.0 (n=33, %31.1) ve $\geq$ %9.0 (n=56, %52,8) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. HbA1c değeri yüksek olan gruplarda tanı yaşının daha büyük olması dikkat çekicidir (p=0,013). Bu sonuç tip 1 DM tanısını daha geç yaşlarda alan hastaların tedavi ve diyetle uyumunun daha kötü olabileceği, çocuk yaşta tanı alan hastalarda ise aile desteğinin olumlu etkisinin ön plana çıktığını düşündürmüştür. HbA1c düzeyi yüksek olan grupta sağ ve sol RRI, CIMT, maküla kalınlığı ve yüzeyel-derin retinal VD ölçümlerinde diğer gruplara göre anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızdaki bulgulardan farklı olarak Benarous ve ark. tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarla yaptıkları çalışmada HbA1c'nin DRP evresi ile pozitif bir korelasyonu olduğunu bildirmiştir. Ortalama HbA1c düzeyi, DRP'si olmayan hastalarda %7.3, DRP'si olanlarda %8.0, DME olanlarda %8.1 ve CSME olanlarda %8.3 olarak saptanmıştır. Serum lipid düzeyleri bağımsız olarak CSME ile ilişkili bulunmuş, ancak DRP, hafif veya orta derecede DME veya maküler kalınlık ile ilişkili saptanmamıştır [155].

Hipergliseminin başlamasıyla birlikte, böbrekte hemodinamik değişiklikler hızla ortaya çıkabilir. En erken değişiklikler, GFR'de %15'e varan bir artışı içerir. Diyabetik nefropati gelişimi için en erken öngörücünün hiperfiltrasyon olduğu öne sürülmüştür. Mikroalbuminüri riski GFR değeri >125 ml/dk olan tip 1 diyabetli hastada %50 iken, GFR değeri <125ml/dk olanlarda 8 yıllık bir zaman diliminde %5'tir. Bununla birlikte, hiperfiltrasyonun diyabetik nefropati için öngörücü olduğu kavramı evrensel bir bulgu değildir. Artan GFR'de yer alan mekanizmalar, bir dizi vazoaaktif faktör ve sitokinlerin aracılık ettiği, arteriyel dilatasyon üzerinde glukoza bağlı etkileri içerir. Bu hiperfiltrasyona, glomerüler hidrostatik basınçta bir artışla birlikte afferent arterioldeki dilatasyon aracılık eder. GFR'deki artış, öncelikle böbrek hipertrofisinden ve ayrıca mezangiyal hücre sayısı ve makrofaj/monosit proliferasyonundan kaynaklanan böbrek boyutundaki artışla paraleldir. Bir sonraki gözlemlenebilir değişiklik, üriner albumin atılımının 30-300 mg/gün düzeyinde artmasıdır. Zamanla bunu GFR'de azalma, proteinüride artma ve nihayetinde son dönem böbrek yetersizliği takip eder

[156]. Literatürde hiperfiltrasyon eşiği incelenen popülasyona ve böbrek fonksiyonunu tahmin etmek için kullanılan formüle bağlı olarak 125 ila 140 ml/dk/1,73 m² arasında değişen düzeylerde kabul edilmektedir [157].

Hasta grubumuz GFR düzeyine göre; GFR < 125 ml/dk (n=75, %70,8), GFR ≥125 ml/dk (n=31, %29,2) olmak üzere iki alt gruba ayrılmış olup değişkenlerle ilişkisi incelenmiştir. Beklendiği üzere yaş, tanı yaşı ve diyabet süresi arttıkça GFR'de azalma olduğu görüldü. GFR düzeyi <125 ml/dk olan grupta kg başına insülin ihtiyacı anlamlı olarak daha az saptandı (p=0,021) ve BMI (p=0,002), bel çevresi (p=0,003) ve BKO'nun (p=0,033) belirgin olarak arttığı görüldü. GFR değeri ≥125 ml/dk olan grupta hipertansiyon hastası yok iken, GFR değeri <125 ml/dk olan grupta 12 hastanın hipertansiyonu vardı. GFR düzeyi azaldıkça RRI'nın artmakta olduğu saptandı (p=0,000). GFR düzeyi <125 ml/dk olan grupta bilateral CIMT artışı dikkat çekiciydi. [(R-IMT: 0,55±0,18 vs. 0,40±0,10 ; p=0,000) ve (L-IMT: 0,56±0,17 vs. 0,40±0,10 ; p=0,000)]. Bu sonuçla benzer olarak Ito ve ark.'ın 2010 yılında yayınladıkları, tip 2 DM tanılı 338 hasta ile yaptıkları kesitsel çalışmada, eGFR CIMT ile ilişkili bulunmuş ve IMT kalınlığı artmış olan hastalarda serebrovasküler hastalık ve koroner kalp hastalığının sık olduğu gözlenmiştir. IMT'nin, yaş, DM süresi ve brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızları (baPWV) ile pozitif, eGFR ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Kademeli çok değişkenli regresyon analizinde eGFR ve baPWV, karotis IMT ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir [158]. Çin popülasyonlarında yapılan OCT-A ölçümleri ile ilgili bazı araştırmalar, daha yüksek kreatinin seviyesinin azalan retinal damar yoğunluğu ile ilişkili olduğunu [159] ve düşük eGFR'nin diyabetik popülasyonlarda artan FAZ boyutu ile ilişkili olduğunu gösterirken [160], benzer popülasyonlarla yapılan diğer çalışmalar bu tür bir korelasyon gösterememiştir [161, 162]. Çalışmamızda ise GFR düzeyi <125 ml/dk olan grupta sağ ve sol göz yüzeyel ve derin pleksustaki ortalama damar yoğunluklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (Sırasıyla sağ ve sol, yüzeyel-derin kapiller pleksus VD için p değerleri; yüzeyel-OD; p=0,022, yüzeyel-OS; p=0,029, derin OD; p=0,039, derin-OS; p=0,004)

Tip 1 diyabet insidansındaki dünya çapındaki artış, komplikasyonların erken tespiti için stratejilerin değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. DRP, retinadaki kan akışının bozulmasının bir sonucu olarak tip 1 DM hastalarında önde gelen körlük nedenidir. OCT-A, perifoveal vasküler ağın yeterli şekilde tanımlanmasına izin veren yeni geliştirilmiş, invazif olmayan bir retinal görüntüleme tekniğidir. DRP'nin değerlendirilmesi için mükemmel bir aracı temsil eden, kapiller perfüzyon olmayan paramaküler alanların ve/veya FAZ genişlemesinin saptanmasına olanak tanıyan bir yöntemdir [163]. Diyabetik yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalar OCT-A'nın normal fundus muayenelerinin varlığında retinal kan akışındaki değişiklikleri tespit edebildiğini göstermiştir [164]. Bu mikrovasküler değişikliklerin metabolik kontrol veya hastalığın süresi gibi sistemik faktörlerle ilişkisinin açıklığa kavuşturulması önemlidir [163]. Bu çalışma, klinisyenlere rehberlik etmesi için potansiyel bir değere sahip olabilecek tip 1 DM'li hastaların risk faktörleri ile retinal

mikrovaskülatürdeki erken bozulma arasındaki ilişkileri ortaya koymaktadır. OCT-A'nın, DRP klinik olarak görünür hale gelmeden önce retinada meydana gelen ve sonuç olarak standart tarama prosedürleriyle saptanamayan erken mikrovasküler değişiklikleri tanımlayabildiğini göstermesi açısından sonuçlarımız ilgi çekicidir. Ayrıca bu çalışma dislipideminin maküla kalınlığı ve diğer diyabet komplikasyonları ile ilişkisini aydınlatmak açısından anlamlı sonuçlar sunmakla beraber tip 1 diyabetli hastalarda diyabet komplikasyonları ile ilişkili faktörlerin geniş çaplı değerlendirmesi ve erken tanıda faydalı olabilecek yöntemler ilgili bilgi vermesi nedeniyle değerlidir.

Çalışmamızda çeşitli sınırlamalar bulunmaktadır. İlk olarak, kontrol grubu olmadığından bulguların sağlıklı kontrollerle karşılaştırması yapılamamıştır. Bu çalışma tek merkezde gerçekleştirilmiş ve kesitsel olarak tasarlanmıştır. Longitudinal bir tasarıma sahip olmaması, takip süresi içermemesi nedeniyle hastalarda dislipideminin tedavisi sonrası değişiklikler kaydedilememiş ve değerlendirilememiştir. Makrovasküler komplikasyona sahip hasta sayısı az olduğundan risk faktörleri ile direkt anlamlı ilişkiler gösterilememiştir.

VII. SONUÇLAR

Tip 1 DM tanılı hastalarda yüksek LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi, diyabet hastalık süresinin uzun olması, GFR'de azalma ve nöropati varlığı, retinopatinin en erken bulgularından olduğu kabul edilen retinadaki damar yoğunluğunda azalma ile ilişkilidir. Retinada damar yoğunluğundaki azalma LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi yüksek olan hastalar ile nöropatisi olan hastalarda derin kapiller pleksusta daha belirgin olarak meydana gelirken, diyabet hastalık süresi uzun olan hastalarda yüzeysel kapiller pleksustaki değişiklikler daha belirgindir. LDL kolesterol, non-HDL kolesterol ve total kolesterol düzeyi, derin kapiller pleksustaki damar yoğunluğu ile negatif korelasyon göstermektedir. Trigliserid düzeyi, DME'nin öngördürücüsü olarak düşünülen maküla kalınlığı ile pozitif yönde korele iken, HDL kolesterol düzeyi negatif korelasyon göstermektedir. Ancak bulgularımızın sağlıklı bir kontrol grubu da dahil edilerek daha çok sayıda hasta ile doğrulanması gerekmektedir.

VII. KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2022. 2022. p. 16.
2. Laing, S., et al., Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*, 2003. 46(6): p. 760-765.
3. Garofolo, M., et al., Microvascular complications burden (nephropathy, retinopathy and peripheral polyneuropathy) affects risk of major vascular events and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 10-year follow-up study. *Cardiovascular diabetology*, 2019. 18(1): p. 1-16.
4. Di Nicolò, P. and A. Granata, Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. *Journal of Nephrology*, 2019. 32(4): p. 527-538.
5. Mellitus, T.D. and K. Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın, 2020.
6. Organization, W.H., Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
7. Federation, I.D., IDF Atlas 10th Edition. 2021, International Diabetes Federation Brussels.
8. Satman, İ. and T.-İ.Ç. Grubu, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite Ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) Sonuçları. 2011.
9. Committee, A.D.A.P.P., 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 2021. 45(Supplement_1): p. S17-S38.
10. Association, A.D., Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2013. 37(Supplement_1): p. S81-S90.
11. In't Veld, P., Insulitis in human type 1 diabetes: the quest for an elusive lesion. *Islets*, 2011. 3(4): p. 131-138.
12. Atkinson, M.A., G.S. Eisenbarth, and A.W. Michels, Type 1 diabetes. *The Lancet*, 2014. 383(9911): p. 69-82.
13. Skyler, J.S., et al., Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 2016. 66(2): p. 241-255.
14. Committee, A.D.A.P.P. and A.D.A.P.P. Committee:, 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*, 2022. 45(Supplement_1): p. S17-S38.
15. Bogun, M.M., et al., C-peptide levels in subjects followed longitudinally before and after type 1 diabetes diagnosis in TrialNet. *Diabetes Care*, 2020. 43(8): p. 1836-1842.
16. Greenbaum, C.J., et al., Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite Type 1 Diabetes TrialNet data. *Diabetes*, 2012. 61(8): p. 2066-2073.

17. Rewers, A., et al., Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth, 1998-2012. *Jama*, 2015. 313(15): p. 1570-1572.
18. Alonso, G.T., et al., Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado children, 2010–2017. *Diabetes Care*, 2020. 43(1): p. 117-121.
19. Jensen, E.T., et al., Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 2021. 44(7): p. 1573-1578.
20. Humphreys, A., et al., Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: an ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019. 155: p. 107789.
21. Frommer, L. and G.J. Kahaly, Autoimmune polyendocrinopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019. 104(10): p. 4769-4782.
22. Balasubramanyam, A., et al., Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 2008. 29(3): p. 292-302.
23. Naik, R.G. and J.P. Palmer, Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Reviews in Endocrine and metabolic Disorders*, 2003. 4(3): p. 233-241.
24. Byun, D.J., et al., Cancer immunotherapy—immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017. 13(4): p. 195-207.
25. Tachibana, M. and A. Imagawa, Type 1 diabetes related to immune checkpoint inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022: p. 101657.
26. Stamatouli, A.M., et al., Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes*, 2018. 67(8): p. 1471-1480.
27. Pociot, F. and Å. Lernmark, Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 2016. 387(10035): p. 2331-2339.
28. Noble, J.A., et al., HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes*, 2010. 59(11): p. 2972-2979.
29. Erlich, H., et al., HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*, 2008. 57(4): p. 1084-1092.
30. Cerolsaletti, K., W. Hao, and C.J. Greenbaum, Genetics Coming of Age in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2019. 42(2): p. 189-191.
31. Lee, H.S. and J.S. Hwang, Genetic aspects of type 1 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2019. 24(3): p. 143-148.
32. Rewers, M. and J. Ludvigsson, Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 2016. 387(10035): p. 2340-2348.

33. Paun, A., C. Yau, and J.S. Danska, The influence of the microbiome on type 1 diabetes. *The Journal of Immunology*, 2017. 198(2): p. 590-595.
34. Bach, J.-F., The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nature Reviews Immunology*, 2018. 18(2): p. 105-120.
35. Sharif, K., et al., Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link? *Expert review of clinical immunology*, 2018. 14(12): p. 1081-1088.
36. Cerna, M., Epigenetic Regulation in Etiology of Type 1 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. 21(1): p. 36.
37. Long, A.E., G. George, and C.L. Williams, Persistence of islet autoantibodies after diagnosis in type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2021. 38(12): p. e14712.
38. So, M., et al., Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: beyond a simple count. *Endocrine Reviews*, 2021. 42(5): p. 584-604.
39. Haller, M.J., M.A. Atkinson, and D. Schatz, Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics*, 2005. 52(6): p. 1553-1578.
40. Neu, A., et al., Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes care*, 2009. 32(9): p. 1647-1648.
41. Leighton, E., C.A.R. Sainsbury, and G.C. Jones, A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Therapy*, 2017. 8(3): p. 475-487.
42. Coscas, F., et al., Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2016. 57(9): p. OCT211-OCT223.
43. Spaide, R.F., J.M. Klancnik, Jr, and M.J. Cooney, Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmology*, 2015. 133(1): p. 45-50.
44. Flaxel, C.J., et al., Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology*, 2020. 127(1): p. P66-P145.
45. Hirai, F.E., et al., Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *American journal of ophthalmology*, 2008. 145(4): p. 700-706.
46. Tan, G.S., et al., Ethnic differences in the prevalence and risk factors of diabetic retinopathy: the Singapore epidemiology of eye diseases study. *Ophthalmology*, 2018. 125(4): p. 529-536.
47. Control, D. and C.T.R. Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*, 1993. 329(14): p. 977-986.
48. Shi, R., et al., Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a meta-analysis and systematic review. *International journal of ophthalmology*, 2018. 11(2): p. 287.

49. Group, E.T.D.R.S.R., Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology*, 1991. 98(5): p. 786-806.
50. Agemy, S.A., et al., Retinal Vascular Perfusion Density Mapping Using Optical Coherence Tomography Angiography In Normals And Diabetic Retinopathy Patients. *Retina*, 2015. 35(11): p. 2353-2363.
51. Wilkinson, C.P., et al., Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 2003. 110(9): p. 1677-1682.
52. Wei, Q., et al., Relationship Between Risk Factors and Macular Thickness in Patients with Early Diabetic Retinopathy. *International Journal of General Medicine*, 2022. 15: p. 6021.
53. Xiong, K., et al., Comparison of macular thickness measurements using swept-source and spectral-domain optical coherence tomography in healthy and diabetic subjects. *Current Eye Research*, 2021. 46(10): p. 1567-1573.
54. Grover, S., et al., Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *American journal of ophthalmology*, 2009. 148(2): p. 266-271.
55. Yolcu, U., et al., Choroidal and macular thickness changes in type 1 diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy. *Postgraduate medicine*, 2016. 128(8): p. 755-760.
56. Orduna-Hospital, E., et al., Microperimetry and optical coherence tomography changes in type-1 diabetes mellitus without retinopathy. *Diagnostics*, 2021. 11(1): p. 136.
57. Ishibazawa, A., et al., Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *American journal of ophthalmology*, 2015. 160(1): p. 35-44. e1.
58. Grauslund, J., Diabetic retinopathy screening in the emerging era of artificial intelligence. *Diabetologia*, 2022.
59. Selby, N.M. and M.W. Taal, An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2020. 22: p. 3-15.
60. Levin, A., et al., Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*, 2013. 3(1): p. 1-150.
61. Nathan, D., et al., The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, 1993. 329(14): p. 977-986.
62. for the Diabetes, T.W.T., et al., Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of

- Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2003. 290(16): p. 2159.
63. Group, D.E.R., Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2011. 365: p. 2366-2376.
 64. Fioretto, P., et al., Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(2): p. 69-75.
 65. Group, A.C., Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 2008. 358(24): p. 2560-2572.
 66. Duckworth, W., et al., Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 2009. 360(2): p. 129-139.
 67. Gerstein, H.C., et al., Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(24): p. 2545-59.
 68. Group, M.C.S., Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, 1996. 39(5): p. 587-593.
 69. Lewis, E.J., et al., The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 1993. 329(20): p. 1456-1462.
 70. Hebert, L.A., et al., Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. *Kidney international*, 1994. 46(6): p. 1688-1693.
 71. Yamanouchi, M., et al., Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease: a propensity score-matched analysis of a nationwide, biopsy-based cohort study. *Diabetes care*, 2019. 42(5): p. 891-902.
 72. Buyadaa, O., et al., Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2019. 43(1): p. 122-129.
 73. Klessens, C.Q., et al., An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed. *Kidney international*, 2016. 90(1): p. 149-156.
 74. Youssef, D.M. and F.M. Fawzy, Value of renal resistive index as an early marker of diabetic nephropathy in children with type-1 diabetes mellitus. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*, 2012. 23(5): p. 985.
 75. Boddi, M., F. Natucci, and E. Ciani, The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Internal and Emergency Medicine*, 2015. 10(8): p. 893-905.
 76. Sugiura, T. and A. Wada, Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clinical and experimental nephrology*, 2011. 15(1): p. 114-120.
 77. Bruno, R.M., et al., Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2011. 54(9): p. 2430-2439.

78. Masulli, M., et al., Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2009. 19(5): p. 358-364.
79. Afsar, B. and R. Elsurur, Increased renal resistive index in type 2 diabetes: clinical relevance, mechanisms and future directions. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2017. 11(4): p. 291-296.
80. Solini, A., et al., Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovascular diabetology*, 2017. 16(1): p. 1-9.
81. Pop-Busui, R., et al., Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 2017. 40(1): p. 136-154.
82. Vincent, A.M., et al., Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature Reviews Neurology*, 2011. 7(10): p. 573-583.
83. O'Brien, P.D., et al., ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target. *Antioxidants & redox signaling*, 2014. 21(4): p. 621-633.
84. Callaghan, B.C., et al., Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The lancet NEUROLOGY*, 2012. 11(6): p. 521-534.
85. Nathan, D.M. and D.E.R. Group, The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*, 2014. 37(1): p. 9-16.
86. Martin, C.L., et al., Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes care*, 2014. 37(1): p. 31-38.
87. Boulton, A.J., The pathway to foot ulceration in diabetes. *Medical Clinics*, 2013. 97(5): p. 775-790.
88. Malik, R., et al., Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2011. 27(7): p. 678-684.
89. Boulton, A.J.M., et al., Diabetic Somatic Neuropathies. *Diabetes Care*, 2004. 27(6): p. 1458-1486.
90. Committee, A.D.A.P.P. and A.D.A.P.P. Committee;, 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 2022. 45(Supplement_1): p. S185-S194.
91. Feng, Y., F.J. Schlösser, and B.E. Sumpio, The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *Journal of vascular surgery*, 2011. 53(1): p. 220-226. e5.
92. Boulton, A.J., et al., Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes care*, 2004. 27(6): p. 1458-1486.

93. Feng, Y., F.J. Schlösser, and B.E. Sumpio, The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *Journal of vascular surgery*, 2009. 50(3): p. 675-682. e1.
94. IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017 A guide for healthcare professionals. 2017.
95. Boulton, A.J., Diabetic neuropathy and foot complications. *Handbook of clinical neurology*, 2014. 126: p. 97-107.
96. Molines, L., P. Darmon, and D. Raccah, Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. *Diabetes & metabolism*, 2010. 36(4): p. 251-255.
97. Celik, S., et al., Utility of DN4 questionnaire in assessment of neuropathic pain and its clinical correlations in Turkish patients with diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes*, 2016. 10(4): p. 259-264.
98. Gibbons, C.H. and R. Freeman, Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*, 2015. 138(1): p. 43-52.
99. Feingold KR. Dyslipidemia in Diabetes. [Updated 2020 Aug 10]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305900/>.
100. Kannel, W.B. and D.L. McGee, Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *Jama*, 1979. 241(19): p. 2035-2038.
101. Vinik, A. and M. Flemmer, Diabetes and macrovascular disease. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2002. 16(3): p. 235-245.
102. Fowler, M.J., Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 2011. 29(3): p. 116-122.
103. Buse, J.B., et al., Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 2007. 115(1): p. 114-126.
104. Avogaro, A., et al., Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes care*, 2007. 30(5): p. 1241-1247.
105. Paterson, A.D., et al., The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes care*, 2007. 30(8): p. 2107-2112.
106. Control, D., C.T.E.o.D. Interventions, and C.S.R. Group, Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(25): p. 2643-2653.

107. Sibal, L., S.C. Agarwal, and P.D. Home, Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2011. 4: p. 23.
108. Lorenz, M.W., et al., Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*, 2012. 379(9831): p. 2053-2062.
109. Williams, B., et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 2018. 39(33): p. 3021-3104.
110. Simova, A.P.I., Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement. *e-Journal of Cardiology Practice*, 2015. 13.
111. Members, W.C., et al., 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2010. 122(25): p. e584-e636.
112. Goff Jr, D.C., et al., 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014. 129(25_suppl_2): p. S49-S73.
113. Cosentino, F., et al., 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 2019. 41(2): p. 255-323.
114. Visseren, F.L., et al., 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal*, 2021. 42(34): p. 3227-3337.
115. Iglesias Del Sol, A., et al., Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. *The Rotterdam Study*. *European heart journal*, 2002. 23(12): p. 934-940.
116. Yamasaki, Y., et al., Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes*, 1994. 43(5): p. 634-639.

117. Interventions, E.o.D. and C.R. Group, Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the epidemiology of diabetes interventions and complications. *Diabetes*, 1999. 48(2): p. 383.
118. Abdelghaffar, S., et al., Carotid intima-media thickness: an index for subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes. *Journal of tropical pediatrics*, 2006. 52(1): p. 39-45.
119. Larsen, J., et al., Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2005. 48(4): p. 776-779.
120. Frost, D., A. Friedl, and W. Beischer, Determinants of early carotid atherosclerosis progression in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2002. 110(02): p. 92-94.
121. Øygarden, H., Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*, 2017. 6(1): p. e005313.
122. Turner, R.C., 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): p. 823-8.
123. Hovingh, G.K., D.J. Rader, and R.A. Hegele, HDL re-examined. *Curr Opin Lipidol*, 2015. 26(2): p. 127-32.
124. Schofield, J.D., et al., Diabetes dyslipidemia. *Diabetes therapy*, 2016. 7(2): p. 203-219.
125. Ference, B.A., et al., Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *Jama*, 2019. 321(4): p. 364-373.
126. Nordestgaard, B.G., Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*, 2016. 118(4): p. 547-63.
127. Vergès, B., Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes & metabolism*, 2009. 35(5): p. 353-360.
128. Klein, R.L., T.J. Lyons, and M.F. Lopes-Virella, Interaction of very-low-density lipoprotein isolated from type I (insulin-dependent) diabetic subjects with human monocyte-derived macrophages. *Metabolism*, 1989. 38(11): p. 1108-1114.
129. Vergès, B., Dyslipidemia in type 1 diabetes: a masked danger. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2020. 31(6): p. 422-434.
130. Thomas, M.C., et al., Serum Lipids and the Progression of Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2006. 29(2): p. 317-322.
131. Femlak, M., et al., The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk. *Lipids in health and disease*, 2017. 16(1): p. 1-9.

132. Enkhmaa, B., E. Anuurad, and L. Berglund, Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res*, 2016. 57(7): p. 1111-25.
133. Grundy, S.M., et al., 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019. 73(24): p. e285-e350.
134. Committee, A.D.A.P.P., 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 2021. 45(Supplement_1): p. S144-S174.
135. Excellence, N.I.f.H.a.C., Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. . 2014: London: NICE.
136. Jellinger, P.S., et al., American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*, 2017. 23(Suppl 2): p. 1-87.
137. Mach, F., et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020. 41(1): p. 111-188.
138. Feingold, K.R., Cholesterol lowering drugs. *Endotext [Internet]*, 2021.
139. Feingold, K.R. and C. Grunfeld, Utility of advanced lipoprotein testing in clinical practice. 2016.
140. Orringer, C.E., T.A. Jacobson, and K.C. Maki, National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk. *J Clin Lipidol*, 2019. 13(6): p. 860-872.
141. Feingold, K.R., Triglyceride lowering drugs. *Endotext [Internet]*, 2021.
142. Unal-Cevik, I., S. Sarioglu-Ay, and D. Evcik, A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *The Journal of Pain*, 2010. 11(11): p. 1129-1135.
143. Subramanian, S. and A. Chait, Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2012. 1821(5): p. 819-825.
144. Tan, F., et al., Associated risk factors in the early stage of diabetic retinopathy. *Eye and Vision*, 2019. 6(1): p. 1-10.
145. Chew, E.Y., 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(12): p. 2443-2451.

146. Savastano, M.C., B. Lumbroso, and M. Rispoli, In Vivo Characterization Of Retinal Vascularization Morphology Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, 2015. 35(11): p. 2196-2203.
147. Borrelli, E., et al., Volume rendered 3D OCTA assessment of macular ischemia in patients with type 1 diabetes and without diabetic retinopathy. *Scientific reports*, 2021. 11(1): p. 1-7.
148. Sousa, D.C., et al., Optical coherence tomography angiography study of the retinal vascular plexuses in type 1 diabetes without retinopathy. *Eye*, 2020. 34(2): p. 307-311.
149. Wei, Q., et al., Relationship Between Risk Factors and Macular Thickness in Patients with Early Diabetic Retinopathy. *International Journal of General Medicine*, 2022: p. 6021-6029.
150. Bressler, N., et al., Observational study of subclinical diabetic macular edema. *Eye*, 2012. 26(6): p. 833-840.
151. Bhavsar, K.V. and M.L. Subramanian, Risk factors for progression of subclinical diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, 2011. 95(5): p. 671-674.
152. Sasaki, M., et al., Association of serum lipids with macular thickness and volume in type 2 diabetes without diabetic macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014. 55(3): p. 1749-1753.
153. Clair, C., et al., The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine*, 2015. 30(8): p. 1193-1203.
154. Nickavar, A., et al., Usefulness of Doppler ultrasound for the early diagnosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Ultrasound*, 2022. 25(1): p. 79-82.
155. Benarous, R., et al., Differential Association of Serum Lipids with Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011. 52(10): p. 7464-7469.
156. Candido, R. and T.J. Allen, Haemodynamics in microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2002. 18(4): p. 286-304.
157. Thomas, M.C., et al., Hyperfiltration in type 1 diabetes: does it exist and does it matter for nephropathy? *Diabetologia*, 2012. 55(5): p. 1505-1513.
158. Ito, H., et al., The estimated GFR, but not the stage of diabetic nephropathy graded by the urinary albumin excretion, is associated with the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*, 2010. 9(1): p. 1-10.
159. You, Q.S., et al., Macular vessel density measured with optical coherence tomography angiography and its associations in a large population-based study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2019. 60(14): p. 4830-4837.

160. Lee, D.-H., et al., Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *PloS one*, 2018. 13(8): p. e0202103.
161. Cao, D., et al., Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta diabetologica*, 2018. 55(5): p. 469-477.
162. Tang, F.Y., et al., Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 1-10.
163. Zarranz-Ventura, J., et al., Evaluation of microvascular changes in the perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography (OCTA) in type I diabetes mellitus: A large scale prospective trial. *BMC medical imaging*, 2019. 19(1): p. 1-6.
164. Mameli, C., et al., Analysis of retinal perfusion in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes using optical coherence tomography angiography. *Journal of diabetes research*, 2019. 2019.

EKLER**Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu**

İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Bu bilgilendirilmiş gönüllü onam formu, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Diyabet Polikliniği'ne başvuran Tip1 Diabetes Mellitus tanılı hastaları "Tip1 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi" isimli araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Araştırmayı yürüten merkez: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Sorumlu araştırmacı: Doç. Dr. Özlem Soyluk Selçukbiricik

Yardımcı araştırmacı: Dr. Yağmur Cantürk

Birinci Bölüm: Araştırma Hakkında Bilgiler

"Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi" adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Diyabet tanılı hastalarda zaman içinde hastalığa bağlı olarak damarlar, kalp, böbrekler, gözler ve sinirleri etkileyen çeşitli hasarlanmalar meydana gelebilmektedir. Bu hasarlanmaların önüne geçebilmek için hastalar düzenli aralıklarla çeşitli testler ve muayene yöntemleri ile incelenmekte ve izlenmektedir. Diyabet, kalp ve damar hastalıkları için çok önemli bir risk faktörüdür. Eşlik eden, kandaki yağ düzeyi bozuklukları da diyabetli hastalarda kalp ve damar hastalıklarına katkıda bulunan önemli bir etkidir. Bu yüzden riskli hastaların belirlenip erken tedavi edilmesi önemlidir. Mevcut çalışmalar ve risk hesaplayıcıları genellikle tip 2 diyabet tanılı hastalardan elde edilen verilere dayanılarak oluşturulduğu için tip1 diyabet tanılı hastalarda da kalp ve damarlar açısından risk faktörlerinin ortaya konması ve bunlar arasındaki ilişkinin saptanması çok önemlidir.

Bu araştırmada poliklinik dosyanızdan yaş, cinsiyet, eğitim durumunuz, meslek, medeni hal, memleket, sigara ve alkol kullanımı, diyabet süresi, eşlik eden kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, ailede diyabet ve kalp hastalığı varlığı, diyabete ait komplikasyon varlığı gibi bilgiler elde edilecek. Yine son 3 ay içindeki rutin poliklinik kontrolünüzde bakılmış olan kan tetkik (kan yağ düzeyleri, kan şekeri, kan şekeri ortalaması, vb) sonuçlarınız poliklinik dosyanız üzerinden incelenecektir. Uyku düzeni ve fiziksel aktivite düzeyiniz, doğum kilonuz sorgulanacaktır. Fiziksel aktivite düzeyinizi ölçmek için bir anket (Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-IPAQ (kısa form)) yapılacaktır. Boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, kan basıncı ölçümleriniz yapılacak ve sinirsel etkilenmeyi ölçmek için bir anket uygulaması (DN4) ve poliklinik şartlarında muayene (monofilaman ve diyapozon

kullanılarak) yapılacaktır.

Radyoloji bölümünde ultrason aleti ile cildinizin üzerinden vücudunuza herhangi bir ilaç veya ışın maruziyeti olmaksızın böbrek atardamarından (renal arterlerde rezistif indeks) ve boyun atardamarından (karotis intima media kalınlığı) bir ölçüm yapılacaktır.

Göz hastalıkları bölümünde de gözün arka tabakasında şeker hastalığından etkilenme olup olmadığını ve varsa derecesini belirlemek amacıyla göz dibi muayenesi yapılacaktır. Ayrıca yine herhangi bir ilaç veya ışın kullanılmaksızın Optik Koherens Tomografi cihazı ile inceleme yapılacaktır.

Bilgileriniz üçüncü şahıslarla kesinlikle paylaşılmayacaktır. Araştırma sırasında herhangi bir zarar görmeniz beklenmemektedir.

İkinci Bölüm: Katılımcının Beyanı

Doç. Dr. Özlem Soyluk Selçukbiricik ve Dr. Yağmur Cantürk tarafından (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı) "Tip1 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi" konulu bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "gönüllü" olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde gönüllü olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

Üçüncü Bölüm: Gönüllünün Onayı

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana sözlü ve yazılı olarak açıklama yapıldı. Bu koşullarla dosya bilgilerimin araştırma için incelenmesini, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, tansiyon ölçümlerinin yapılmasını, sinir muayenesi yapılmasını, DN4 ve IPAQ (kısa form) anketlerinin yapılmasını, radyolojide ultrason aleti ile böbrek ve boyun atardamarları ile ilgili ölçümlerin yapılmasını, göz hastalıklarında göz muayenesi, OCT cihazı ile inceleme yapılmasını kendi rızamla ve hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı-Soyadı:

Adresi:

Gönüllünün;

Telefon-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin;

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının;

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başında sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin veya görüşme tanığının;

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon-Faks:

Tarih ve İmza: