



T.C.

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP – 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA KOGNİTİF FONKSİYONLARIN
MİNİ MENTAL TEST (MMSE) DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIĞIN
EVRESİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Burak Aslum

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İhsan Ateş



T.C.

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP – 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA KOGNİTİF FONKSİYONLARIN
MİNİ MENTAL TEST (MMSE) DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIĞIN
EVRESİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Burak Aslum

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak bu çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında büyük desteği ve emeği olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. İhsan Ateş'e,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaştıkları ve eğitimim süresince gösterdikleri özveri için Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde görevli Sayın Uz. Dr. Selma Karaahmetoğlu ve Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nden emekli Sayın Uz. Dr. Nisbet Yılmaz'a,

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük emeği olan Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde görevli Sayın Uz. Dr. Osman İnan'a ve istatistikte yaptığı katkılardan ötürü Sayın Uz. Dr. Ali Can Kurtipek'e,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, asistanlık sürecimin başından sonuna kadar dostluk ve desteklerini tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan değerli anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Aslum, B. Tip-2 Diabetes Mellitus Hastalarında Kognitif Fonksiyonların MMSE (Mini Mental Test) ile Değerlendirilmesi ve Hastalığın Evresine Göre Karşılaştırılması. Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022

Diabetes mellitus, insülin hormonunun pankreastan sekresyonunda oluşan yetersizlik ve/veya doku ve organlarda yeterli etkinlik gösterememesi sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitus prevalansı, son yıllarda ülkemizde ve dünyada belirgin bir artış göstermektedir. Temel olarak dört ana başlık altında incelenen Diabetes mellitus etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler etki göstermektedir.

Diabetes mellitus, metabolik parametreler üzerinde bozukluğa yol açan bir hastalık olmasının yanı sıra, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle morbidite ve mortaliteye zemin hazırlamaktadır. Diabetes mellitusun makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile ilgili literatürde mevcut pek çok çalışma bulunmasına rağmen, hastalığın kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini gösteren çalışma sayısı oldukça azdır. Bu tez çalışmasında Tip – 2 Diabetes mellitusun kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini göstermeyi ve hastaların Diabetes mellitus nedeniyle almakta olduğu tedavi, mevcut olan komplikasyonlar, hastalığın süresi ve var olan ek hastalıklarına göre ortaya çıkan kognitif fonksiyon bozukluğunun düzeyini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Eylül 2021 – Şubat 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş olan 509 hasta dahil ettik. Çalışmaya dahil edilen prediyabetik ve Tip – 2 DM tanılı hastalar eğitim durumu, eşlik eden hipertansiyon, yaş, cinsiyet, diyet uyumu, almakta olduğu tedavi, hastalığın süresi ve eşlik eden komplikasyonlara göre Mini – Mental Test ile kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel analiz yapıldı.

İstatistiksel analiz sonucunda Tip – 2 DM tanısı, ileri yaş, eğitimsiz olmak, eşlik eden hipertansiyon varlığı, diyet uyumsuzluğu, insülin kullanımı, uzun süren hastalık durumu ve eşlik eden komplikasyon varlığının kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu tespit ettik. . Trigliserit yüksekliği, HbA1c yüksekliği, açlık kan şekeri yüksekliği, ALP yüksekliği, üre yüksekliği ve kreatinin yüksekliği olan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu olasılığının

daha fazla olduğunu belirledik. LDL yüksekliği ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında negatif ilişki olduğunu saptadık.

Sonuç olarak bu çalışmanın ışığında Tip – 2 DM'nin kognitif fonksiyon bozukluğu açısından bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Tip – 2 DM'nin kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle poliklinikte diyabetik hastalar değerlendirilirken kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirme yapılması da düşünülebilir.

Anahtar kelimeler; Diabetes mellitus, prediyabet, mini – mental test, kognitif fonksiyon bozukluğu



ABSTRACT

Aslum, B. Evaluation of Cognitive Functions in Patients with Type – 2 Diabetes Mellitus (T2DM) by using Mini – Mental State Examination (MMSE) and Its Comparing to Stage of Disease, Ankara City Hospital, Department of Internal Medicine, Specialization thesis, Ankara, 2022

Diabetes Mellitus is a chronic, hyperglycemic metabolic disease which is caused by lack of insulin in secretion from pancreas and/or in effectiveness at peripheral tissues and organs. Prevalance of Diabetes is rapidly increasing in the World and in our country, contemporarily. In etiopathogenesis of Diabetes mellitus, that can be examined under four main groups, genetic and environmental factors take part.

Besides being a disease causing disturbances in metabolic parameters, Diabetes mellitus can provide basis to morbidity and mortality because of its macrovascular and microvascular complications. Although there is a large amount of studies about the macrovascular and microvascular complications of Diabetes mellitus, studies showing the effect of cognitive impairment in T2DM is few. In this thesis research, we aimed to demonstrate the effect of Diabetes mellitus on cognitive functions and to compare the treatments, ongoing complications, duration and comorbidities of T2DM to the cognitive impairment level.

In this study, we included 509 people who applied to the Internal Medicine Outpatient Clinic of Ankara City Hospital between September 2021 – February 2022. Patients who have been diagnosed prediabetes or T2DM are examined with Mini – Mental State Examination (MMSE) according to accompanying hypertension, age, gender, dietary compliance, T2DM treatment, duration and the complications, and statistically analysed between groups.

In result of statistical analysis, we have found that T2DM diagnosis, elderly age, being uneducated, accompanying hypertension, dietary noncompliance, using insulin, long duration of disease and complications are related to cognitive impairment. We have also detected an increased risk of cognitive impairment in patients with high triglyceride, HbA1c, fasting blood glucose, ALP, urea and creatinine levels. In addition, we have noted a negative correlation between high LDL levels and cognitive impairment.

As a result, in this study, Diabetes mellitus has been thought as a risk factor to cognitive impairment. Examination on cognitive functions can be thought when patients with diabetes are evaluated in outpatient clinics because of the cognitive impairment caused by T2DM.

Key words; Diabetes mellitus, prediabetes, mini – mental state examination, cognitive impairment



İçindekiler Tablosu

TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET.....	4
ABSTRACT.....	6
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	10
TABLolar DİZİNİ.....	11
KISALTMALAR.....	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI VE KLİNİĞİ.....	15
2.2. DİABETES MELLİTUS'UN ETYOLOJİSİ.....	15
2.3. DİABETES MELLİTUS'UN PATOFİZYOLOJİSİ.....	17
2.4. DİABETES MELLİTUS TANISI.....	20
2.5. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI.....	21
2.5.1 DİABETES MELLİTUS'UN MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI.....	21
2.5.1.1 KARDİOVASKÜLER HASTALIK.....	21
2.5.1.2 SEREBROVASKÜLER OLAY.....	23
2.5.2 DİABETES MELLİTUS'UN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI.....	24
2.5.2.1. NEFROPATİ.....	24
2.5.2.2. RETİNOPATİ.....	25
2.5.2.3. NÖROPATİ.....	28
2.6. DİABETES MELLİTUS'UN TEDAVİSİ.....	30
2.6.1. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ.....	30
2.6.2. FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZ.....	31
2.6.3. İNSÜLİN DIŞI TEDAVİLER.....	31
2.6.3.1. BİGUANİD GRUBU İLAÇLAR.....	31

2.6.3.2. SÜLFONİLÜRE VE GLİNİD GRUBU (SEKRETOGOG) İLAÇLAR.....	32
2.6.3.3. TIAZOLİDİNON GRUBU İLAÇLAR.....	33
2.6.3.4. ALFA – GLUKOZDİAZ İNHİBİTÖRLERİ.....	33
2.6.3.5. GLUKAGON BENZERİ PEPTİD – 1 (GLP – 1) ANALOGLARI.....	34
2.6.3.6. DİPEPTİDİL PEPTİDAZ – 4 (DPP – 4) İNHİBİTÖRLERİ.....	34
2.6.3.7. SODYUM – GLUKOZ KO – TRANSPORTER – 2 (SGLT – 2) İNHİBİTÖRLERİ.....	35
2.6.4. İNSÜLİN TEDAVİSİ.....	35
2.7. PREDİYABET.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ, KAPSAMI VE TASARIMI.....	41
3.2. İSTATİSTİK.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	55
6. KISITLILIKLAR.....	64
7. SONUÇ.....	65
KAYNAKÇA.....	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: HbA1c'nin yıllar içerisindeki kullanımı.....	20
Şekil 1.2: Diabetes Mellitus'un Komplikasyonlarına Katkıda Bulunan Mekanizmalar.....	28



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1: Tip – 1 Diabetes Mellitus’un Evreleri.....	17
Tablo 1.2: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	20
Tablo 1.3: Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri.....	22
Tablo 1.4: Etki Sürelerine Göre İnsülin Preparatları.....	37
Tablo 1.5: Prediyabet gelişimi açısından risk faktörleri.....	39
Tablo 1.6: Demografik Veriler.....	44
Tablo 1.7: Laboratuvar Verilerin Ortanca ve Çeyreklikler Arası Aralık Değerleri.....	46
Tablo 1.8: Demografik Verilere Göre MMSE Sonuçları ve İstatistiksel Anlamlılık Oranları.....	49
Tablo 1.9: Laboratuvar Verilerine Göre MMSE Sonuçları ve İstatistiksel Anlamlılık Oranları.....	51
Tablo 1.10: Hafif kognitif bozukluk ile ilişkili risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli regresyon analizi.....	54
Tablo 1.11: Mini – Mental Test’te Yer Alan Sorular.....	56
Tablo 1.12: Eğitimsizler İçin Mini – Mental Test’te Yer Alan Sorular.....	57

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ACEi: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti

ADP: Adenozin Difosfat

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMPK: 5' – adenozin monofosfat – aktive protein kinaz

APG: Açlık Plazma Glukozu

ARB: Anjiotensin Reseptör – 2 Blokörü

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP: Adenozin Trifosfat

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

DCCT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması

DM: Diabetes Mellitus

DPP – 4: Dipeptidil Peptidaz – 4

GDH: Glikojen Depo Hastalığı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GLP – 1: Glukagon-like Peptid – 1

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: High – density Lipoprotein

HNF: Hepatosit Nükleer Faktör

IPF: Islet Proliferasyon Faktör

IQR: Interquartile Range

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LDL: Low – density Lipoprotein

mGDP: Mitokondriyal Gliserofosfat Dehidrojenaz

MMSE: Mini – Mental Test

MoCA: Montreal Bilişsel Testi

MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

OAD: Oral Antidiyabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PFK – 1: Fosfofruktokinaz – 1

PG: Plazma Glukozu

RAAS: Renin – Anjiotensin – Aldosteron Sistemi

SGLT – 2: Sodyum-glukoz ko-transporter – 2

TKŞ: Tokluk Kan Şekeri

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

VEGF: Vasküler Endotelial Growth Faktör

VF: Sözel Akıcılık Testi

VIT: Görsel Tanıma Testi

WAIS: Wechsler Erişkin Zeka Testi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, insülin hormonunun pankreastan sekresyonunda oluşan yetersizlik ve/veya insülin hormonunun doku ve organlarda yeterli etkinlik gösterememesi sonucu ortaya çıkan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluk ile sonuçlanan, kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitus prevalansı, son yıllarda ülkemizde ve dünyada belirgin bir artış göstermektedir. Temel olarak dört ana başlık altında incelenen Diabetes mellitus etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler ortak etki göstermektedir.

Diabetes mellitus, metabolik parametreler üzerinde bozukluğa yol açan bir hastalık olmasının yanı sıra, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle morbidite ve mortaliteye zemin hazırlamaktadır. Diabetes mellitus'un en iyi bilinen komplikasyonları ateroskleroza bağlı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklara ek olarak mikrovasküler komplikasyonlar olarak da bilinen retinopati, nefropati ve nöropatidir. Diabetes mellitus nedeni yatan hastalar ve yine Diabetes mellitus nedeniyle polikliniğe başvuran hastalar bu komplikasyonlar açısından değerlendirilirken, hastalarda var olan diğer semptomların Diabetes mellitus ile ilişkisi olup olmadığı net olarak anlaşılamamaktadır.

Diabetes mellitus'un makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile ilgili literatürde pek çok çalışma mevcut olmasına rağmen hastalığın yol açtığı diğer durumlar ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yatan hasta ve polikliniklerde hastalar tetkik ve tedavi edilirken, diyabetli hastaların algı düzeyleri ve kognitif fonksiyonlarında zayıflık olduğu tarafımızca gözlenmiştir. Bu kognitif fonksiyon bozukluğu, sadece bilinen nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olan hastalarda veya diyabete bağlı komplikasyon görülen hastalarda değil, herhangi bir ek hastalığı veya diyabete bağlı komplikasyonu olmayan, ancak daha önceden Diabetes mellitus tanısı almış hastalarda da gözlenmiştir. Bu nedenle tarafımızca diyabetin kognitif fonksiyonlar üzerinde negatif etki gösterdiği düşünülmüş olup bu durumun diyabetin bir başka komplikasyonu olup olmadığı araştırılmak istenmiştir. Bu tez çalışmasında Tıp – 2 Diabetes mellitusun kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini göstermeyi ve hastaların Diabetes mellitus nedeniyle almakta olduğu tedavi, mevcut olan komplikasyonlar, hastalığın süresi ve var olan ek hastalıklarına göre ortaya çıkan kognitif fonksiyon bozukluğunun düzeyini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI VE KLİNİĞİ

İlk kez M.S. 200 yılında Kapadokyalı Aratheus tarafından tanımlanmış olan Diabetes Mellitus, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre insülin hormonunun pankreas tarafından üretilmesi ve/veya üretilen insülinin organizmanın doku ve organlarında işlev görememesi sonucu ortaya çıkan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozukluğuna yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olmakla birlikte, DM prevalansının tüm dünyada %5-10 arasında olduğu gözlenmiştir(1). Diabetes mellitus; Tip – 1, Tip – 2, sınıflandırılmamış ve Gestasyonel DM olmak üzere 4 ana grup altında değerlendirilmektedir (2)

Tip – 1 DM ve Tip – 2 DM’de hastalık seyri ve progresyonu kişiden kişiye göre değişkenlik göstermektedir. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) ve Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) gibi durumların ortaya konması ile, geçmişte hakim olan genç yaşta Tip – 1 DM, ileri yaşlarda Tip – 2 DM görüldüğü görüşü artık güncelliğini korumamaktadır. Hem Tip – 1 hem Tip – 2 DM, her iki yaş grubunda görülüyor olsa da çocukluk çağında Tip – 1 DM’nin presente olma olasılığı daha yüksektir. Çocukluk çağında ortaya çıkan Tip – 1 DM hastaları, genellikle poliüri ve polidipsi semptomları ile hastaneye başvurmakta, ancak hastaların yaklaşık 1/3’ü diyabetik ketoasidoz sonucunda tanı almaktadır. Yetişkin bireylerde ise bu durumun aksine Tip – 1 DM tanısı konulmasında daha fazla zorluk yaşanmaktadır.

2.2. DİABETES MELLİTUS’UN ETYOLOJİSİ

Hem Tip – 1 hem de Tip – 2 DM’de, pankreastaki Langerhans adacıklarında yer alan β hücrelerinde genetik ve çevresel faktörlere bağlı kayıp söz konusudur. Her iki DM durumunda da hiperglisemi geliştikten sonra hiperglisemiye bağlı komplikasyonların meydana gelme riski hemen hemen aynıdır. Patofizyolojik olarak Tip – 1 DM, diğer DM tiplerine göre daha net aydınlatılmış olup, en az iki antibody varlığının hiperglisemi oluşması ve buna bağlı olarak da diyabet gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (3). HbA1c seviyelerindeki yükselme, hastalık başlangıcından önce görülmektedir. Tip – 1 DM’de 3 evre mevcut olup bu evreler Tablo 1.1’de gösterilmiştir(4).

Tip – 2 DM’de, Tip – 1 DM’den farklı olarak pankreas β hücre hasarı net olarak aydınlatılamamıştır. Tip – 2 DM’de oluşan β hücre hasarının, ön planda metabolik stres ve inflamasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

	Evre – 1	Evre – 2	Evre – 3
Karakteristik	Otoimmünite	Otoimmünite	Yeni başlayan hiperglisemi
	Normoglisemi	Disglisemi	Semptomatik
	Presemtomatik	Presmptomatik	
Tanı Kriteri	Multiple antibodyler	Multiple antibodyler	Klinik semptomlar
	BAG ve BGT olmaması	Disglisemi: BAG veya BGT varlığı	Standart kriterlere uyan DM
		AKŞ: 100 – 125 mg/dl	
		TKŞ: 144 – 199 mg/dl	
		HbA1c: % 5,7 – % 6,5	

Tablo 1.1: Tip – 1 Diabetes Mellitus’un Evreleri (4) (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’nin (TEMED) 2020 Yılında Yayımlanan Diabetes Mellitus Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu’ndan Alıntılanmıştır)

Tip – 2 DM gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (5). Tip – 2 DM hastalarının %5 – 10’unu oluşturan MODY hastalarında, diyabetin genetik temeli kesin olarak aydınlatılmış olup, geri kalan hastaların genetik temeli net olarak belirlenememiştir (6). 14 farklı tipi olan MODY, monogenik hastalıklar olup otozomal dominant kalıtım paterni göstermektedir. En sık görülen tipleri MODY 1,2,3,4 ve 5 olan MODY’nin en sık görülen tiplerinde gösterilmiş olan mutasyonlar MODY 1-3-5’te hepatosit nükleer faktör (HNF) MODY 2’de Glukokinaz, MODY 4’te islet proliferasyon faktör (IPF) genlerindeki mutasyonlardır (7,8). Bu mutasyonlardan HNF ve IPF’nin β hücre proliferasyonunda kilit rol oynadığı kanıtlanmıştır (9). Tip – 2 DM tanısı almış hastaların %75 – 80’inde ise hastalığın ortaya çıkmasında genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan çevresel faktörler obezite, sedanter yaşam tarzı, yaşam tarzı ve sigara kullanımıdır (5).

2.3. DİABETES MELLİTUS'UN PATOFİZYOLOJİSİ

Tip – 1 DM en az iki antibody varlığına bağlı olarak gelişmektedir. Tip – 2 DM'nin temel patogenezinde, çevresel faktörlerin direkt veya indirekt etkisine bağlı olarak ortaya çıkan β hücre hasarı, bunun sonucunda da artmış plazma glukozu seviyelerine karşı yetersiz β hücre yanıtı yer almaktadır (6,10).

İnsülin sekresyonu, artmış plazma glukozu düzeyine yanıt olarak pankreasta yer alan β hücreler tarafından sağlanır. İnsülin sekresyonu metabolik faktörler, nörotransmitterler ve aminoasit ve yağ asidi gibi enerji kaynakları ile düzenleniyor olsa da β hücre fonksiyonunu temel olarak plazma glukoz düzeyleri kontrol etmektedir. β hücresine glukoz taşıyıcıları ile giren glukoz, glukokinaz enzimi aracılığıyla hızla glukoz-6-fosfata dönüştürülür. Bu işlem sonucunda mitokondriyal oksidasyon artarak ATP üretimi sağlanır. β hücre içerisinde ATP/ADP oranının ATP lehine artmasının sonucunda hücre zarında depolarizasyona yol açan K-ATP kanalları kapanarak voltaj bağımlı L-tipi Ca^{+2} kanallarının açılması sağlanır. Hücre içi Ca^{+2} düzeylerindeki artışa bağlı olarak insülin içeren sekretuar granüller ekzositoz ile hücre dışına gönderilir. (11)

Tip – 2 DM'de insülin sekresyonundaki azalmanın nedeninin β hücre sayısındaki azalma veya insülin üretim yeteneğindeki azalma olduğuna dair yeterli kanıt bulunamamıştır. Bir prohormon olan proinsülinde eşit düzeylerde insülin ve c-peptid salgılanmaktadır. İlk kez 1989 yılında Reaven tarafından tanımlanmış olan insülin rezistans sendromunda açlık plazma insülin seviyesi genellikle normal veya artmış olarak gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada Tip – 2 DM hastalarında proinsülin seviyesinde artış olduğu gözlenmiştir(12). Bu durum, Tip – 2 DM hastalarında insülin rezistansının bir göstergesi olarak kabul edilir (6). İnsülin sekresyonunun regülasyonu glukozun yanı sıra aminoasitler serbest yağ asitleri ve birtakım hormonlar tarafından sağlanmaktadır. Aminoasitler ve serbest yağ asitlerinin yanı sıra gastrointestinal sistemden salınan GLP-1, gıda alımı, kolinerjik ve β 2 adrenerjik agonistler insülin sekresyonunun stimülasyonuna, α 2 agonistler, somatostatin ve bazı prostoglandinler insülin sekresyonunu inhibisyonuna yol açmaktadır (13).

Glukoza karşı oluşan insülin yanıtı bifaziktir. Akut yanıt ilk 10 dakikada gözlenmekte iken, hiperglisemi devam ettiği sürece geç yanıt gözlenmektedir. Diyabette genellikle geç yanıt genellikle korunmuş iken, akut yanıtta bir defekt söz konusudur (14). Bu duruma ek olarak normal bireylerde mevcut olan 12 – 15 dakika aralığındaki oskulatuar insülin sekresyonu, Tip

– 2 DM hastalarında kaybolmuş olarak gözlenmektedir. Bu oskulatuar insülin sekresyonundaki kaybın β hücre disfonksiyonuna yol açtığı öne sürülmektedir (15).

İnsülin sekresyon kaskadındaki birtakım stimüle ve inhibe edici faktörler sonucunda insülin sekresyonunda bozukluk meydana gelebilir. Tip – 2 DM’de bozulmuş insülin sekresyonunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte problemin ön planda glukozu karşı bozulmuş insülin sekresyonu olduğu öne sürülmektedir (16). Glukotoksik etki adı verilen duruma katkı sağlayan GLUT – 2, FAD bağlı mitokondrial gliserofosfat dehidrogenaz, piruvat karboksilaz ve artmış glukoz-6-fosfataz seviyeleri, insülin sekresyonunda artış ve hipergliseminin düzeltilmesi ile normal düzeylere ulaşmaktadır (17–21). Normoglisemi sağlanması ile glukotoksitede azalma görülmekle birlikte, glukozu karşı insülin yanıtı tam olarak eskiye dönememektedir (22). Glukotoksitenin yanı sıra, serbest yağ asitlerinin artışı sonucunda akut dönemde insülin sekresyonunda artış(13) gözlenmekte olsa da kronik dönemde β hücreler üzerinde lipotoksik etki görülmekte, bunun sonucunda β hücre disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır (23). β hücrelerinde insülinin yanı sıra üretilen bir diğer peptid olan amilın veya bir diğer bilinen adıyla amiloid üreten polipeptidlerin fibrilasyonu sonucunda oluşan amiloid tip – 2’nin β hücrelerde birikimi, β hücre disfonksiyonuna yol açan bir diğer mekanizmadır(24,25). Otopsi serilerinde diyabetik hastaların %90’ında β hücrelerde amiloid depolandığı görülmüş ve hastalığın ciddiyeti ile depolanan amiloid miktarı arasında bir korelasyon gözlenmiştir (26).

İnsülin rezistansı, endojen ve ekzojen insülinin hedef dokuda yeterli yanıt oluşturamaması ve normogliseminin sağlanması için daha yüksek düzeylerde insüline gereksinim duyulması şeklinde tanımlanmaktadır(27,28). Tip – 2 DM’nin yanı sıra obezite, sigara kullanımı, kortizol ve büyüme hormonu gibi bazı hormonların arttığı durumlar ve β adrenerjik blokör ve tiazid diüretikleri gibi bazı ilaçların kullanımı durumunda da insülin rezistansı görülebilmektedir (29,30). Bu bağlamda, hiperinsülinemi, insülin rezistansı için bir gösterge olarak değerlendirilmektedir(31).

İnsülin direncinden Tip – 2 DM gelişiminde karaciğer, kas doku ve yağ doku primer rol oynayan insülin rezistans bölgeleridir(32). İnsülin sensitivitesinin belirlenmesinde altın standart yöntem normoglisemik – hiperinsülinemik klemp tekniğidir(14,32) Bu yöntemde intravenöz yoldan insülin infüzyonu ile eş zamanlı glukoz infüzyonu yapılır ve normogliseminin sürdürülmesi sağlanır(14). Bu teknik ile hepatik insülin sensitivitesi glukoz turnoverı üzerinden hesaplanabilmektedir.

Bir gecelik açlık sonrasında alınan glukozun çok büyük bir kısmı, başta beyin olmak üzere insülin bağımsız dokular tarafından metabolize edilmektedir. Emilen glukozun yaklaşık olarak %25'i ise insülin sensitif dokular tarafından kullanılır. Yemek sonrası dönem haricinde hepatik insülin rezistansı, glukoneogenez artışı neticesinde artmış hepatik glukoz üretimi şeklinde ortaya çıkmakta olup, bu dönemde ekstrahepatik dokulardaki insülin rezistansından daha büyük öneme sahiptir(33). Yemek sonrası dönemde ise hepatik glukoz üretimi baskılanmakta, hepatik insülin rezistansı ve ekstrahepatik dokulardaki insülin rezistansı eşit önem taşımaktadır(33,34).

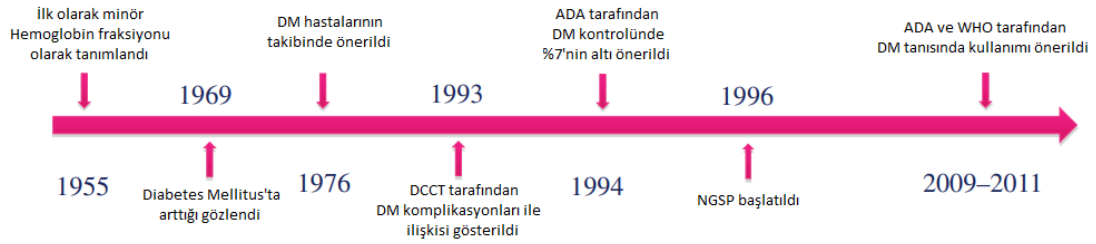
Tip – 2 DM hastalarında glukoz – 6 – fosfataz enzim aktivitesinde artış ve glukokinaz aktivitesinde azalma gözlenmiş olup, bu durumun sonucunda endojen glukoz üretiminde artış görülmektedir(35). İnsülin ile regüle olan glukoz taşıyıcısı GLUT – 4 ekspresyonu, Tip – 2 DM'li hastalarda kas dokuda normal olarak bulunmuştur. Ancak iskelet kası ve yağ dokuda insülin sinyal sistemlerindeki anormalliklere bağlı olarak aktivitede bozulma gerçekleşmektedir. Lakin insülin direncinin zayıf veya minimal olduğu zayıf Tip – 2 DM hastalarının da mevcut oluşu, hastalığın oluşum mekanizmasının yalnızca glukotoksisite veya lipotoksisite ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Yine de insülin direncinin Tip – 2 DM gelişiminde başlıca predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. Tauri Hastalığı olarak da bilinen Tip – VII Glikojen Depo Hastalığı (GDH) hastalarında fosfofruktokinaz – 1 (PFK – 1) enzim eksikliği mevcut olup bu hastalarda miyopati, insülin rezistansı ve insülin sekresyonunda bozulma gözlenmiştir(36). Bu hastalarda oskulatuar insülin salınımının bozulmuş olması, Tip – 2 DM'nin bazı subgruplarının gelişimi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak Tip – 2 DM; insülin salınımında azalma ve üretilen insülinin karaciğerde ve karaciğer dışı dokularda fonksiyon görememesi sonucu ortaya çıkan bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.4. DİABETES MELLİTUS TANISI

Diabetes Mellitus tanı kriterleri, son olarak 2018 yılında yayımlanmış olan ADA (Amerikan Diyabet Cemiyeti) kılavuzunda düzenlenmiş olup Tablo 1.2’de Diabetes Mellitus tanı kriterleri görülmektedir(37). Günümüzde tanı kriteri olarak açlık plazma glukozu (APG) herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukozu, OGTT ve HbA1c kullanılmaktadır. HbA1c, hemoglobin molekülüne bağlanan glukoz yüzdesi olup, günümüzde 90 günlük plazma glukoz konsantrasyonunun belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (38). HbA1c’nin DM tanısında kullanımının tarihçesi Şekil 1.1’de gösterilmiştir (39).

Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri
APG $\geq$ 126 mg/dl (Açlık öncesi en az 8 saat kalori alımı olmamalıdır)
Veya
OGTT sonrasında 2. saat TKŞ $\geq$ 200 mg/dl (OGTT, 75 gr glukoz içeren sıvı ile yapılmalıdır)
Veya
HbA1c $\geq$ %6,5
Veya
Hiperglisemi semptomları olan hastada rastlantısal bakılan kan şekeri $\geq$ 200 mg /dl

Tablo 1.2: Diabetes Mellitus’un Tanı Kriterleri



ADA: Amerikan Diyabet Akademisi; DCCT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması; NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı; WHO: Dünya Sağlık Örgütü

Şekil 1.1: HbA1c'nin yıllar içerisindeki kullanımı (Journal of Diabetes dergisinden Ding ve arkadaşlarının çalışmasından alıntılanmıştır(39))

2.5. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Diabetes Mellitus, hastalığın hiperglisemik etkilerinin yanı sıra akut ve kronik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Akut dönemde daha çok hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz gibi metabolik komplikasyonlar görülmekte iken, kronik dönemde vasküler yapıların etkilenmesine bağlı olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar karşımıza çıkmaktadır. Miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay gibi durumlar büyük damarların etkilenmesine bağlı karşımıza çıkmakta iken; küçük damarlarda etkilenme sonucunda retinopati, nöropati ve nefropati görülmektedir. Diabetes Mellitus'un diğer uzun dönem komplikasyonları ise depresyon, demans ve seksüel disfonksiyon şeklinde ortaya çıkmaktadır.

2.5.1 DİABETES MELLİTUS'UN MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Diabetes mellitus, hipergliseminin etkileri sonucunda büyük damarlarda ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlamakta olan bir hastalık olup, bu ateroskleroz neticesinde klinik olarak makrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Büyük damarlardaki ateroskleroz sonucunda ortaya çıkan makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalıklardır.

2.5.1.1 KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalık için primer risk faktörlerinden biri arasında yer almakta olup, diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık görülme riski, daha önce miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş non – diyabetik hastalar ile aynıdır(40,41). Kardiyovasküler hastalık için primer risk faktörleri Tablo 1.3'te gösterilmiştir. Diabetes Mellitus hastalarında mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup, hastaların yaklaşık yarısında karşımıza çıkmaktadır (40). Tip – 1 DM'de kardiyovasküler hastalık daha çok diyabetik nefropati sonrası görülmekte iken, Tip – 2 DM'de dislipidemi, kötü glisemik kontrol ve hipertansiyona ek olarak renal fonksiyon bozukluğu majör risk faktörleridir (42).

Modifiye Edilemeyen Faktörler	Modifiye Edilebilen Faktörler
Yaş	Hipertansiyon
Cinsiyet	Tütün Kullanımı
Aile Öyküsü	Diabetes Mellitus
	Fiziksel İnaktivite
	Obezite
	Sağlıksız Beslenme
	Kolesterol ve Lipitler
	Depresyon ve Anksiyete
	Stres

Tablo 1.3: Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Hiperglisemi, kompleks aterom plağı oluşumuna katkıda bulunan bir durumdur. Diabetes Mellitus'ta oluşan aterom plakları, destabilizasyona yatkın plaklar olup bu plakların kopmasının sonucunda unstabil anjina pectoris, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay gibi durumlar ile karşılaşılabilir. Başta türbülant akım ve damar dallanmalarının olduğu bölgelerde endotelial disfonksiyon gerçekleşir(43). Endotel hasarı sonucunda damar duvarına makrofajlar ve T lenfositlerin yapışır ve bunun sonucunda subendotelial bölgede LDL birikerek köpük hücre oluşumuna sebep olur (43–45). Bu duruma aterogenez adı verilmektedir. Aterogenez sonucunda subendotelde ekstrasellüler matriks birikimi ve düz kas hücre proliferasyonu görülmekte, sonuç olarak da nekroz meydana gelmektedir. Aterom plaklarındaki nekroz sonucunda kopan parçaların yol açtığı mikro ve makroembolilere bağlı olarak kan akımı bozulmakta, bu durumun sonucu klinik olarak karşımıza miyokard enfarktüsü ve inme olarak çıkmaktadır. Bu embolileri önlemeye yönelik olarak plak stabilizasyonu hedeflenmekte olup bu açıdan glisemik kontrol, renin – anjiyotensin – aldosteron sistemi (RAAS) blokörü ajanlar olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör - 2 blokörü (ARB) grubu antihipertansifler, LDL'nin düşürülmesini hedefleyen statin ve fibrat grubu antilipemik ajanlar ve antiplatelet ajanlar kullanılmaktadır(46,47).

Diabetes Mellitus'ta diastolik disfonksiyon ile karakterize; dislipidemi, koroner arter hastalığı veya hipertansiyon olmadan görülen kardiyak hasara diyabetik kardiyomiyopati adı verilmektedir(48). Kalp yetmezliği tanısı almış diyabetik hastaların %40 ile 60'ında diastolik disfonksiyon da görülmekle birlikte, diyabetik kardiyomiyopati genellikle subklinik bir durumdur ve bu hastalarda sistolik fonksiyonlar korunmuş veya normale yakın bir şekilde gözlenmektedir (49). Diyabetik kardiyomiyopati, diastolik disfonksiyon ile karakterize bir durum olup temel bulgusu egzersiz intoleransıdır. Diyastolik disfonksiyon şüphesi halinde

ekokardiyografi yapılarak bu disfonksiyon gösterilebilmektedir. Diyabetik hastalarda oksidatif stres ve gen ekspresyonundaki değişim neticesinde damar onarım mekanizmalarında bozulma ve endotel progenitör hücrelerinde azalma meydana gelir. Kardiyak çapraz bağların oluşumu ve ekstrasellüler matriks birikimine bağlı olarak stiffness ve hipertrofi ortaya çıkar. Stiffness ve hipertrofi sonucunda da diyastolik disfonksiyon görülür. Kardiyak hastalığın en iyi belirteci HbA1c'dir ve glisemik kontrolün sağlanması ile diyastolik disfonksiyon gelişmesi önlenmektedir.

2.5.1.2 SEREBROVASKÜLER OLAY

Kardiyovasküler hastalık gibi serebrovasküler olayların ortaya çıkmasında da Diabetes Mellitus ve buna bağlı gelişen ateroskleroz, bağımsız risk faktörlerinden biridir. Serebrovasküler hastalıklar, primer olarak iskemik inme ve non – iskemik inme ana başlıkları altında incelenebilir. Toplumun yaklaşık %10'u iskemik inme riski taşımakta iken, diyabetik hastalarda bu risk %50'ye kadar yükselmektedir(50). Tüm dünyada ölümlerin en sık nedenlerinden biri olan serebrovasküler hastalıklar, erişkinlerdeki sakatlığın en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipertansif diyabet hastalarında serebrovasküler olay riskine belirgin olarak artış izlenmiştir(51). Karotis intima – media tabakasındaki kalınlaşma ve kardiyovasküler hastalıklara benzer şekilde ortaya çıkan aterosklerotik süreç, Diabetes Mellitus'ta görülen iskemik inmenin temel nedenini oluşturmaktadır(51). İskemik inme, diyabette görülen serebrovasküler olayların büyük bir kısmını teşkil ediyor olsa da, hastaların bir kısmında görülen serebrovasküler olaylar, otonom nöropatiye bağlı gelişen ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı gelişen düşmelerin sonucunda ortaya çıkabilen hemorajik inmelerdir. Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanması ile serebrovasküler olay riskinin önlenmesi arasında belirgin bir fark gözlenmemiş olsa da aterosklerotik plak oluşumu ve otonom nöropati riskinin azaltılması sayesinde iskemik ve hemorajik inme riskinde azalma olacağı düşünülebilir. Diabetes Mellitus'un uzun dönem komplikasyonları arasında yer alan depresyon ve demans gibi durumlar da serebrovasküler olayların komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilmekte, diyabete bağlı ortaya çıkan iskemik ve hemorajik inmenin önlenmesi halinde bu komplikasyonların da daha az ortaya çıkacağı öngörülmektedir.

2.5.2 DİABETES MELLİTUS'UN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Diabetes Mellitus; makrovasküler komplikasyonların yanı sıra mikrovasküler komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Tip – 1 DM hastalarında tanı sonrası beşinci yıldan itibaren, Tip – 2 DM hastalarında ise tanı anından itibaren mikrovasküler komplikasyonların taranması önerilmektedir. Retinopati açısından yıllık göz dibi muayenesi, nefropati açısından yıllık kreatinin ve GFR ölçümüne ek olarak albuminüri taraması ve nöropati açısından yıllık monofilaman ve diyapazon testi ile tarama yapılması önerilmektedir.

2.5.2.1. NEFROPATİ

Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olarak karşımıza diyabetik nefropati çıkmakta olup, son dönem böbrek yetmezliğinin yaklaşık %30 ila %50'sinin nedenidir(52). Buna ek olarak diyabetik hastaların yaklaşık %30 ila 40'ında diyabetik nefropati ortaya çıkmaktadır(52). Diyabetik nefropati, mikroalbuminüriye ek olarak GFR'de azalma ile karakterizedir ve ortalama 10 ila 20 yıl sürmektedir. Tedavi edilmeyen diyabetik nefropati olgularında ortaya çıkan üremi belirgin morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Diyabetik nefropati sonucunda makrovasküler komplikasyon gelişme riski, hipertansiyon ve glisemik kontrolde kötüleşme gibi durumlarda artış gözlenmiştir(53). Nefropati sonucunda hipertansiyon görülmesi sık karşılaşılan bir durum iken, böbreklerden insülin klirensinin azalmasına bağlı olarak glisemik kontrolde düzelme ortaya çıkabilir(54).

Diabetes Mellitus'ta nefropati ortaya çıktıktan sonra toksinlerin filtrasyonu, eritropoetin ve vitamin D gibi hormonların salgılanması, hipogliseminin akut kontrolü, tuz emiliminin düzenlenmesi ile kan basıncının regülasyonu ve sıvı metabolizması gibi böbreğin primer fonksiyonu olan durumlarda etkilenme ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemiye bağlı olarak glomerüler endotel hücreleri, damar düz kas yapıları, mesengial hücreler, podositler ve toplayıcı sistemde etkilenme görülür. Diyabetin erken evrelerinde bu hemodinamik değişikliklerin sonucunda kan basıncında yükselme ve buna bağlı olarak GFR'de artış gözlenir. Glomerüler hiperfiltrasyona bağlı olarak glomerüllerde ve preglomerüler vasküler yapılarda hasar ortaya çıkmaktadır(55). Ancak hiperfiltrasyonun böbrek hasarı üzerindeki etkisi güçlü kanıtlara dayanmamakta olup, bazı çalışmalarda diyabetik hastalarda bu hiperfiltrasyonun böbrek koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir(42).

Diabetes Mellitus'un erken döneminde renal hipertrofi ve hiperplaziye bağlı olarak böbreklerde hipertrofik bir görünüm söz konusudur(56,57). Mesengial genişleme ve glomerüler bazal membranda kalınlaşmaya bağlı olarak glomerüllerde hipertrofi karşımıza çıksa da

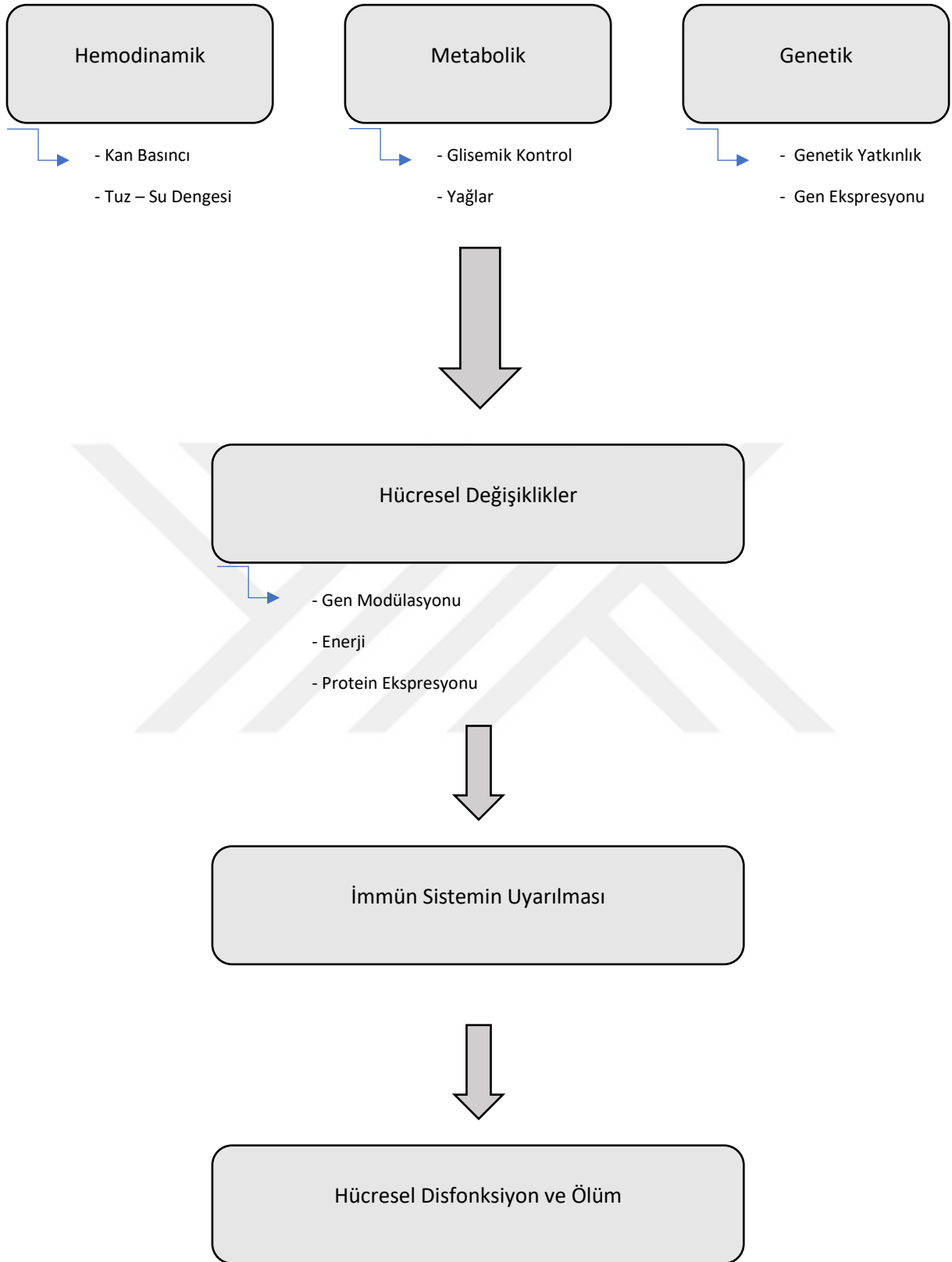
diyabette görülen renal hipertrofinin asıl nedeni, kortikal böbrek kitlesinin %90'ını oluşturan proksimal tübüllerden kaynaklanmaktadır(58,59). Proksimal tübüllerin büyümesi neticesinde glomerüller tarafından oluşturulan ultrafiltratın reabsorbsiyonunda artış görülmekte, buna bağlı olarak da GFR artışı ortaya çıkmaktadır. Bu durumların sonucunda reabsorbe edilen glukoz, aminoasit, yağ asidi, protein, büyüme faktörleri ve sitokinlerin miktarı artmaktadır. Bu artış sonucunda şekil 1.2'de görülen patolojik mekanizmalar tetiklenmektedir. Tübüllerde ekstrasellüler matriks birikimine bağlı olarak ortaya çıkan glomerüloskleroz ve tübülointerstisiyel fibrozis, diyabetik nefropatinin kötüleşmesindeki temel mekanizma olarak değerlendirilmektedir(60,61).

Diyabetik nefropatinin tedavisinde asıl amaç sistemik kan basıncını düşürerek intraglomerüler basıncın azalmasını sağlamaktır. Bu nedenle sistemik kan basıncını düşürücü etkisinin yanı sıra glomerüler hiperfiltrasyonun da azalmasını sağlayan renin – anjiotensin – aldosteron sistemi (RAAS) üzerine etkili anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiotensin reseptör-2 blokörü (ARB) grubu ilaçlar kullanılmaktadır(62–64). Bu ilaçlar ile aynı zamanda proteinürinin azaltılarak proteinürinin böbrekte oluşturduğu inflamasyonun azaltılması hedeflenmektedir. Son yapılan çalışmalarda böbrekte glukozun geri emilimini sağlayan sodyum – glukoz kotransporter – 2 (SGLT – 2) inhibisyonunu sağlayan SGLT – 2 inhibitörlerinin de albuminüriyi azaltarak diyabetik böbrek hasarında azalma sağladığı ortaya konulmuştur(65).

2.5.2.2. RETİNOPATİ

Gelişmiş ülkelerde 200 ila 64 yaş arasında ortaya çıkan önlenabilir körlüğün en sık nedeni olarak diyabetik retinopati karşımıza çıkmaktadır(66). Diyabet ilişkili görme kaybında anjiyogenez ve diyabetik makular ödem majör problemlerdir(66). Retinada diyabete bağlı olarak ortaya çıkan başlıca patolojiler vasküler permeabilitedeki değişiklikler, kapiller mikroanevrizmalar, kapiller dejenerasyon ve neovaskülarizasyondur. Aynı zamanda retinada nöral hücre ölümüne bağlı olarak retinal disfonksiyon ortaya çıkmakta, bunun sonucunda da retinal elektrofizyolojik değişikliklere bağlı renklerin diskriminasyonunda bozulma görülmektedir. Diyabetik retinopati, klinik olarak proliferatif diyabetik retinopati ve non – proliferatif diyabetik retinopati olmak üzere iki evreye ayrılmaktadır(67). Non – proliferatif diyabetik retinopati evresinde hiperglisemiye bağlı olarak intramular perisit hücre ölümü ve bazal membranda kalınlaşma ortaya çıkmaktadır(68). Bu durum sonucunda da retina – kan bariyerinde bozulma ve vasküler geçirgenlikte değişme gözlenir(66–68). Non – proliferatif evrede hastaların görmesinde minimal bir bozulma ortaya çıkabilmekte olup genellikle

herhangi bir görme problemi yaşanmamaktadır. Hipoksiye yanıt olarak salınan anjiogenik faktörler tarafından oluşturulduğu öne sürülen oklüzyon ve retinal kapillerlerde görülen dejenerasyon, kötü prognoz göstergeleridir(69,70). Görme kaybına giden sürecin ilk aşamasını oluşturan makular ödem, retinada ekstrasellüler matriks birikimi ve neovaskülarizasyon sonucu ortaya çıkar (66,71). İlerlemiş vakalarda retinal yapının bozulmasına bağlı olarak retinal mikrohemorajiler göze çarpmaktadır. Diyabetik retinopati, diyabetin neredeyse kaçınılmaz bir sonucudur. Tip – 1 DM tanılı hastaların neredeyse tamamında retinopati gelişmekte iken, Tip – 2 DM tanılı hastaların büyük kısmında 20 yıl içerisinde diyabetik retinopati gelişmektedir. Tip – 1 DM’de proliferatif retinopati ön planda iken Tip – 2 DM’de ise makula ödemi daha sık görülmektedir. Diyabetik retinopati tedavisinde VEGF antagonistlerinin enjeksiyonu, lazer fotokoagülasyon, steroid enjeksiyonu ve vitrektomi gibi invaziv yöntemler yer almaktadır(67). Kan basıncı regülasyonu ve glisemik kontrol ile görme kaybında bir miktar düzelme sağlanabilmektedir. Non – invaziv tedavi seçenekleri arasında ortak bir karara varılamamış olsa da, son zamanlarda fenofibrat tedavisi üzerinde durulmaktadır(72).



Şekil 1.2: Diabetes Mellitus'un Komplikasyonlarına Katkıda Bulunan Mekanizmalar

2.5.2.3. NÖROPATİ

Periferik nöropati, diyabetik hastaların yaklaşık yarısında karşımıza çıkan bir durum olup, periferik duyuşal nöropatiye bağılı olarak gelişen diyabetik ayak ve buna bağılı amputasyon riski bazı toplumlarda %15'e kadar yükselebilmektedir. Diyabetik nöropatide, somatik sinir sistemi ve otonom sinir sisteminin periferik kısımları etkilenmekte olsa da son zamanlarda nöropatinin spinal kord ve santral sinir sisteminde de etkilenmeye yol açtığına dair yayınlar bulunmaktadır(73–75). Diyabetik nöropatinin sonucu olarak karşımıza çıkan durumlar yara iyileşmesinde gecikme, erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler disfonksiyondur. Kapiller bazal membranda kalınlaşma ve endotel hiperplazisi gibi vasküler değişikliklere bağılı olarak diyabetik nöropatide ilerleme söz konusudur. Bu değişiklikler hipoksiye yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Diyabetik nöropatinin erken dönemlerinde vibrasyon duyusunda kayıp ve ısı eşliğinde artış görülmektedir. Komplikasyon ilerledikçe duyu kaybı bu durumlara eklenmektedir. Nöropatisi olmayan diyabet hastalarının %10 ila 20'sinde nöropatik ağrı benzeri tablolar ortaya çıkmakta, hastaların %40 ila 50'sinde ise hiperaljezi, parestezi ve allodini gibi semptomlar görülmektedir (76,77). Diyabetik nöropatinin mikrovasküler komplikasyon mu yoksa sinir hücrelerinde direkt hasara bağılı mı oluştuğı konusunda tartışmalar mevcuttur. Duyu sinirleri ve otonom sinirlerde, motor sinirlerden daha fazla etkilenme olduğu ve bu etkilenmenin minimal vasküler etkilenme neticesinde ortaya çıktığı öngörülmektedir.

Diyabetik nöropatinin erken dönemlerinde uzun sinirlerin uçlarında kayıplar ve sinyal iletim hızında yavaşlama görülmekte olup, ilk olarak el ve ayaklarda uyuşukluk ve duyu kaybı ile kendini gösteren eldiven – çorap tarzı hipoestezi adı verilen durum ortaya çıkar. Eldiven – çorap tarzı hipoestezide parmak uçlarında dizestezi, uyuşmalar, duyu kaybı ve gece ağrısı karakteristiktir. Bu his kaybı neticesinde ayak ve bacaklarda ülser lezyonlar belirlemekte, ilerleyen dönemde bu duruma bağılı olarak amputasyon riski doğmaktadır. Hastaların bir kısmında multiple kırıklara bağılı olarak yük taşıyan eklemlerde dejeneratif bir süreç olan Charcoat eklemi karşımıza çıkmaktadır. Charcoat eklemi sonucunda eklemlerde destrüksiyon oluşmakta, sonuç olarak eklem deformiteleri görülmektedir. Duyusal sinirlerdeki etkilenmenin yanı sıra ileri dönemde motor fonksiyon kaybı ortaya çıkmaktadır. İlerleyici motor disfonksiyon sonucunda parmaklarda dorsifleksiyon görülebilmektedir.

Duyusal periferik sinirlerin yanı sıra etkilenmekte olan otonom periferik sinirlerdeki etkilenmenin en sık sonucu olarak karşımıza ortostatik hipotansiyon çıkmaktadır(78). Kalp hızı ve vasküler tonusun regüle edilememesi sonucunda beyne giden kan miktarında azalma sonucunda görülen ortostatik hipotansiyonun yanı sıra ürogenital, gastrointestinal,

pupillomotor, termoregülatuar ve sudomotor fonksiyonlarda görülen bozukluklar da diyabetik otonom nöropatinin bir sonucudur (78–80). Ürogenital sistemdeki otonom nöropati sonucu olarak erektil disfonksiyon görülmektedir(81). Gastrointestinal sistemdeki otonom nöropatiye bağlı olarak ortaya diyabetik gastroparezi çıkmaktadır(82). Gastoparezinin neticesinde dispeptik yakınmalar ve diyare görülebilmekte olup oral alınan ilaçların emiliminde bozukluk ortaya çıkabilmektedir. Mide boşalmasındaki yavaşlamaya bağlı olarak oral antidiyabetik ilaçların (OAD) emilim bozukluğu ve disglisemi görülebilmekte, bu durum da nöropatiyi kötüleştirerek bir kısır döngüye sebep olmaktadır. Otonom nöropatiye bağlı olarak görülen miyokard enfarktüsü ve buna bağlı ölüm, bu komplikasyonun en kötü sonlanım noktası olarak kabul edilmektedir.

Diyabetik nöropatinin tedavisi günümüzde palyatif tedavidir. Pregabalin ve gabapentin gibi ajanlar ağrı palyasyonunda en sık tercih edilen ajanlar olup, son zamanlarda palyasyona ek olarak antioksidan tedavi seçenekleri ortaya atılmaktadır.

2.6. DİABETES MELLİTUS'UN TEDAVİSİ

Diabetes mellitus için, hastalığı tamamen tedavi edecek herhangi bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Ancak başta diyet düzenlemesi olmak üzere çeşitli ilaçlar ile hipergliseminin oluşturduğu glikotoksisite ve insülin rezistansının etkilerinin azaltılması ile diyabete bağlı komplikasyonların ortaya çıkması önlenebilmekte veya geciktirilebilmektedir (83).

Tip – 1 DM'de endojen insülin üretiminde bozukluk olması nedeniyle şimdiye kadar geliştirilebilmiş tek tedavi yöntemi, üretilmeyen insülinin ekzojen olarak verilmesidir (84). Bu amaçla kısa ve uzun etkili insülinler kullanılabilmekle birlikte, bazı hastalarda insülin pompa tedavisi tercih edilebilmektedir. Bu hastalarda endojen insülin üretiminin sağlanabilmesi adına gen tedavileri ve kök hücre tedavileri gibi tedavi yöntemleri umut vaat etmektedir(85,86).

Tip – 2 DM'de üretilen insülinin yeterli etkinlik gösterememesi durumu olması nedeniyle, insülin tedavisine ek olarak hipergliseminin etkilerini azaltabilecek ve dokularda endojen olarak üretilen insülinin etkinliğini artırabilen insülin dışı tedaviler tercih edilebilir(83).

2.6.1. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Beslenme tedavisi, prediyabet ve diyabet komplikasyonlarının önlenmesi açısından birinci basamağı oluşturmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisi düzenlenmesinde dört temel basamak uygulanmaktadır (87). İlk olarak hastalara genel değerlendirme yapılarak hastaların bireysel parametreleri değerlendirilerek kayıt altına alınır. Genel değerlendirme yapıldıktan sonra bireye özgü olacak şekilde beslenme tanısı koyma ve hedef saptama aşaması gelir. Bu aşamada hiperglisemi ve varsa ek durumlara yönelik hedefler belirlenir. Tıbbi beslenme tedavisinin en önemli basamağını beslenme müdahalesi ve beslenme öz yönetimi oluşturmaktadır. Bu aşamada hedef bireyin beslenme davranışının değişmesini sağlamaktır. Tüm bu basamakların ardından tıbbi beslenme tedavisinin, diyetisyen ve klinisyen tarafından değerlendirilmesi ve gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Diyet düzenlemesi ile HbA1c düzeylerinde Tip – 1 DM'de %1 – 1,9 Tip – 2 DM'de %0,3 – 2 kadar bir düşüş sağlanabilmektedir.

Diyabette tıbbi beslenme tedavisi, bireyin günlük enerji gereksiniminin %45 – 60'ı karbonhidratlardan, %10 – 20'si proteinlerden, %20 – 35'i yağlardan karşılanacak şekilde düzenlenir. Glisemik kontrolün sağlanması ve hipoglisemi riskinin azaltılması için ara öğünlerin atlanmaması gerekmektedir.

Çeşitli beslenme modelleri, diyabette tıbbi beslenme tedavisinde uygulanabilmekle birlikte Akdeniz beslenme modeli ve DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) beslenme modeli dışındaki beslenme modellerinin kanıta dayalı üstünlüğü bulunmamaktadır(88).

2.6.2. FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZ

İskelet kaslarının kasılması sonucunda enerji harcanmasını sağlayan vücut hareketlerine fiziksel aktivite adı verilmektedir. Diyabette düzenli fiziksel aktivitenin hiperglisemi, kan basıncı regülasyonu ve kilo kaybı üzerine olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir (89).

Büyük kas gruplarını içeren, tekrarlı ve uzun süreli egzersizler; aerobik egzersizler olarak adlandırılmakta olup, vücuda oksijen alımı, dağılımı ve kullanımının artışını sağlamaktadır. Kas gücü artışını sağlayan egzersizlere ise direnç egzersizleri adı verilmektedir. Diyabetik hastalarda direnç egzersizleri ve aerobik egzersizler ile glisemik kontrol sağlanabilmektedir. Programın kişisel olarak düzenlenmesi gerekmele birlikte, diyabetik hastalara haftada 3 gün ve toplam 150 dakika olacak şekilde orta şiddette egzersiz önerilmektedir. Ayrıca gün içerisinde sedanter geçen zamanın azaltılması adına 30 dakikada bir, 1 ila 3 dakikalık hafif aktiviteler önerilmektedir.

2.6.3. İNSÜLİN DIŞI TEDAVİLER

Tip – 2 DM’de bazı özel durumlar haricinde insülin dışı tedaviler, tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu tedaviler genellikle oral yolla alınan ilaçlar olup, bazı tedaviler parenteral yolla da uygulanabilmektedir. İnsülin dışı tedavi seçenekleri biguanid grubu ilaçlar, sülfonilüre ve glinid grubu sekretogog ilaçlar, Tiazolidinon grubu ilaçlar, DPP – 4 (Dipeptidil peptidaz) inhibitörleri, GLP – 1 (Glukagon – like peptid – 1) analogları, SGLT – 2 (Sodyum-glukoz ko-transporter – 2) inhibitörleri ve α – Glukozidaz inhibitörleridir(90).

2.6.3.1. BİGUANİD GRUBU İLAÇLAR

Bu grupta yer alan ilaçlar olan metformin ve fenforminin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hücresel düzeyde 5’ – adenosin monofosfat – aktive protein kinaz (AMPK) ve kısmen mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenaz (mGDP) enzimini inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir(91). Laktik asidoza yol açması nedeniyle 1970’li yıllarda fenforminin kullanımdan kaldırılmasıyla bu grupta yer alan tek ilaç haline gelen metformin, karaciğerde glukoneogenezin inhibisyonunu sağlamaktadır. Mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I’in inhibisyonu ile lipid ve kolesterol biyosentezinin baskılanmasına yardımcı olur.

Bağırsaktan glikoz emilimini azaltıcı ve iştahı baskılayıcı etkisi ile kilo açısından nötr etki veya kilo kaybettirici etki sağlamaktadır. Hipoglisemi riski metformin ile minimaldir.

Metforminin en sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerine olup dispeptik yakınmalar, diyare ve abdominal kramplara yol açabilmektedir. Hastaların yaklaşık %16'sında vitamin B12 eksikliğine yol açmaktadır. 100.000 hastanın 10'undan azında görülmekle birlikte en kötü yan etkisi laktik asidoz olarak düşünülmektedir.

İleri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer yetmezliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, kronik alkolizm, akut miyokard infarktüsü, ketonemi, ketonüri, tedaviye dirençli kalp yetmezliği varlığı, kronik pulmoner hastalık, periferik damar hastalığı, majör cerrahi girişim, gebelik ve laktasyon gibi durumlar metformin kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaktadır. GFR 30 ml/dk'nın altında ise metformin başlanmamalı, GFR 30 ile 45 ml/dk aralığında ise doz azaltımına gidilmelidir.

2.6.3.2. SÜLFONİLÜRE VE GLİNİD GRUBU (SEKRETOGOG) İLAÇLAR

Bu grupta yer alan sülfonilüre grubu ilaçlar ve etki süresi daha kısa olan glinid grubu ilaçlar; pankreastaki Langerhans adacıklarındaki β -hücre membranı üzerindeki K – ATPaz kanallarını kapatarak insülin sekresyonunu artırmak suretiyle etki göstermektedir(92). Sülfonilüre grubu ilaçlar bu kanalları uzun süreli, glinid grubu ilaçlar ise kısa süreli olarak kapatmaktadır. Bu ilaçlar ile mikrovasküler komplikasyon riskinin azaltıldığı gösterilmiştir(93). Açlık plazma glukozu üzerindeki etkinlikleri zayıf olmakla birlikte tokluk kan şekerinin düşmesinde daha yüksek etkinlik göstermektedir. Endojen insülin salınımına yol açması nedeniyle hipoglisemi riski yüksektir.

Bu grupta yer alan ilaçların en sık görülen yan etkileri hipoglisemi ve kilo artışıdır. Allerji, döküntü, alkol flushing, hepatotoksisite, agranülositoz ve kemik iliği aplazisi bu grupta yer alan ilaçların diğer yan etkileri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tip – 1 DM, pankreas hastalıkları gibi durumlar neticesinde ortaya çıkan sekonder diyabet, diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum gibi hiperglisemik aciller, gebelik, majör cerrahi girişim, ağır enfeksiyon varlığı, ağır hipoglisemiye yatkınlık, dekompanse karaciğer yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği gibi durumlar sekretogog ilaçların kullanımı açısından kontrendikasyon oluşturmaktadır.

2.6.3.3. TIAZOLİDİNON GRUBU İLAÇLAR

Bu grupta yer alan pioglitazon ve rosiglitazon; hücresele düzeyde PPAR – γ (Peroxisome Proliferator – Activated Receptor – γ) aktivasyonu ile insülinin etkisini artırarak periferik dokularda glukoz kullanımında artış ve karaciğerde glukoneogeneze azalma sağlayarak etki gösterirler(94). Bu grupta yer alan ilaçlardan rosiglitazon, kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Pioglitazon ile sekonder kardiyovasküler olay ve inme riskinin azaldığı kanıtlanmıştır (95).

Bu grupta yer alan ilaçlar ile karşıma ödeme, anemi, konjestif kalp yetmezliği, sıvı retansiyonu, kilo artışı, LDL kolesterol artışı ve transaminaz enzimlerinde yükselme gibi yan etkiler mevcuttur. Graves oftalmopatisi olan hastalarda oftalmopatinin alevlenmesine yol açabilmektedir. İleri yaşlarda osteoporotik kırık riskinde artışa yol açmaktadır. Bazı meta – analizlerde rosiglitazonun ölümcül ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü riskinde artışa yol açtığı belirlenmiş olup 2010 yılında bazı ülkelerde kullanımdan kaldırılmıştır.

ALT (Alanin aminotransferaz) enziminin ölçümlerde normaline 2,5 katı ve üzerine çıktığı durumlar, konjestif kalp yetmezliği, gebelik, Tip – 1 DM, makula ödemi riski olan bireyler ve mesane kanseri varlığı bu grupta yer alan ilaçlar için kontrendikasyon oluşturmaktadır.

2.6.3.4. ALFA – GLUKOZDİAZ İNHİBİTÖRLERİ

Bu grupta yer alan akarboz ve miglitol, intestinal α – glukozidaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek karbonhidrat sindirimini yavaşlatır ve emilimini geciktirir. Sistemik etki göstermeyen bu ilaçların hipoglisemi riski düşüktür ve kilo üzerine etkisizdir. Ancak hiperglisemi üzerine yeterli etkinlik gösterememektedir.

Akarboz ve miglitolün en sık görülen yan etkileri hazımsızlık, şişkinlik, diyare gibi yan etkilerdir. Aminotransferaz enzimlerinde geri dönüşümlü artışa yol açabilirler. Nadiren demir eksikliği anemisine neden olmaktadır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, kronik gastrointestinal sistem ülserleri, malabsorbsiyon sendromları, parsiyel bağırsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik ve laktasyon α – glukozidaz inhibitörlerinin kullanımı açısından kontrendikasyon oluşturmaktadır.

2.6.3.5. GLUKAGON BENZERİ PEPTİD – 1 (GLP – 1) ANALOGLARI

GLP – 1, gıda alımı sonrası ince bağırsak L hücrelerinden salgılanarak glukagon sentezini inhibe eden bir hormon olup, diyabette bu hormonun salınımında bozukluk oluşmaktadır. GLP – 1 agonistleri, GLP – 1 hormonu gibi davranarak pankreas β – hücrelerinin insüline duyarlılığını artırarak ve α – hücrelerinden glukagon salınımını baskılayarak etkisini gösterir (96). Mide boşalmasının inhibisyonu ve doyma hissini artırmaları sayesinde kilo kaybettirici etki göstermektedirler. Bu grupta yer alan eksenatid, liksisenatid, dulaglutid ve semaglutid; subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Özellikle vücut kitle indeksi 30 kg/m² üzerindeki Tip – 2 diyabetik bireylerde ikinci ve üçüncü basamak tedavide tercih edilmektedirler.

Bu grupta yer alan ilaçlarla en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Kalp hızında minimal bir artışa yol açabilirler. Diyabetli hastalarda artmış risk gösteren pankreatit, pankreas maligniteleri ve safra taşı oluşumu; bu grupta yer alan ilaçlar ile de karşımıza çıkmakta olup, bu durumun diyabet komplikasyonu olarak mı yoksa ilaç yan etkisi olarak mı görüldüğü halen tartışmalıdır. Liraglutid ile kemirgenlerde yapılan çalışmalarda tiroid bezinde C – hücre hiperplazisi tespit edilmiş olup, şüpheli hastalarda medüller tiroid kanseri açısından ileri inceleme yapılması gerekmektedir. Semaglutid ile diyabetik retinopati hastalarında retinopatinin kötüleştiği vakalar saptanmıştır.

Gastrointestinal sistemde aşikar hastalık öyküsü varlığı, geçirilmiş pankreatit öyküsü, ailede veya ilacı kullanacak olan bireyde medüller tiroid kanseri veya Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu Tip – 2 (MEN – Tip 2) varlığı, gebelik ve laktasyon; bu grupta yer alan ilaçların kullanımı açısından kontrendikasyon oluşturmaktadır.

2.6.3.6. DİPEPTİDİL PEPTİDAZ – 4 (DPP – 4) İNHİBİTÖRLERİ

Dipeptidil peptidaz – 4 (DPP – 4) enzimi, endojen salgılanan GLP – 1 enziminin yıkımını sağlayan bir enzim olup, DPP – 4 inhibitörleri ile bu enzimin etkisi inhibe edilebilmektedir (97). Bu sayede endojen GLP – 1 etkisi ile glukozla bağımlı insülin sekresyonunda artış, tokluk kan şekerinde ılımlı bir azalma ve glukagon sekresyonunda baskılanma sağlanır. Bu grupta yer alan ilaçlar alogliptin, linagliptin, saksagliptin, sitagliptin ve vildagliptin olup oral yolla kullanılmaktadır.

DPP – 4 inhibitörlerinin yan etkisi olarak karşımıza üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri semptomlar, eklem ağrıları ve baş ağrısı gelebilmektedir. Nadiren pankreatit, büllöz

pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit gibi durumlar ortaya çıkabilir. Saksagliptin ile kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskinde artış saptanmıştır.

DPP – 4 inhibitörleri; karaciğer yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, gebelik ve laktasyon gibi durumlarda kontrendikedir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

2.6.3.7. SODYUM – GLUKOZ KO – TRANSPORTER – 2 (SGLT – 2) İNHİBİTÖRLERİ

Sodyum – glukoz ko – transporter – 2 (SGLT – 2) böbrek proksimal tübüllerde glukozun reabsorbsiyonunu sağlayan bir taşıyıcı olup, bu grupta yer alan ilaçlar bu taşıyıcıyı inhibe ederek idrar yoluyla glukoz atılımını sağlamaktadır (98). Bu grupta yer alan dapagliflozin, empagliflozin ve kanagliflozin; hipoglisemi oluşturmaması ve kilo kaybı sağlamanın yanı sıra albuminüriyi de azaltmaktadır. Kalp yetmezliği tedavisinde kanıtlanmış etkinlikleri bulunmaktadır (99).

SGLT – 2 inhibitörleri yan etki olarak poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon ve baş dönmesine yol açabilmektedir. Sıvı kaybına bağlı olarak, SGLT – 2 inhibitörü kullanan hastalarda, öglisemik ketoasidoz vakaları bildirilmiştir. Özellikle kadınlarda genitoüriner enfeksiyonlar, ürosepsis ve pyelonefrit açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Kanagliflozin ile kırık ve alt ekstremitte amputasyon vakaları literatürde mevcuttur.

GFR 45 ml/dk'nın altında olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir. Tip – 1 DM, gebelik ve laktasyonda yeterli çalışma olmaması nedeniyle kullanımları önerilmemektedir.

2.6.4. İNSÜLİN TEDAVİSİ

İnsülin tedavisi, Tip – 1 DM veya insülin rezervi azalmış Tip – 2 DM hastalarında uygulanır. Burada amaç insülin desteği ve insülin replasmanı sağlamaktır. Tip – 1 DM ve LADA olgularında insülin kullanımı mutlak endikedir. Tip – 2 DM'de HbA1c düzeyi %10'dan fazla olan hastalarda glukotoksisitenin kırılması amacıyla insülin tedavisi gerekmektedir. Tip – 2 DM tanısı olup insülin tedavisi gerektiren durumlar insülin eksikliği bulguları, ağır hiperglisemik semptomların varlığı, hiperglisemik acil durumlar, akut myokard infarktüsü, sistemik enfeksiyon varlığı, majör cerrahi operasyonlar, gebelik, laktasyon, dekompanse karaciğer yetmezliği, ileri evre böbrek yetmezliği, pankreas yetmezliği, inslin dışı ilaçlara karşı ağır yan etki varlığı, ciddi insülin direnci ve uzun süre yüksek doz kortikosteroid kullanımıdır.

İnsülin tedavisi Tip – 1 DM’de insülin replasmanı amacıyla; Tip – 2 DM’de ise bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi ve glikotoksisitenin ortadan kaldırılması amacıyla kullanılmaktadır. Hücre içine glukoz girişi sağlanması, glikojen depolanmasının artırılması, hepatik glukoz çıkışının baskılanması, insülin duyarlılığının artması ve yağ – protein gibi diğer enerji kaynaklarının yıkımının engellenmesi insülinin etki mekanizmalarıdır.

İnsülin tedavisi cilt altına enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Dünyada genel olarak 1 ml’de 100 IU insülin bulunan preparatlar kullanılmakla birlikte insülin ihtiyacı fazla olan hastalar için konsantre insülin formları geliştirilmiştir. Etki süresine göre insülinler kısa, orta ve uzun etkili insülinler olarak üç ana grupta incelenmektedir. Kısa etkili insülinler hızlı, kısa ve çok kısa etkili olmak üzere üç alt başlıkta incelenmekte olup bolus insülin ihtiyacının karşılanmasında kullanılmaktadır. Orta etkili insülinler ve uzun – çok uzun olmak üzere iki alt başlık halinde incelenebilen uzun etkili insülinler ile bazal insülin ihtiyacı karşılanmaktadır. Bazal – bolus şeklinde insülin uygulaması gereken ancak bu tedavinin uygulanmasının zor olduğu durumlar için kombine preparatlar geliştirilmiştir. Etki sürelerine göre insülinler Tablo 1.4’te gösterilmiştir (4).

İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
HIZLI ETKİLİ İNSÜLİNLER			
Lispro	<15 dk	30 – 90 dk	3 – 5 saat
Biyobenzer İnsülin Lispro	<15 dk	30 – 90 dk	3 – 5 saat
Glulisin	15 – 30 dk	30 – 60 dk	4 saat
Aspart	<15 dk	1 – 3 saat	3 – 5 saat
Çok Hızlı Etkili Aspart	4 dk	30 – 90 dk	3 – 5 saat
Regüler İnhaler İnsülin	<5 dk	20 – 40 dk	3 saat
KISA ETKİLİ İNSÜLİNLER			
Regüler	30 – 60 dk	2 – 4 saat	5 – 8 saat
ORTA ETKİLİ İNSÜLİNLER			
Regüler U500	30 dk	2 – 4 saat	<24 saat
Nötral Protamin Hagedorn (NPH)	1 – 2 saat	4 – 10 saat	>14 saat
UZUN ETKİLİ İNSÜLİNLER			
Detemir	3 – 4 saat	6 – 8 saat	20 -24 saat
Glarjin	90 dk	Piksiz	24 saat
Biyobenzer İnsülin Glarjin	90 dk	Piksiz	24 saat
Glarjin U300	90 dk	Piksiz	<36 saat
Degludec	30 – 60 dk	Piksiz	<42 saat
KARIŞIM İNSÜLİNLER			
NPH/Regüler 30/70	30 dk	2 – 4 saat	14 – 24 saat
NPA/Aspart 70/30	6 – 12 dk	1 – 4 saat	18 – 24 saat
NPA/Lispro 75/25	15 – 30 dk	30 – 150 dk	14 – 24 saat
NPL/Lispro 50/50	15 – 30 dk	30 – 180 dk	14 – 24 saat
NPA/Aspart 50/50	15 – 30 dk	30 – 180 dk	14 – 24 saat
NPA/Aspart 30/70	10 – 20 dk	90 – 180 dk	14 – 24 saat
Degludec/Aspart 70/30	14 – 72 dk	2 – 3 saat	>24 saat
NPA: Nötral Protamin Aspart NPL:Nötral Protamin Lispro			

Tablo 1.4: Etki Sürelerine Göre İnsülin Preparatları (4) (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMED) 2020 Yılında Yayımlanan Diabetes Mellitus Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndan Alıntılanmıştır)

İnsülin tedavisi, belirli durumlarda vazgeçilmez tedavi seçeneği olsa da pek çok yan etkiyi de beraberinde getirmektedir. En sık görülen yan etki hipoglisemi olup bazal – bolus insülin tedavisi kullanan hastalarda daha sık görülmektedir. Tedavinin başlangıcında diyabet nedeniyle kaybedilen kas ve yağ dokusunun geri kazanılması ve su – tuz tutulumuna bağlı olarak kilo artışı meydana gelmekte, ileri dönemlerde hipoglisemi korkusu ve dengesiz beslenmeye bağlı olarak bu durum devamlılık gösterebilmektedir. Günümüzde daha nadir görülmekle birlikte karaciğerdeki glikojen depolarının dolması neticesinde masif hepatomegali ortaya çıkabilir. Osmotik diürezde azalma ve sodyum tutulumuna bağlı olarak ödem ortaya çıkabilir. Nadiren de olsa insülin antikorları gelişimi ve allerji gibi immünojen durumlar görülebilir. İnsülin enjeksiyonunun sürekli aynı bölgeye yapılmasına bağlı olarak lipohipertrofi veya atrofi ortaya çıkabilmekle birlikte, enjeksiyon yapılan bölgenin değiştirilmesi ve iğne uçlarının birden çok kez kullanılmaması ile bu durum önlenabilir. Kapiller damarlanmanın olduğu bölgelere enjeksiyon yapılmasına bağlı olarak kanamalar ortaya çıkabilir. Klinik kanıtlar yeterli olmamakla birlikte hiperinsülinemiye sekonder ateroskleroz ve malignite riski de insülin tedavisinin yan etkisi olabileceğine dair görüşler ileri sürülmektedir.

İnsülin tedavisi protokolleri insülin desteği ve insülin replasmanı şeklinde uygulanır. İnsülin destek tedavisi Tip – 2 DM ve Gestasyonel DM’de bazal veya bifazik insülin şeklinde uygulanmaktadır. Bazal insülin tedavisi, günde bir veya iki kez orta veya uzun etkili insülin şeklinde uygulanır. Bifazik tedavide günde iki kez hazır karışım preparatlar uygulanır. Bu yöntem bazal – bolus insülin ihtiyacı olan Tip – 2 DM hastaları ve bazal – bolus inslin replasmanını uygulamada güçlük çeken Tip – 1 DM hastalarında tercih edilebilir. İnsülin replasman tedavisi; Tip – 1 DM, kontrolsüz Gestasyonel DM ve endojen insülin rezervi azalmış Tip – 2 DM hastalarında uygulanan bir tedavi protokolü olup bazal – bolus insülin şeklinde uygulanmaktadır. Bu protokolde öğünlerden önce hızlı veya kısa etkili bolus insülin günde üç kez, orta veya uzun etkili bazal insülin günde bir veya iki kez uygulanmaktadır. Uygun hasta gruplarında sürekli cilt altı insülin infüzyon tedavisi de tercih edilebilen bir seçenektir.

2.7. PREDİYABET

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 40 yaş üzerindeki bireylere açlık plazma glukozu ve/veya HbA1c ile DM taraması yapılmasını önermektedir. Prediyabet açısından risk faktörleri Tablo 1.5'te gösterilmiş olup, bu risk faktörlerine sahip bireylere üç yıl içerisinde yeniden tarama yapılması önerilmektedir.

Prediyabet, tanım olarak normal kan glukozu seviyeleri ile Tip – 2 DM arasındaki geçiş dönemidir. Bu dönemde açlık glukozu veya glukoz toleransında bozukluk söz konusudur. ADA'nın tanımına göre prediyabet, açlık kan şekerinin 100 ile 126 mg/dl olması veya 75 gr OGTT sonrası 2.saatte ölçülen kan şekerinin 140 ila 200 mg/dl durumudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımlaması da ADA tanımlamasına benzer şekilde olup açlık kan şekeri düzeyi 110 mg/dl olarak baz alınmıştır (100).

Prediyabet İçin Risk Faktörleri
Aşırı kilolu bireyler (Vücut Kitle İndeksi >25 kg/m ²)
Ailede DM öyküsü bulunması
Riskli ırka mensup olmak (Afroamerikan, Latin Amerika, Amerika Yerlisi, Pasifik)
Gestasyonel DM öyküsü
Kardiyovasküler hastalık öyküsü
Hipertansiyon varlığı
HDL'nin 35 mg/dl'den az veya trigliseritin 250 mg/dl'den fazla olması
Polikistik over sendromu öyküsü
Sedanter yaşam
İnsülin direncine yol açan obezite, akantozis nigrikans gibi durumların varlığı

Tablo 1.5: Prediyabet gelişimi açısından risk faktörleri

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) açlık kan şekerinin 100 ile 126 mg/dl arasında iken 75 gr OGTT sonrası ölçülen 2. Saat kan şekerinin 140 mg/dl'den az olması durumu; bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise herhangi bir nedenle yapılan 75 gr OGTT sonrası 2. Saatte ölçülen kan şekerinin 140 ila 199 mg/dl arasında iken açlık kan şekerinin 100 mg/dl'den az olması durumudur. Bu iki durumun birlikteliği halinde diyabet gelişim riski, BAG ve BGT'nin ayrı ayrı görüldüğü durumdan daha yüksek olarak bulunmuştur. Normal kan şeker düzeylerine sahip bireylerde DM gelişme riski %0,7 iken, BAG veya BGT'nin tek başına bulunuyor olması bu riski %5 ila 10'a kadar yükseltmektedir(100). Prediyabet, yalnızca Diabetes mellitus gelişimi açısından bir risk faktörü değil, kronik komplikasyon gelişimi açısından da bir risk faktörü oluşturmaktadır.

Prediyabetten Diabetes mellitus gelişiminin önlenmesi açısından yaşam tarzı değişiklikleri ve birtakım ilaçlar denenmiştir(101–103). Bu çalışmaların neticesinde yaşam tarzı değişiklikleri ile en az %7 kilo kaybı sağlanmasının Diabetes mellitus gelişimini önleyici bir faktör olduğu ortaya konulmuştur (103). Genç ve kilolu polulasyonda daha etkili olmakla birlikte günde iki kez 850 mg metformin kullanımının da Diabetes mellitus progresyonunu %31 oranında azalttığı bulunmuştur (102). Prediyabet doğal seyrine bırakıldığında hastaların %83'ünde Diabetes mellitusa progresyon gözlenmişken, yaşam tarzı değişikliği yapılan grupta bu oran %63, metformin kullanılan grupta %75 olarak belirlenmiştir (104). Yaşam tarzı değişiklikleri ile Diabetes mellitusa progresyon 11,1 yıl, metformin ile 3,4 yıl ertelenebilmekte; yaşam tarzı değişiklikleri ile retinopatiye bağlı körlük gelişimi %39 nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliği riski %38 amputasyonlar %35 ve serebrovasküler hastalıklar %8 oranında azaltılabilmektedir (104). Dolayısıyla prediyabetin Diabetes mellitusa gelişiminin önlenmesi açısından yaşam tarzı değişiklikleri öncelikli hedef olarak belirlenmelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ, KAPSAMI VE TASARIMI

Çalışmamız için 25/08/2021 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından E1 – 21 – 1972 sayılı belge ile etik kurul onayı alınmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmamızda Eylül 2021 – Şubat 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş olan 18 – 65 yaş aralığındaki diyabetik hastaların prospektif olarak Mini – Mental Test (MMSE) ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Yeni tanı Tip – 2 DM grubundaki hastalar; daha önce bilinen DM tanısı olmayıp açlık öncesi en az 8 saat kalori alımı olmadan $APG \geq 126$ mg/dl olarak ölçülen hastalar, 75 gr glukoz içeren sıvı ile yapılan OGTT sonrasında 2. saat $TKŞ \geq 200$ mg/dl olan hastalar, $HbA1c \geq \%6,5$ olan hastalar veya hiperglisemi semptomları olup rastlantısal bakılan kan şekeri ≥ 200 mg /dl saptanan hastalar arasından seçilmiştir. Prediyabetik hasta grubu, kan şekeri çoklu ölçümlerde 100-126 mg/dl arası olup OGTT yapılmış olan hastalar arasından belirlenmiştir. Diyabetik hasta grubu, daha önce DM tanı kriterlerine göre DM tanısı almış olan hastalar arasından seçilmiştir.

18 yaşından küçük olan hastalar, 65 yaşından büyük olan hastalar 18 – 65 yaş arasında olup; Mini – Mental Test için yeterli kooperasyon ve oryantasyon sağlayamayacak olan mental retardasyonu olan hastalar, bilinen Tip – 1 DM tanısı olan hastalar, gebe hastalar, steroid grubu ilaçlar gibi kan şekeri regülasyonunu etkileyecek ilaç kullanan hastalar, akut enfeksiyon veya acil operasyon endikasyonu varlığı gibi kan şekeri regülasyonunu etkileyecek durumları olan hastalar, kognitif fonksiyonlarının halihazırda diyabet dışı bir neden dolayısıyla etkilenmiş olduğu bilinen demans (Alzheimer, Parkinson, Sekelli SVO vb) öyküsü olan hastalar ve diyabet ile ilişkili olup semptom olarak bilinç değişikliği oluşturan, diyabete bağlı akut komplikasyonları mevcut olan (Diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi gibi) hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı ve sözlü onam alındıktan sonra DM veya prediyabet tanıları konfirme edilmiştir. Tüm hasta gruplarında demografik veriler, eşlik eden hipertansiyon varlığı, ilaç kullanımı, komplikasyon varlığı, diyabetin süresi ve diyet uyumu sorgulanarak kayıt altına alınmıştır. Demografik verilerin alınmasının ardından testin hastaların testin yapıldığı gün bakılan ve hastane otomasyon sisteminde kayıt altında bulunan lipid profili, açlık kan şekeri düzeyi, $HbA1c$ düzeyi, ALT düzeyi, AST düzeyi, ALP düzeyi, GGT düzeyi,

Üre düzeyi, Kreatinin düzeyi, Sodyum düzeyi, Potasyum düzeyi, TSH düzeyi, B12 düzeyi ve Hemogloblin düzeyi belirlenerek kaydedilmiştir.

Tüm kayıtlar alındıktan sonra polikliniğe başvuran toplam 532 hastanın eğitim düzeyi belirlenmiştir. Eğitim durumu ortaöğretim ve üzeri olan hastalara 10 puanlık oryantasyon, 3 puanlık kayıt hafızası, 5 puanlık dikkat ve hesap yapma, 3 puanlık hatırlama, 9 puanlık lisan soruları olmak üzere toplamda 30 puanlık Mini – Mental Test (MMSE) uygulanmıştır. Testin 10 puanlık oryantasyon bölümünde her biri 1 puana karşılık gelecek şekilde bulunduğumuz yıl, mevsim, ay, gün, günün tarihi, ülke, şehir, semt, bina ve kat sorgulanmıştır. 3 puanlık kayıt hafızası bölümünde birbirini çağrıştırmayacak üç kelime söylenmiş ve her doğru tekrar 1 puan olacak şekilde hastadan kelimeleri tekrarlaması istenmiştir. 5 puanlık dikkat ve hesap yapma bölümünde hastalardan 100'den geriye doğru 7 çıkararak saymaları istenmiş, her doğru hesaplama için hastalara 1 puan verilmiştir. 3 puanlık hatırlama bölümünde, kayıt hafızası bölümünde hastalara söylenmiş olan kelimelerin tekrar edilmesi istenmiş, her doğru tekrar 1 puan olacak şekilde puanlama yapılmıştır. 9 puanlık lisan bölümünde hastalara iki adet nesne göstererek isimlendirilmesi istenmiş ve her doğru nesne 2 puan olacak şekilde puanlama yapılmıştır. Yine 9 puanlık lisan bölümünde hastaya anlamsız bir cümle söylenerek tekrar etmesi istenmiş, doğru tekrar 1 puan olacak şekilde puanlama yapılmıştır. Lisan bölümünün değerlendirilmesinin devamında hastaya üç basamaklı bir komut verilmiş, her doğru komut 1 puan, toplam komut değerlendirmesi 3 puan olacak şekilde puanlama yapılmıştır. Bir diğer komut olarak, kağıda bir komut yazılmış ve hastadan yazılan komutu okuyarak yapması istenmiş, komutun doğru gerçekleştirilmesi 1 puan olacak şekilde değerlendirilmiştir. Komutların puanlaması yapıldıktan sonra hastaya boş bir kağıt verilerek anlamlı bir cümle yazması istenmiş, anlamlı bir cümle yazılması halinde 1 puan verilmiştir. Lisan bölümünün sonunda hastaya iç içe geçmiş iki adet beşgen olan bir şekil gösterilmiş ve bu şeklin hasta tarafından çizilmesi istenmiştir. Kenar sayısı doğru olan şekil için hastaya 1 puan verilmiştir.

Hastanın eğitim durumu ilkokul ve altı ise test mümkün olduğunca değiştirilmemiş, ancak hastanın zorlanması halinde Eğitimsizler İçin Standardize MMSE'de yer alan sorular yöneltilmiştir. Oryantasyon bölümünde bulunan sorular MMSE'de yer aldığı şekliyle hastalara yöneltilmiş, bulunulan ay sorusunda hasta zorlandığı takdirde günün hangi vaktinde bulunduğumuz sorulmuştur. Kayıt hafızası bölümünde yer alan sorular değiştirilmeden hastaya yöneltilmiştir. Dikkat ve hesap yapma bölümünde hastalardan haftanın günlerini içinde bulunduğumuz günden geriye doğru saymaları istenmiş, her doğru yanıt 1 puan olacak şekilde puanlama yapılmıştır. Hatırlama bölümü, MMSE'deki şekliyle uygulanmıştır. Lisan

bölümünde yer alan sorulardan hastalardan kağıda yazılan komutun yapılması istenmemiş, onun yerine testi uygulayan kişi bir hareket yapmış, hastadan yapılan hareketi tekrarlaması istenmiştir. Yine aynı şekilde lisan bölümünde yer alan sorulardan olan hastadan kağıda anlamlı cümle yazması yerine evi ile ilgili anlamlı bir cümle kurması istenmiştir. Lisan bölümünün sonunda yer alan iç içe geçmiş beşgen çiziminde hastanın zorlanması halinde iç içe geçmiş dörtgen çizilmesi istenmiştir. Hastalar Mini – Mental Test ile değerlendirilmesi 24 ile 30 puan aralığı normal, 18 ile 24 puan aralığı hafif kognitif disfonksiyon şeklinde yapılmış, 12 ile 17 puan aralığındaki hastalar orta – ciddi demans, 11 puan ve altı alan hastalar ciddi demans olarak değerlendirilerek çalışmadan çıkartılmıştır. Hastalar kognitif fonksiyon açısından Mini – Mental Test ile değerlendirildikten sonra demografik veriler ve laboratuvar bulgular ışığında istatistiksel olarak grupların karşılaştırılması yapılmıştır.

3.2. İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler için SPSS 26.0 (SPSS Inc, Chicao, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılım gösterip göstermediği dağılım grafikleri ve Shapiro – Wilk testi ile değerlendirildiğinde verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Normal dağılıma uymayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca ve çeyreklikler arası aralık (üçüncü çeyrek – birinci çeyrek) olarak verilmiştir. Nitel verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise sayı ve yüzde olarak sunulmuş olup gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare testi kullanılmıştır. Ki kare testi ile aralarında istatistiksel anlamlılık bulunan ($p < 0,05$) ikili gruplar arasında olasılıklar oranı (odds ratio – OR) hesaplaması yapılmış ve bu oran için %95 güven aralığı (confidence interval – CI) belirtilmiştir. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Kognitif disfonksiyon ile ilişkili olabilecek faktörler önce tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiş, bunlar arasında $p < 0,1$ düzeyinde anlamlılık gösterenler çok değişkenli analize alınmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Eylül 2021 – Şubat 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş olan 18 – 65 yaş aralığındaki toplam 532 hastanın 509'u çalışmaya dahil edilmiş olup 23 hasta çalışmadan çıkartılmıştır.

Tablo 1.6'da tüm olguların (n=509) demografik ve klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler verilmiştir.

		Tüm Hastalar	
		Hasta Sayısı	%
Yaşı (Yıl)	Ortalama	54	IQR: 48
Cinsiyeti	Erkek	202	%39,7
	Kadın	307	%60,3
Eğitim Durumu	İlköğretim ve Altı	288	%56,6
	Ortaöğretim ve Üstü	221	%43,4
Eşlik Eden Hipertansiyon	Yok	276	%54,2
	Var	233	%45,8
Tanısı	Prediyabet	67	%13,2
	Diabetes Mellitus	442	%86,8
Diyet Uyumu	Yok	275	%54,0
	Var	234	%46,0
Prediyabet veya Diabetes Mellitus Tedavisi	Yok	122	%24,0
	Tek Oral Antidiyabetik	117	%23,0
	Çoklu Oral Antidiyabetik	103	%20,2
	Bazal İnsülin	60	%11,8
	Bazal + Bolus İnsülin	107	%21,0
Prediyabet veya Diabetes Mellitus'un Süresi (Yıl)	Yeni Tanı	60	%11,8
	1 ila 5 yıl	216	%42,4
	6 ila 10 yıl	127	%25,0
	11 yıldan fazla	106	%20,8
Mikrovasküler Komplikasyon	Yok	248	%48,7
	Retinopati	35	%6,9
	Nefropati	98	%19,3
	Nöropati	77	%15,1
	Birden fazla	51	%10,0
Makrovasküler Komplikasyon	Yok	401	%78,8
	Kardiyovasküler Hastalık	89	%17,5
	Serebrovasküler Hastalık	10	%2,0
	Birden fazla	9	%1,8

Tablo 1.6: Demografik Veriler

Hastaların yaşı istatistiksel anlamlılık açısından median olarak hesaplanmış olup, Interquartile Range (IQR) 48 olarak hesaplanmıştır.

Hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde tüm hastaların %39,7'sini oluşturan 202 hastanın erkek, tüm hastaların %60,3'ünü oluşturan 307 hastanın kadın olduğu saptanmıştır.

Hastalar eğitim durumu açısından değerlendirildiğinde 288 hastanın ilköğretim ve altı eğitim durumuna sahip olup tüm hastaların %56,6'sını oluşturduğu, 221 hastanın ortaöğretim ve üzeri eğitim durumuna sahip olup tüm hastaların %43,4'ünü oluşturduğu belirlenmiştir.

Hipertansiyon açısından bakıldığında 233 hastanın bilinen hipertansiyon tanısı olup hastaların %43,4'ünü oluşturduğu, 276 hastanın hipertansiyon tanısı olmayıp hastaların %54,2'sini oluşturduğu gözlenmiştir. Hastaların %86,8'ini oluşturan 442 diyabetik hasta grubuna yeni tanı almış olan Tip – 2 DM hastaları dahil edilmiştir. Prediyabetik grupta 67 hasta değerlendirilmiş olup hastaların %13,2'sini oluşturmaktadır.

Hastaların %46'sı diyet uyumu göstermekte olup 234 hastanın bu grupta yer aldığı, %54'ünün diyet uyumu göstermemekte olup 275 hastanın bu grupta yer aldığı belirlenmiştir.

Yeni tanı DM hastaları da dahil olmak üzere 122 hasta DM açısından herhangi bir tedavi almamakta olup tüm hastaların %24'ünü oluşturmaktadır. Hastaların %23'ünü oluşturan 117 hasta tekli OAD (Oral antidiyabetik) tedavisi almaktadır. 103 hasta birden fazla OAD kullanmakta olup tüm hastaların %20,2'sini oluşturmaktadır. 60 hasta OAD tedavisine ek olarak veya OAD kullanmadan bazal insülin tedavisi almakta olup tüm hastaların %11,8'ini oluşturmaktadır. Tüm hastaların %21'ini oluşturan 107 hastanın ise OAD tedavisine ek olarak veya herhangi bir OAD kullanmadan bazal – bolus insülin tedavisi kullandığı belirlenmiştir.

Prediyabetik hastalar da dahil olmak üzere, hastalar tanı anına göre değerlendirilecek olduğunda 60 hasta yeni tanı DM olarak belirlenmiş olup tüm hastaların %11,8'ini oluşturmaktadır. Tüm hastaların %42,4'ünü oluşturan 216 hastanın 1 ila 5 yıldır, tüm hastaların %25'ini oluşturan 127 hastanın 6 ila 10 yıldır, tüm hastaların %20,8'ini oluşturan 106 hastanın ise 11 yıldan daha uzun süredir diyabet veya prediyabet tanısı olduğu saptanmıştır.

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde 261 hastada mikrovasküler komplikasyon saptanmış olup bu hastalar, tüm hastaların %51,3'ünü oluşturmaktadır. 35 hastada saptanan diyabetik retinopati tüm hastaların %6,9'unu, 98 hastada saptanan diyabetik nefropati tüm hastaların %19,3'ünü, 77 hastada saptanan diyabetik nefropati tüm hastaların

%15,1'ini oluşturmaktadır. Tüm hastaların %10'unu oluşturan 51 hastada birden fazla mikrovasküler komplikasyon saptanırken, tüm hastaların %48,7'sini oluşturan 247 hastada herhangi bir mikrovasküler komplikasyon saptanmamıştır. Makrovasküler komplikasyonlar açısından bakıldığında 401 hastada herhangi bir makrovasküler komplikasyon saptanmamış olup tüm hastaların %78,8'ini oluşturmaktadır. Tüm hastaların %21,2'sini oluşturan 108 hastada makrovasküler komplikasyon söz konusu olup, tüm hastaların %17,5'ini oluşturan 89 hastada kardiyovasküler hastalık öyküsü, tüm hastaların %2'sini oluşturan 10 hastada sekelsiz SVO öyküsü, tüm hastaların %1,8'ini oluşturan 9 hastada hem kardiyovasküler hastalık hem de sekelsiz SVO öyküsü bulunmaktadır.

Hastaların laboratuvar sonuçları Shapiro – Wilk testi ile değerlendirildiğinde verilerin normal dağılım göstermediği belirlenmiş olup ortanca ve çeyreklikler arası aralık (üçüncü çeyrek – birinci çeyrek) olarak verilmiştir. Hastaların laboratuvar sonuçlarının ortanca ve çeyreklikler arası aralık (Interquartile Range – IQR) değerleri Tablo 1.7'de gösterilmiştir.

	Tüm Hastalar	
	Median	IQR
Low – density Lipoprotein (mg/dL)	111	52
High – density Lipoprotein (mg/dL)	44	15
Trigliserit (mg/dL)	152	106
Total Kolesterol (mg/dL)	192	61
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	125	69
Hemoglobin A1c (%)	7,0	2,5
Alanin Aminotransferaz (IU/L)	25	15
Aspartat Aminotransferaz (IU/L)	19	10
Alkalen Fosfataz (IU/L)	86	24
Gamma – Glutamil Transferaz (IU/L)	24	18
Üre (mg/dL)	30	11
Kreatinin (mg/dL)	0,79	0,23
Sodyum (mEq/L)	140	4
Potasyum (mEq/L)	4,5	0,5
Tiroid Stimulan Hormon (mIU/L)	1,59	1,38
Vitamin B12 (pg/mL)	313	133
Hemoglobin (g/dL)	14,1	2,3

Tablo 1.7: Laboratuvar Verilerin Ortanca ve Çeyreklikler Arası Aralık Değerleri

Tüm hastalar değerlendirildiğinde lipit profili göstergeleri olan LDL (Low – density lipoprotein) değeri ortanca olarak 111 mg/dl (IQR: 52) HDL (High – density lipoprotein) değeri ortanca olarak 44 mg/dl (IQR:15) Trigliserit değeri ortanca olarak 152 mg/dl (IQR:106) Total Kolesterol değeri ortanca olarak 192 mg/dl (IQR: 61) olarak hesaplanmıştır.

Tüm hastaların kan şeker profili göstergesi olarak alınan AKŞ (Açlık Kan Şekeri) ortanca olarak 125 mg/dl (IQR: 69) HbA1c değeri %7 (IQR: 2,5) olarak hesaplanmıştır.

Karaciğer enzim belirteçleri olan ALT (Alanin aminotransferaz) değeri ortanca olarak 25 IU/L (IQR:15) AST (Aspartat aminotransferaz) değeri ortanca olarak 19 IU/L (IQR:10) ALP (Alkalen fosfataz) değeri ortanca olarak 86 IU/L (IQR:35) GGT (Gamma – glutamil transferaz) değeri ortanca olarak 24 IU/L (IQR:18) olarak hesaplanmıştır.

Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler açısından bakıldığında tüm hastaların Üre değeri ortanca olarak 30 mg/dl (IQR: 11) Kreatinin değeri ortanca olarak 0,79 mg/dl (IQR: 0,23) Sodyum değeri ortanca olarak 140 mEq/l (IQR: 4) Potasyum değeri ortanca olarak 4,5 (IQR: 0,5) olarak hesaplanmıştır.

Tüm hastaların TSH (Tiroid Stimulan Hormon) değeri ortanca olarak 1,59 mIU/l (IQR: 1,38) Vitamin B12 değeri ortanca olarak 313 pg/ml (IQR: 133) Hemoglobin değeri ortanca olarak 14,1 g/dl (IQR:2,3) hesaplanmıştır.

Hastaların demografik ve laboratuvar analizleri yapıldıktan sonra eğitim durumlarına göre hastalara Mini – Mental Test veya Eğitimsizler İçin Mini – Mental Test uygulanmıştır. Hastaların kognitif fonksiyonları Mini – Mental Test sonucunda aldıkları puana göre değerlendirilmiş, testin sonucunda 25 ve üzerinde puan almış olan hastalarda kognitif fonksiyonlar normal olarak değerlendirilirken, 19 ila 24 puan arası puan almış olan hastalar hafif kognitif fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirilmiştir. 18 ve altı puan almış olan hastalar ise ağır kognitif fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirilmiş olup çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların demografik verilerine göre kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirilmesi ve istatistiksel anlamlılık oranları Tablo 1.8’de gösterilmiştir. Mini – Mental Test sonucuna göre değerlendirmeye alınan 509 hastanın 175’inde kognitif fonksiyon bozukluğu saptanırken, 334 hastada kognitif fonksiyon bozukluğu olmadığı görülmüştür.

Mini – Mental Test sonucuna göre kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların ortanca yaşı 56 (IQR:11) iken, kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmayan hastaların ortanca yaşı 53 (IQR:11) olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$)

Tüm hastaların Mini – Mental Test sonucu cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kognitif bozukluk saptanan hastaların %40,6'sının erkek, %59,4'ünün kadın olduğu belirlenmiştir. Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmayan hastaların ise %39,2'sinin erkek, %60,8'inin kadın olduğu görülmüştür. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,767)

Eğitim durumu açısından değerlendirildiğinde kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların %71,4'ünün ilköğretim ve altında eğitim aldığı, %28,6'sının ortaöğretim ve üzeri eğitim aldığı belirlenmiştir. Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmayan hastaların %48,8'inin ilköğretim ve altında eğitim aldığı, %51,2'sinin ise ortaöğretim ve üzeri eğitim aldığı görülmüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001)

Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların %40,6'sının bilinen hipertansiyon tanısı olmadığı, %59,4'ünde ise hipertansiyon tanısı olduğu gözlenmiştir. Kognitif fonksiyon bozukluğu olmayan hastaların %61,4'ünün bilinen hipertansiyon tanısı olmadığı, %38,6'sının hipertansiyon tanısı olduğu belirlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001)

		Kognitif Bozukluk Var		Kognitif Bozukluk Yok		p
		Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%	
Yaşı (Yıl)	Ortalama	56	(IQR: 11)	53	(IQR: 11)	<0,001
Cinsiyeti	Erkek	71	40,6%	131	39,2%	0,767
	Kadın	104	59,4%	203	60,8%	
Eğitim Durumu	İlköğretim ve Altı	125	71,4%	163	48,8%	<0,001
	Ortaöğretim ve Üstü	50	28,6%	171	51,2%	
Eşlik Eden Hipertansiyon	Yok	71	40,6%	205	61,4%	<0,001
	Var	104	59,4%	129	38,6%	
Tanısı	Prediyabet	5	2,9%	62	18,6%	<0,001
	Diabetes Mellitus	170	97,1%	272	81,4%	
Diyet Uyumu	Yok	126	72,0%	149	44,6%	<0,001
	Var	49	28,0%	185	55,4%	
Prediyabet veya Diabetes Mellitus Tedavisi	Yok	20	11,4%	102	30,5%	<0,001
	Tek Oral Antidiyabetik	12	6,9%	105	31,4%	
	Çoklu Oral Antidiyabetik	40	22,9%	63	18,9%	
	Bazal İnsülin	33	18,9%	27	8,1%	
	Bazal + Bolus İnsülin	70	40,0%	37	11,1%	
Prediyabet veya Diabetes Mellitus'un Süresi (Yıl)	Yeni Tanı	17	9,7%	43	12,9%	<0,001
	1 ila 5 yıl	38	21,7%	178	53,3%	
	6 ila 10 yıl	40	22,9%	87	26,0%	
	11 yıldan fazla	80	45,7%	26	7,8%	
Mikrovasküler Komplikasyon	Yok	42	24,0%	206	61,7%	<0,001
	Retinopati	18	10,3%	17	5,1%	
	Nefropati	42	24,0%	56	16,8%	
	Nöropati	38	21,7%	39	11,7%	
	Birden fazla	35	20,0%	16	4,8%	
Makrovasküler Komplikasyon	Yok	114	65,1%	287	85,9%	<0,001
	Kardiyovasküler Hastalık	51	29,1%	38	11,4%	
	Serebrovasküler Hastalık	5	2,9%	5	1,5%	
	Birden fazla	5	2,9%	4	1,2%	

Tablo 1.8: Demografik Verilere Göre MMSE Sonuçları ve İstatistiksel Anlamlılık Oranları

Prediyabetik ve diyabetik hasta grupları kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde, kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların %97,1'nin diyabetik, %2,9'unun prediyabetik olduğu görülmüştür. Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmayan hastaların %81,4'ünün diyabetik, %18,6'sının prediyabetik olduğu saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$)

Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların %72'sinin diyet uyumu göstermediği, %28'inin ise diyabetik diyetle uyum sağladığı görülmüştür. Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmayan hastalar diyet uyumu açısından değerlendirildiğinde %44,6'sının diyet uyumu göstermediği, %55,4'ünün diyabetik diyetle uyduğu belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$)

Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların %11,4'ünün herhangi bir ilaç tedavisi almadığı, %6,9'unun tek bir oral antidiyabetik ilaç kullanımı olduğu, %22,9'unun birden fazla oral antidiyabetik tedavi aldığı, %18,9'unun bazal insülin tedavisi kullanmakta olduğu, %40'ının bazal – bolus insülin tedavisi almakta olduğu görülmüştür. Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmamış olan hastaların %30,5'inin herhangi bir ilaç almadığı, %31,4'ünün tek bir oral antidiyabetik kullanmakta olduğu, %8,1'inin bazal insülin tedavisi kullandığı, %11,1'inin bazal – bolus insülin tedavisi aldığı saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$)

Hastaların kognitif fonksiyonları, var olan diyabet ve prediabetin süresine göre değerlendirildiğinde kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların %9,7'sinin ilk kez DM tanısı aldığı, %21,7'sinin 1 ila 5 yıldır DM tanısı olduğu, %22,9'unun 5 ila 10 yıldır, %45,7'sinin ise 11 yıldan daha uzun süredir DM tanılı olduğu gözlenmiştir. Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmayan hastaların %12,9'unun ilk kez DM tanısı aldığı, %53,3'ünün 1 ila 5 yıldır DM tanısı olduğu, %26'sının 6 ila 10 yıldır, %7,8'inin ise 11 yıldan daha uzun süredir DM tanılı olduğu belirlenmiş, hastalık süresi ilerledikçe kognitif fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$)

Mikrovasküler komplikasyonlar açısından bakıldığında kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların %24'ünde herhangi bir mikrovasküler komplikasyon saptanmamıştır. Kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastaların %10,3'ünde diyabetik retinopati, %24'ünde diyabetik nefropati, %21,7'sinde diyabetik nöropati, %20'sinde ise birden fazla mikrovasküler komplikasyon olduğu gözlenmiştir. Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmayan hastaların %61,7'sinde herhangi bir mikrovasküler komplikasyon olmadığı gözlenmiş, %5,1'inde diyabetik retinopati, %16,8'inde diyabetik nefropati, %11,7'sinde diyabetik nöropati, %4,8'inde birden fazla mikrovasküler komplikasyon olduğu görülmüş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Makrovasküler komplikasyonlar ele alındığında kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların %65,1'inde herhangi bir makrovasküler komplikasyon saptanmadığı, %29,1'inde diyabet ilişkili bir kardiyovasküler hastalık olduğu, hastaların %2,9'unda sekelsiz serebrovasküler hastalık öyküsü bulunduğu, %2,9'unda hem kardiyovasküler hastalık hem de sekelsiz serebrovasküler hastalık öyküsü olduğu belirlenmiştir. Kognitif fonksiyon bozukluğu görülmeyen hastaların %85,9'unda herhangi bir makrovasküler komplikasyon görülmediği, %11,4'ünde kardiyovasküler hastalık öyküsü olduğu, %1,5'inde serebrovasküler olay öyküsü olduğu, %1,2'sinde ise hem kardiyovasküler hastalık hem de serebrovasküler olay öyküsü olduğu belirlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$)

Hastaların Mini – Mental Test sonuçlarına göre laboratuvar analizlerinin değerlendirmesi Tablo 1.9'da gösterilmiştir.

	Kognitif Bozukluk Var		Kognitif Bozukluk Yok		p
	Median	IQR	Median	IQR	
Low – density Lipoprotein (mg/dL)	100	58	115	46	0,002
High – density Lipoprotein (mg/dL)	43	14	45	14	0,079
Trigliserit (mg/dL)	169	125	144	94	0,003
Total Kolesterol (mg/dL)	186	65	194	57	0,070
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	156	91	111	47	<0,001
Hemoglobin A1c (%)	8,2	3,0	6,6	1,8	<0,001
Alanin Aminotransferaz (IU/L)	26	16	25	15	0,960
Aspartat Aminotransferaz (IU/L)	19	11	19	9	0,908
Alkalen Fosfataz (IU/L)	91	45	83	32	0,015
Gamma – Glutamil Transferaz (IU/L)	25	21	24	16	0,200
Üre (mg/dL)	31	10	29	10	0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,81	0,23	0,77	0,21	0,002
Sodyum (mEq/L)	139	4	140	3	0,001
Potasyum (mEq/L)	4,5	0,6	4,4	0,5	0,031
Tiroid Stimulan Hormon (mIU/L)	1,47	1,41	1,62	1,38	0,490
Vitamin B12 (pg/mL)	313	136	316	130	0,886
Hemoglobin (g/dL)	14,1	2,6	14,1	2,1	0,906

Tablo 1.9: Laboratuvar Verilerine Göre MMSE Sonuçları ve İstatistiksel Anlamlılık Oranları

LDL değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortanca olarak 100 mg/dl (IQR: 58) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortanca olarak 115 mg/dl (IQR: 46) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,002$)

HDL değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortanca olarak 43 mg/dl (IQR: 14) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortanca olarak 45 mg/dl (IQR: 14) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p:0,079$)

Trigliserit değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalanca olarak 169 mg/dl (IQR: 125) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalanca olarak 144 mg/dl (IQR: 94) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p: 0,003)

Total kolesterol değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalanca olarak 186 mg/dl (IQR: 65) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalanca olarak 194 mg/dl (IQR: 57) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,070)

Açlık kan şekeri değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalanca olarak 156 mg/dl (IQR: 91) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalanca olarak 111 mg/dl (IQR: 47) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001)

HbA1c değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalanca olarak %8,2 (IQR: 3) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalanca olarak %6,6 (IQR: 1,8) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001)

ALT değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalanca olarak 26 IU/l (IQR:16) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalanca olarak 25 IU/l (IQR: 15) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,96)

AST değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalanca olarak 19 IU/l (IQR:11) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalanca olarak 19 IU/l (IQR: 9) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,908)

ALP değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalanca olarak 91 IU/l (IQR: 45) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalanca olarak 83 IU/l (IQR: 32) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,015)

GGT değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalanca olarak 25 IU/l (IQR: 21) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalanca olarak 24 IU/l (IQR: 16) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,2)

Üre değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalanca olarak 31 mg/dl (IQR: 10) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalanca olarak 29 mg/dl (IQR: 10) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,001)

Kreatinin değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalama olarak 0,81 mg/dl (IQR: 0,23) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalama olarak 0,87 mg/dl (IQR: 0,21) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,002)

Sodyum değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalama olarak 139 mEq/l (IQR: 4) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalama olarak 140 mEq/l (IQR: 3) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,001)

Potasyum değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalama olarak 4,5 mEq/l (IQR: 0,6) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalama olarak 4,4 mEq/l (IQR: 0,5) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,031)

TSH değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalama olarak 1,47 mIU/l (IQR: 1,41) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalama olarak 1,62 mIU/l (IQR: 1,38) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,490)

Vitamin B12 değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalama olarak 313 pg/ml (IQR: 136) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalama olarak 316 pg/ml (IQR: 130) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,886)

Hemoglobin değeri kognitif fonksiyon saptanan hasta grubunda ortalama olarak 14,1 g/dl (IQR: 2,6) kognitif fonksiyon saptanmayan hasta grubunda ortalama olarak 14,1 g/dl (IQR: 2,1) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,906)

Hafif kognitif bozukluk ile ilişkili risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli regresyon analizi Tablo 1.10'da gösterilmiştir.

Risk faktörü	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	p	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI
Yaş (Yıl)	0,001	1,045	1,019-1,070	0,510	1,011	0,978-1,046
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	0,461	0,863	0,584-1,276	-	-	-
Eğitim durumu	<0,001	0,435	0,290-0,654	0,009	0,508	0,306-0,842
Hipertansiyon varlığı	<0,001	2,209	1,494-3,266	0,048	1,775	1,006-3,133
Diyabet süresi (Her 5 yıl)	<0,001	2,257	1,806-2,820	0,010	1,464	1,097-1,954
Retinopati	<0,001	3,522	2,146-5,778	0,330	1,378	0,723-2,628
Nefropati	<0,001	2,474	1,643-3,725	0,762	1,087	0,634-1,863
Nöropati	<0,001	3,261	2,121-5,013	0,035	1,781	1,042-3,043
Kardiyovasküler hastalık	<0,001	3,120	1,947-5,000	0,313	1,379	0,738-2,577
Serebrovasküler hastalık	0,135	2,062	0,797-5,334	-	-	-
Diyete uyum	<0,001	0,423	0,278-0,643	0,196	0,688	0,390-1,212
İnsülin tedavisi	<0,001	4,996	3,296-7,574	0,010	2,090	1,191-3,669
LDL kolesterol (mg/dl)	0,018	0,994	0,989-0,999	0,343	0,997	0,990-1,003
Trigliserit (mg/dl)	0,143	1,001	1,000-1,003	-	-	-
Açlık kan şekeri (mg/dl)	<0,001	1,009	1,006-1,013	0,774	1,001	0,995-1,006
HbA1c (%)	<0,001	1,421	1,277-1,581	0,005	1,315	1,084-1,594
Üre (mg/dl)	0,008	1,026	1,007-1,045	0,416	1,009	0,987-1,031
Sodyum (mg/dl)	0,001	0,880	0,814-0,952	0,738	0,982	0,884-1,091
TSH (mIU/l)	0,188	0,916	0,804-1,044	-	-	-
Vitamin B12 (pg/ml)	0,922	1,000	0,999-1,001	-	-	-
Hemoglobin (g/dl)	0,618	0,972	0,871-1,086	-	-	-

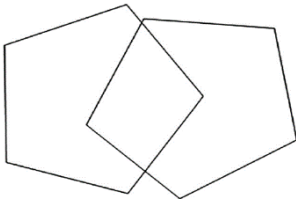
Tablo 1.10: Hafif kognitif bozukluk ile ilişkili risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli regresyon analizi

Çok değişkenli analiz sonucunda eğitimsiz olmak, eşlik eden hipertansiyon, diyabetik nöropati, uzun diyabet süresi, insülin tedavisi kullanıyor olmak, yüksek HbA1c düzeyleri hafif kognitif bozukluk ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

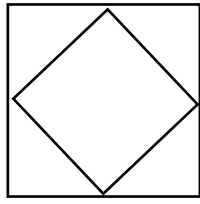
5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus ile ilişkili hafif kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda en sık kullanılan testler Mini – Mental Test, Montreal Bilişsel Testi (MoCA) Wechsler Erişkin Zeka Testi (WAIS) Görsel Tanıma Testi (VIT) ve Sözel Akıcılık Testi (VF) şeklindedir. Bu testlerden Montreal Bilişsel Testi, Mini – Mental Test benzeri bir değerlendirme sağlamakta olup, yükseköğrenim veya üzeri eğitim durumu gerektirmekte; bu da daha az süre eğitim almış olan hastaların değerlendirmesinde sorun teşkil etmektedir. Wechsler Erişkin Zeka Testi, hastaların eğitim durumundan bağımsız olarak hastaların zeka düzeyi ile ilişkili olup, kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi açısından optimal değildir. Yine kullanılabilen testlerden görsel tanıma testi yalnızca görsel açıdan, sözel akıcılık testi ise yalnızca sözel açıdan değerlendirme sağlamaktadır. Mini – Mental Test’in hem eğitilmiş hem de eğitimsiz hastalar için farklı sorular içeren versiyonlarının bulunması, oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan açısından değerlendirme olanağı sağlaması, maliyet etkin bir test olması, kolay ve hızlı uygulanabilir olması gibi avantajları çalışmamızda tercih edilen kognitif değerlendirme testi olmasını sağlamıştır. Literatürde de Diabetes mellitus ve kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda da en sık tercih edilen test Mini – Mental Test olmuştur(105–107).

Mini – Mental Test 10 puanlık oryantasyon, 3 puanlık kayıt hafızası, 5 puanlık dikkat ve hesap yapma, 3 puanlık hatırlama, 9 puanlık lisan soruları olmak üzere toplamda 30 puandan oluşan bir test olup ilk kez 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir(107). Günümüzde özellikle 65 yaş üzeri bireylerin kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan, hızlı ve kolay uygulanabilir, maliyet etkin bir test olarak kullanılmaktadır. 30 puanlık Mini – Mental Test’in değerlendirilmesinde 24 ile 30 puan aralığı normal, 18 ile 24 puan aralığı hafif kognitif disfonksiyon, 12 ile 17 puan aralığı orta – ciddi demans, 11 puan ve altı ise ciddi demans ile uyumludur (108). Mini – Mental Test ve Eğitimsizler İçin Standardize Mini – Mental Test’te yer alan sorular ve puanlama sistemi Tablo 1.11 ve Tablo 1.12’de gösterilmiştir.

MİNİ – MENTAL TEST		
ORYANTASYON (10 PUAN)	Hangi yıldayız?	1 puan
	Hangi mevsimdeyiz?	1 puan
	Hangi aydayız?	1 puan
	Hangi gündeiz?	1 puan
	Bugün ayın kaç?	1 puan
	Hangi ülkede yaşıyoruz?	1 puan
	Hangi şehirdeyiz?	1 puan
	Hangi semtteyiz?	1 puan
	Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	1 puan
	Binanın kaçınıcı katındayız?	1 puan
KAYIT HAFIZASI (3 PUAN)	Size söylediğim kelimeleri benden sonra tekrar edin (Masa, Bayrak, Elbise)	3 puan
DİKKAT VE HESAP YAPMA (5 PUAN)	100'den geriye doğru 7'şer çıkartarak sayın (100 – 93 – 86 – 79 – 72 – 65)	5 puan
HATIRLAMA (3 PUAN)	Kayıt hafızası bölümünde söylenen kelimeleri tekrar edin	3 puan
LİSAN (9 PUAN)	Size gösterdiğim nesneleri isimlendirin (Kol saati, Kalem)	2 puan
	Size söylediğim cümleyi benden sonra tekrar edin (Eğer ve fakat istemiyorum)	1 puan
	Sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın (Masadaki kağıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve masaya geri bırakın lütfen)	3 puan
	Kağıda yazmış olduğum cümleyi okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın (Kağıtta "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazmaktadır)	1 puan
	Size vereceğim kağıda anlamlı bir cümle yazın	1 puan
	Aşağıda gördüğünüz şeklin aynısını size vereceğim kağıda çizin	1 puan
		

Tablo 1.11: Mini – Mental Test'te Yer Alan Sorular (109)

EĞİTİMSİZLER İÇİN STANDARDİZE MİNİ – MENTAL TEST		
ORYANTASYON (10 PUAN)	Hangi yıldayız?	1 puan
	Hangi mevsimdeyiz?	1 puan
	Günün hangi vaktindeyiz?	1 puan
	Hangi gündeiz?	1 puan
	Bugün ayın kaç?	1 puan
	Hangi ülkede yaşıyoruz?	1 puan
	Hangi şehirdeyiz?	1 puan
	Hangi semtteyiz?	1 puan
	Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	1 puan
	Binanın kaçınca katındayız?	1 puan
KAYIT HAFIZASI (3 PUAN)	Size söylediğim kelimeleri benden sonra tekrar edin (Masa, Bayrak, Elbise)	3 puan
DİKKAT VE HESAP YAPMA (5 PUAN)	Haftanın günlerini bugünden geriye doğru sayın (Çarşamba – Salı – Pazartesi – Pazar - Cumartesi)	5 puan
HATIRLAMA (3 PUAN)	Kayıt hafızası bölümünde söylenen kelimeleri tekrar edin	3 puan
LİSAN (9 PUAN)	Size gösterdiğim nesneleri isimlendirin (Kol saati, Kalem)	2 puan
	Size söylediğim cümleyi benden sonra tekrar edin (Eğer ve fakat istemiyorum)	1 puan
	Sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın (Masadaki kağıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve masaya geri bırakın lütfen)	3 puan
	Yapmış olduğum hareketi benden sonra siz de yapın	1 puan
	Eviniz ile ilgili anlamlı bir cümle söyleyin	1 puan
	Aşağıda gördüğünüz şeklin aynısını size vereceğim kağıda çizin	1 puan
		

Tablo 1.12: Eğitimsizler İçin Mini – Mental Test'te Yer Alan Sorular (110)

Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre demans, beyin hasarına bağlı olarak bireyin yaşından beklenen performansı gösterememesi durumudur. Günümüzde tanımlanmış olan pek çok demans türü olmakla birlikte, en sık görülen tip yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan Alzheimer tipi demanstır (111). Alzheimer tipi demans görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup; yapılan çalışmalar neticesinde ABD’de 65 yaş üzerindeki hastaların %10’unda, 65 – 74 yaş aralığındaki bireylerin %13’ünde 75 – 84 aralığındaki bireylerin %17’sinde, 85 yaş üzeri bireylerin ise %32’sinde Alzheimer tipi demans olduğu belirlenmiştir (112). Yaşlanmaya bağlı olarak Alzheimer tipi demans görülme riskinde artış olması ve buna bağlı olarak kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan 65 yaş üzeri bireylerde Tip – 2 DM ilişkili kognitif bozukluktan önce akla Alzheimer tipi demans gelecek olması nedeniyle çalışmamıza 65 yaş üzeri bireyler dahil edilmemiştir. Keza çalışmamızda kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan bireylerin median yaşı 56, kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmayan bireylerin ise median yaşı 53 olarak belirlenmiş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) Çin Halk Cumhuriyeti’nde yapılan bir çalışmada 60 yaş üzerindeki hastalar, hafif kognitif bozukluk açısından Mini – Mental Test ile değerlendirilmiş, kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar arasında Tip – 2 DM tanısı olanlar ayrılmıştır (107). Çalışmamızda öncelikli olarak Tip – 2 DM tanısı olan bireylerin değerlendirilmesi ve 18 ile 65 yaş arasındaki herhangi bir yaş grubundan bireylere testin uygulanmış olması, Tip – 2 DM ve kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından çalışmamız yapılmış olan bu çalışmaya üstünlük sağlamaktadır.

Çalışmamız sonucunda hastaların eşlik eden hipertansiyon tanısının olması, kognitif disfonksiyon açısından bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p<0,001$) İtalya’da hipertansif yaşlı hastalar arasında yapılmış olan bir çalışmada hiperglisemi ve kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki incelenmiş, hipergliseminin eşlik ettiği hipertansiyonun kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (113). Bu çalışmada 209 hasta değerlendirilmiş olup kognitif fonksiyon açısından değerlendirme MoCA testi ile yapılmıştır. Çalışmamıza 509 hastanın dahil edilmiş olması ve eğitimsiz hastaların da değerlendirebilmiş olması, çalışmamızı İtalya’da yapılan bu çalışmaya üstünlük sağlamaktadır.

Diyet uyumu olan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu görülme riskinin daha düşük olduğu çalışmamızda hastalara uygulanan Mini – Mental Test ile belirlenmiştir. Aynı şekilde prediyabetik ve diyabetik hastalar karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkma riskinin, prediyabetik hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. İran’da 120 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 60 diyabetik ve 60 non – diyabetik

hasta Mini – Mental Test ile değerlendirilmiş, çalışmamıza benzer şekilde diyabet varlığının kognitif fonksiyon bozukluğu riskinde artışa neden olduğu belirlenmiştir (106). Çalışmamızda prediyabetik hastaların da çalışmaya dahil edilmesi ve 509 hastanın karşılaştırılmış olmasının yanı sıra komplikasyonlar açısından da değerlendirme yapılmış olması, çalışmamızın bu çalışmaya üstünlük sağladığı taraflarıdır.

Çalışmamızda diyabet veya prediyabet açısından hastaların almakta olduğu tedavi ve kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki incelenmiş, hastanın almakta olduğu tedavi basamağı ilerledikçe kognitif fonksiyon bozukluğu saptanma olasılığında artış olduğu belirlenmiştir. Çin Halk Cumhuriyeti’nde yapılmış olan bir çalışmada 341 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve farklı kognitif fonksiyon testleri uygulanmış olup, hastalar aynı zamanda ilaç kullanımı açısından da değerlendirilmiştir (107). Ancak söz konusu çalışmada hastaların insülin veya insülin dışı tedavi aldığı sorgulanmamıştır. Çalışmamızda hipoglisemi yapma olasılığı olduğu bilinmesi nedeniyle kognitif fonksiyonların etkileneceği düşünülerek hastaların almakta olduğu tedavi sorgulanmış ve insülin tedavisi alan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu olasılığı daha yüksek olarak bulunmuştur. Hastalara laboratuvar tetkiklerin yapıldığı gün içerisinde Mini – Mental test uygulanmış, test esnasında hipoglisemik semptomlar sorgulanmış ve test uygulanmıştır. Böylece hastaların hipoglisemiye bağlı kognitif fonksiyon bozukluğu ekarte edilmeye çalışılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların aldığı tedavinin sınıflandırılmış olması, çalışmamızı bu çalışmaya karşı üstün kılmaktadır.

Prediyabet ve diyabet tanısı alan hastalarda ilk tanı tarihinden itibaren mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskinde artış olmasına benzer şekilde, çalışmamızda kognitif fonksiyon bozukluğu riskinin hastalık süresinde artışla birlikte daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. 2018 yılında ABD’de Tip – 1 DM tanısı olan hastalarda hastalık süresi ve kognitif fonksiyon arasındaki ilişkinin incelendiği ve 82 hastanın dahil edildiği bir çalışma yapılmış olup, bu çalışmanın sonucunda hastalık süresi ve kognitif fonksiyon bozukluğu görülme riski arasında bir korelasyon saptanmıştır (114). Tip – 1 DM hastalarında tanı anından itibaren bazal – bolus insülin tedavisi gereksinimi mevcut olup, çok kısıtlı durumlarda insülin dışı tedaviler kullanılabilmektedir. Çalışmamızda insülin dışı tedavi alan hastaların da kognitif fonksiyonlarının değerlendirilebilmesi ve insülin tedavisi alan Tip – 2 DM hastalarının sonuçlarının etkilenmemesi adına Tip – 1 DM tanısı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmamıza 509 hastanın dahil edilmiş olması ve Tip – 2 DM hastalarının kognitif fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilmiş olması çalışmamızın üstün yönleridir.

Çalışmamızda Diabetes mellitus'un mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişki incelenmiş; mikrovasküler komplikasyonlar olan retinopati, nefropati ve nöropati kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olarak bulunmuştu, halihazırda birden fazla kronik komplikasyonu mevcut olan bireylerde kognitif fonksiyon bozukluğu görülme riski daha yüksek şekilde saptanmıştır. 2019 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada, diyabetik retinopatinin kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi ortaya konmuştur (115). 2021 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada albuminürisi olan diyabetik hastaların kognitif fonksiyonları değerlendirilmiş, bu hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunun daha sık olduğu tespit edilmiştir (116). 2021 yılında Mısır'da Nöron – spesifik enolaz'ın biyomarker olarak kullanıldığı bir çalışmada, nöron – spesifik enolazın yüksek bulunduğu hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğu, ancak ağrılı veya ağrısız nöropati arasında anlamlı fark saptanmadığı belirlenmiştir (117). Çalışmamız bu üç çalışma ile karşılaştırıldığında, diğer mikrovasküler komplikasyonlar ve kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi karşılaştırması açısından her üç çalışmaya da üstünlük sağlamaktadır.

Diabetes mellitus'a bağlı kognitif fonksiyon bozukluğu ve makrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 2017 yılında İsrail'de yapılmış olan bir randomize kontrollü çalışmada koroner arter hastalığı öyküsü olan ve insülin rezistansı saptanan hastalar, kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirilmiş, insülin rezistansı olan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu görülme olasılığı daha yüksek olarak bulunmuştur (118). Ancak bu çalışmaya diyabetik bireylerin dahil edilmemiş olması çalışmamızı üstün kılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara benzer şekilde çalışmamızda serebrovasküler hastalıklarda da kognitif fonksiyon bozukluğu görülme olasılığı daha yüksek olarak saptanmıştır. 2021 yılında İsrail'de yapılmış olan bir çalışmada, laküner infarkt öyküsü olan diyabetik hastalarda glisemik kontrolün kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiş, kan şekeri regülasyonu daha iyi olan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu riskinin daha az olduğu tespit edilmiştir(119). Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde serebrovasküler hastalık öyküsü olması, serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan diyabetik bireyler ile kognitif fonksiyonların karşılaştırma olanağını ortadan kaldırmakta, bu açıdan çalışmamızı üstün kılmaktadır.

Çalışma kapsamında Mini – Mental Test uygulanmış olan hastalar, bilinen prediyabet veya Tip – 2 DM öyküsü olan veya herhangi bir nedenle Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş olup, yapılan laboratuvar tetkikler neticesinde Tip – 2 DM tanısı almış hastalar arasından seçilmiş, Mini – Mental Test laboratuvar tetkiklerinin yapıldığı aynı gün uygulanmıştır. Mini – Mental Test uygulanmış olan hastaların laboratuvar tetkiklerinde lipit profili, kan şeker profili, karaciğer enzim düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, TSH ve Vitamin B12 düzeyleri bulunmakta olup, çalışmamızda Mini – Mental Test sonuçları ve laboratuvar tetkiklerinin korelasyonu sağlanmış ve istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

Lipit profili açısından hastalar değerlendirildiğinde, lipit profili içerisinde yer alan parametrelerden LDL'nin kognitif fonksiyonlar açısından koruyucu olduğu görülmüş olup, bu durum LDL kolesterol ve Tip – 2 DM arasındaki ilişki düşünüldüğünde bir çelişki durumu oluşturmaktadır. Ancak kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ve glisemik kontrol düzeyi daha kötü olan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu görülme olasılığının daha yüksek olması ve bu hastaların yüksek LDL nedeniyle statin grubu antilipemik ilaç kullanım sıklığının daha yüksek olması bu durumu etkileyen bir faktör olarak düşünülebilir. Lipit profilinde yer alan diğer parametrelerden olan Trigliserit düzeyi, kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha yüksek olarak bulunmuş olup, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri ile kognitif fonksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. 2021 yılında ABD'de yapılan CARDIA çalışmasında, LDL kolesterol ile kognitif fonksiyonlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (120). Bu çalışmaya 236 diyabetik hasta dahil edilmiş olup, diyabet ve kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından çalışmamız bu çalışmaya üstünlük sağlamaktadır. 2007 yılında Kanada'da metabolik sendrom ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada artmış trigliserit düzeylerinin kognitif fonksiyonlar üzerinde negatif etki oluşturduğu saptanmıştır (121). Bu çalışmada artmış trigliserit düzeyi ve Diabetes mellitus, metabolik sendromun iki farklı komponenti olduğu için aralarındaki ilişki net olarak değerlendirilememiş olup Diabetes mellitus'a bağlı ortaya çıkan kognitif fonksiyon bozukluğu ve trigliserit düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından çalışmamız daha üstündür.

Kan şeker profili değerlendirilirken açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerine bakılmış, bu iki parametre ile diyabete bağlı kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerindeki artışın kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. 2019 yılında Hindistan'da yapılan bir çalışmada glisemik kontrol ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki

MoCA ile değerlendirilmiş, bu çalışma sonucunda HbA1c ve açlık kan şekerindeki yüksekliğin kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu görülmüştür (122). Bu alışmanın MoCA ile yapılmış olması nedeniyle eğitimsiz hastaların değerlendirilmesinde yetersiz kalması ve toplamda 70 diyabetik hastanın değerlendirilmiş olması, çalışmamızı bu çalışmaya üstün kılan yönlerdir.

Karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyon testleri ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki incelendiğinde; karaciğer enzimlerinden ALT, AST ve GGT'nin kognitif fonksiyon bozukluğu görülen ve görülmeyen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği, ALP'nin ise kognitif fonksiyon bozukluğu görülen hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun nedeni diyabet süresi arttıkça kognitif fonksiyon bozukluğu görülme olasılığındaki ve diyabet süresi arttıkça ortaya çıkan safra taşı görülme ihtimalindeki artış olarak değerlendirilebilir. Kognitif fonksiyon bozukluğu görülen hastalarda üre ve kreatinin düzeyleri, kognitif fonksiyon bozukluğu görülmeyen hastalara göre anlamlı bir şekilde yüksek olarak bulunmuştur. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan nefropati ve buna bağlı olarak ileri dönemlerde ortaya çıkabilen son dönem böbrek yetmezliği, üre ve kreatinin düzeylerinin artışına yol açan bir durumdur. Diyabetik nefropati tanısı olan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu görülme olasılığının, diyabetik nefropatisi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu göz önüne alındığında kognitif fonksiyon bozukluğu ve bu parametreler arasındaki ilişki ortaya konabilmektedir. 2021 yılında İşpanya'da yapılmış olan çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş, ancak yalnızca albuminüri görülen diyabetik hastaların değerlendirilmesi nedeniyle çalışmamız bu çalışma karşısında üstünlük kurmuştur (116).

Çalışmamızda değerlendirilen diğer parametreler olan TSH düzeyi, Vitamin B12 düzeyi ve Hemogloblin düzeyleri; kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan ve saptanmayan hastalarda benzer düzeylerde ölçülmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. 2021 yılında Polonya'da yapılmış olan bir çalışmada tiroid hastalıkları ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup tiroid hastalıklarının kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etki yarattığı ortaya konulmuştur (123). Ancak bu çalışmada diyabetik veya prediyabetik durumların değerlendirmeye alınmamış olması, çalışmamızı bu çalışmaya karşı üstün kılmaktadır. 2012 yılında Avustralya'da ve 2013 yılında Kanada'da yapılmış olan sistematik derlemelerde Vitamin B12 eksikliğinin kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ortaya konulmuş, ancak her iki çalışmada da Tip-2 DM ile ilişkili değerlendirme yapılmamıştır (124,125). 2017 yılında Avusturya'da yapılan bir çalışmada, demir eksikliği anemisinin kognitif fonksiyonları etkilediği belirlenmiş, ancak Tip – 2 DM ile ilişkisi ortaya konmamıştır

(126). Tip – 2 DM ve demir eksikliği anemisi arasındaki kognitif fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi açısından çalışmamız bu çalışmaya üstünlük sağlamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız geniş olgu popülasyonlu bir çalışma olup çalışmamızda Tip – 2 DM ve kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Demografik veriler ve laboratuvar parametrelerin Tip – 2 DM ile ilişkili kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki incelenmiş; değerlendirilen parametreler ışığında eğitimsiz olmak, eşlik eden hipertansiyon, diyabetik nöropati, uzun diyabet süresi, insülin tedavisi kullanıyor olmak, yüksek HbA1c düzeyleri hafif kognitif bozukluk ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.



6. KISITLILIKLAR

Çalışmamız tek merkezli prospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Polikliniğe başvurmuş olan prediyabetik ve diyabetik hastalara uygulanan Mini – Mental Test'te yer alan soruların hastaların eğitim durumuna göre değişkenlik göstermesi karşımıza bir kısıtlılık olarak çıkmaktadır.

Yükseköğrenim ve üzeri hastalarda, kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde Mini – Mental Test zaman zaman yetersiz kalmakta, bu nedenle bu hastalara Montreal Bilişsel Testi (MoCA) ile kognitif fonksiyon değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. Ancak çalışmamızda yeterli eğitim almamış hastalar da değerlendirilmek istendiğinden tüm hastalara Mini – Mental Test uygulanmış, bu durum çalışmamızda bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmıştır.

Tip – 1 DM tanılı hastaların, ilaç kullanımına göre hastaların kognitif fonksiyonların değerlendirmesinde, tamamı çoklu insülin kullanan grupta değerlendirileceği ve sonuçları etkileyebileceği düşünüldüğünden çalışmaya alınmamış olması bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmaya artmış demans riskinden dolayı 65 yaş üzeri hastalar alınmamış olup bu durum karşımıza bir kısıtlılık olarak çıkmaktadır.

Her ne kadar hastalara Mini – Mental test uygulanan hastalar gün içerisinde laboratuvar tetkik yapılarak hipoglisemi açısından değerlendirilmiş olsa da testin yapıldığı anda hastaların parmak ucu kan şekeri ölçülmemiştir. Hastalar hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz gibi akut komplikasyonlar açısından aynı gün içerisindeki laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmiş, herhangi bir akut komplikasyon mevcudiyeti olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Testin yapıldığı anda hastalar hipoglisemi semptomları açısından sorgulanmış, ancak ikinci bir invaziv girişim yapmamak adına parmak ucu kan şekeri ölçümü yapılmamıştır. Bu durum çalışmamızda bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda LDL kolesterolün kognitif fonksiyonlar ile anlamlı ilişkisi saptanmamış, bu nedenle hastalar statin kullanımı açısından değerlendirilmemiştir. Ancak çalışmamızda LDL kolesterol kognitif fonksiyonlar açısından koruyucu bir faktör gibi görünmekle birlikte hastalara statin kullanımı sorgulanmamış olması çalışmamızda bir kısıtlılık oluşturmuştur.

7. SONUÇ

Çalışmamızda prediyabet ve Tip – 2 Diabetes mellitus tanılı hastalar kognitif fonksiyonlar açısından Mini – Mental Test ile değerlendirdik. Kognitif fonksiyon bozukluğunun metabolik parametreler ile ilişkisi araştırılarak ayrıntılı bir şekilde analiz ettik.

Çalışmamızda Tip – 2 DM tanılı hastalarda yaş ile birlikte kognitif fonksiyon bozukluğu görülme olasılığında artış olduğunu tespit ettik. Hastaların cinsiyeti ile kognitif fonksiyonlar arasında anlamlı fark saptamadık. Eğitim durumu ilköğretim ve altı olan Tip – 2 DM tanılı hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu görülme olasılığının ortaöğretim ve üzeri eğitim durumuna sahip hastalardan daha yüksek olduğunu saptadık. Eşlik eden hipertansiyonun kognitif fonksiyon bozukluğu riskini artırdığını ortaya koyduk. Tip – 2 DM tanısının prediyabetik hastalara göre kognitif fonksiyon bozukluğu görülme olasılığını artıran bir durum olduğunu belirledik. Diyet uyumunun kognitif fonksiyonlar açısından koruyucu bir faktör olduğunu saptadık. İlaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde, insülin tedavisinin insülin dışı tedavilere göre kognitif fonksiyon bozukluğu riskini artırıcı bir faktör olduğunu tespit ettik. Prediyabetin veya Tip – 2 DM'nin süresi ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında pozitif korelasyon olduğunu belirledik. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon varlığının kognitif fonksiyon bozukluğu açısından risk faktörü olduğunu ortaya koyduk. Trigliserit yüksekliği, HbA1c yüksekliği, açlık kan şekeri yüksekliği, ALP yüksekliği, üre yüksekliği ve kreatinin yüksekliği olan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu olasılığının daha fazla olduğunu belirledik. LDL yüksekliği ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında negatif ilişki olduğunu saptadık.

Sonuç olarak bu çalışmanın ışığında Tip – 2 Diabetes mellitus'un kognitif fonksiyon bozukluğu açısından bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Tip – 2 Diabetes mellitus'un kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etki yapıp yapmadığının net olarak ortaya konulabilmesi için geniş kapsamlı, deneysel ve moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: Facts and fallacies. Vol. 12, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2016. p. 616–22.
2. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Vol. 36, Diabetes Care. 2013.
3. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Vol. 391, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018. p. 2449–62.
4. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu [Internet]. Available from: www.bayt.com.tr
5. Hamman RF. Genetic and Environmental Determinants of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM).
6. O Ë S T E N S O N C. G. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview.
7. Horikawa Y. Maturity-onset diabetes of the young as a model for elucidating the multifactorial origin of type 2 diabetes mellitus. Vol. 9, Journal of Diabetes Investigation. Blackwell Publishing; 2018. p. 704–12.
8. Anik A, Çatli G, Abaci A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): An update. Vol. 28, Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. Walter de Gruyter GmbH; 2015. p. 251–63.
9. Niskanen L, Sarlund H, Laakso M. Metabolic Defects in Persistent Impaired Glucose Tolerance Are Related to the Family History of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Vol. 18, Submitted August. 1994.
10. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. Vol. 15, BMC Medicine. BioMed Central Ltd.; 2017.
11. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. Vol. 45, Diabetes and Metabolism Journal. Korean Diabetes Association; 2021. p. 641–54.
12. Magliano DJ, Barr ELM, Zimmet PZ, Cameron AJ, Dunstan DW, Colagiuri S, et al. Glucose indices, health behaviors, and incidence of diabetes in Australia: The Australian diabetes, obesity and lifestyle study. Diabetes Care. 2008 Feb;31(2):267–72.
13. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. Vol. 22, Nature Reviews Molecular Cell Biology. Nature Research; 2021. p. 142–58.
14. Pigon J, Giacga A, Lam L, Vranig M, Efendig S. Normal Hepatic Insulin Sensitivity in Lean, Mild Noninsulin-Dependent Diabetic Patients*. Vol. 0, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Copyright. 1996.
15. polonsky1988.
16. Weir GC, Gaglia J, Bonner-Weir S. Personal View Inadequate β -cell mass is essential for the pathogenesis of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2020;8:249–56. Available from: www.thelancet.com/
17. Weir GC, Bonner-Weir S. Five Stages of Evolving-Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. 2004.

18. Haythorne E, Rohm M, van de Bunt M, Brereton MF, Tarasov AI, Blacker TS, et al. Diabetes causes marked inhibition of mitochondrial metabolism in pancreatic β -cells. *Nat Commun*. 2019 Dec 1;10(1).
19. Bensellam M, Jonas JC, Laybutt DR. Mechanisms of β -cell dedifferentiation in diabetes: recent findings and future research 1 directions 2 3. 2017.
20. Shyr ZA, Wang Z, York NW, Nichols CG, Remedi MS. The role of membrane excitability in pancreatic β -cell glucotoxicity. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
21. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose Toxicity.
22. Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Hagura R. Increase in Insulin Response after Treatment of Overt Maturity-Onset Diabetes is Independent of the Mode of Treatment. Vol. 18, *Diabetologia*. 1980.
23. Kusminski CM, Shetty S, Orci L, Unger RH, Scherer PE. Diabetes and apoptosis: Lipotoxicity. Vol. 14, *Apoptosis*. 2009. p. 1484–95.
24. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. Vol. 91, *Physiological Reviews*. 2011. p. 795–826.
25. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: Pharmacology, physiology, and clinical potential. Vol. 67, *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy; 2015. p. 564–600.
26. Marzban L, Park K, Verchere CB. Islet amyloid polypeptide and type 2 diabetes. Vol. 38, *Experimental Gerontology*. Elsevier Inc.; 2003. p. 347–51.
27. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Vol. 46, *Diabetes and Metabolism Journal*. Korean Diabetes Association; 2022. p. 15–37.
28. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. Vol. 109, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001.
29. ferrannini1992.
30. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. In: *Lancet*. Elsevier Limited; 2005. p. 1415–28.
31. Hudish LI, Reusch JEB, Sussel L. β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Oct 1;129(10):4001–8.
32. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. Vol. 52, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 180–90.
33. Choukem SP, Gautier JF. How to measure hepatic insulin resistance? *Diabetes Metab*. 2008;34(6 PART 2):664–73.
34. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. Vol. 13, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 572–87.
35. Clore JN, Stillman J, Sugerman H. Glucose-6-Phosphatase Flux In Vitro Is Increased in Type 2 Diabetes. Vol. 49, *DIABETES*. 2000.

36. Ristow M, Vorgerd M, Möhlig M, Schatz H, Pfeiffer A. Deficiency of phosphofructo-1-kinase/muscle subtype in humans impairs insulin secretion and causes insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 1997 Dec 1;100(11):2833–41.
37. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41:S13–27.
38. Klonoff DC. Hemoglobinopathies and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus. Vol. 14, *Journal of Diabetes Science and Technology*. SAGE Publications Inc.; 2020. p. 3–7.
39. Ding L, Xu Y, Liu S, Bi Y, Xu Y. Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. Vol. 10, *Journal of Diabetes*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 365–72.
40. Teven S, Affner MH, Eppo S, Ehto L, Apani T, Önnemaa R, et al. MOR T ALITY FROM CORONARY HEAR T DISEASE IN SUB JEC TS WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES MORTALITY FROM CORONARY HEART DISEASE IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES AND IN NONDIABETIC SUBJECTS WITH AND WITHOUT PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION A BSTRACT Background Type 2 (non-insulin-dependent) dia. Vol. 339. 1998.
41. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. Vol. 113, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2016. p. 600–9.
42. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(7):1651–8.
43. Ross R. CELL BIOLOGY OF ATHEROSCLEROSIS [Internet]. Vol. 57, *Annu. Rev. Physiol*. 1995. Available from: www.annualreviews.org
44. Christopher Glass AK, Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead Review. Vol. 104, *Cell*. 2001.
45. Poznyak A, Grechko A v., Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
46. Poznyak A v., Bharadwaj D, Prasad G, Grechko A v., Sazonova MA, Orekhov AN. Renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of cvd. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
47. Insull W. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *American Journal of Medicine*. 2009 Jan;122(1 SUPPL.).
48. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. Vol. 61, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2018. p. 21–8.
49. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002 Mar 26;105(12):1503–8.
50. Haratz S, Tanne D. Diabetes, hyperglycemia and the management of cerebrovascular disease. Vol. 24, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 81–8.
51. Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. Cerebrovascular disease in diabetes mellitus: The role of carotid intima-media thickness. Vol. 19, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009. p. 667–73.

52. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018 Jun 1;71(6):884–95.
53. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*. 1998 Sep 12;317(7160):703–13.
54. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. Vol. 12, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2017. p. 1366–73.
55. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: Definitions, mechanisms and clinical implications. Vol. 8, *Nature Reviews Nephrology*. 2012. p. 293–300.
56. Habib SL. Kidney atrophy vs hypertrophy in diabetes: which cells are involved? Vol. 17, *Cell Cycle*. Taylor and Francis Inc.; 2018. p. 1683–7.
57. Rabkin R, Fervenza FC. Renal Hypertrophy and Kidney Disease in Diabetes.
58. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. Vol. 300, *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2011.
59. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. Vol. 16, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research; 2020. p. 317–36.
60. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Dec 7;12(12):2032–45.
61. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*. 1984;74(4):1143–55.
62. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Vol. 2021, *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2021.
63. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Lu'is L, Canani H, Caramori ML, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. 2005.
64. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018 Jun 1;71(6):884–95.
65. Gonzalez DE, Foresto RD, Ribeiro AB. SGLT-2 inhibitors in diabetes: A focus on renoprotection. Vol. 66, *Revista da Associacao Medica Brasileira*. Associacao Medica Brasileira; 2020. p. 17–24.
66. Crawford TN, Alfaro DV, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic Retinopathy and Angiogenesis. Vol. 5, *Current Diabetes Reviews*. 2009.
67. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
68. Frank RN. medical progress Diabetic Retinopathy [Internet]. Vol. 350, *N Engl J Med*. 2004. Available from: www.nejm.org
69. Forrester J v., Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.

70. Blindbæk SL, Torp TL, Lundberg K, Soelberg K, Vergmann AS, Poulsen CD, et al. Noninvasive retinal markers in diabetic retinopathy: advancing from bench towards bedside. Vol. 2017, Journal of Diabetes Research. Hindawi Limited; 2017.
71. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. Vol. 66, Indian Journal of Ophthalmology. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018. p. 1736–50.
72. Stewart S, Lois N. Fenofibrate for diabetic retinopathy. Vol. 7, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology; 2018. p. 422–6.
73. Wessels AM, Rombouts SARB, Simsek S, Kuijjer JPA, Kostense PJ, Barkhof F, et al. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study [Internet]. 2006. Available from: www.fmrib.ox.ac.uk/fsl
74. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, Gandhi R, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. Vol. 11, Current Diabetes Reports. 2011. p. 310–22.
75. Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, Harris ND, Shaw PJ, Witte DR, et al. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care. 2006;29(12):2664–9.
76. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic Neuropathy. Vol. 42, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2013. p. 747–87.
77. Obrosova IG. Diabetic Painful and Insensate Neuropathy: Pathogenesis and Potential Treatments DIABETIC PAIN AND SENSORY LOSS: PREVALENCE, CURRENT TREATMENT OPTIONS, AND LIMITATIONS OF EXISTING ANIMAL MODELS.
78. Zhou Y, Ke SJ, Qiu XP, Liu L bin. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients. Vol. 96, Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
79. 10.14797@mdcj-14-4-251.
80. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. p. 63–79.
81. Chu N v, Edelman S v. Erectile Dysfunction and Diabetes. Curr Diab Rep. 2002;2:60–6.
82. Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic Gastroparesis. Vol. 40, Endocrine Reviews. Oxford University Press; 2019. p. 1318–52.
83. Pfeiffer AFH, Klein HH. Therapie des diabetes mellitus typ 2. Vol. 111, Deutsches Arzteblatt International. 2014. p. 69–82.
84. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: Getting better all the time. Vol. 13, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2017. p. 385–99.
85. Chellappan DK, Sivam NS, Teoh KX, Leong WP, Fui TZ, Chooi K, et al. Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. Vol. 108, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 1188–200.
86. Helman A, Melton DA. A stem cell approach to cure type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2021;13(1):1–10.

87. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan 1;43:S14–31.
88. Gołębek KD, Regulska-Ilow B. Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports. Vol. 28, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Wroclaw University of Medicine; 2019.
89. Teich T, Zaharieva DP, Riddell MC. Advances in Exercise, Physical Activity, and Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Feb 1;21(S1):S112–22.
90. Fonseca VA, Kulkarni KD. Management of Type 2 Diabetes: Oral Agents, Insulin, and Injectables. *J Am Diet Assoc*. 2008 Apr;108(4 SUPPL.).
91. Agius L, Ford BE, Chachra SS. The metformin mechanism on gluconeogenesis and AMPK activation: The metabolite perspective. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
92. Panten U, Schwanstecher M, Schwanstecher C. Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action. Vol. 104, *Exp Clin Endocrinol*. 1996.
93. intensive-bloodglucose-control-with-sulphonylureas-or-insulin-co-1998.
94. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(SUPPL. 2).
95. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019 Mar 1;16(2):133–43.
96. Shaefer CF, Kushner P, Aguilar R. User's guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists. *Postgrad Med*. 2015 Jan 1;127(8):818–26.
97. Vella A. Mechanism of action of DPP-4 inhibitors - New insights. Vol. 97, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. p. 2626–8.
98. Sen T, Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Vol. 33, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2021. p. 732–9.
99. Nassif ME, Kosiborod M. Effects of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors on heart failure. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019;21:19–23. Available from: <https://publons.com/publon/>
100. Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(9):3259–65.
101. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. Vol. 55, *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG; 2019.
102. Diabetes D, Revention P, Rogram P, Esearch R, Roup G. The New England Journal of Medicine REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE INTERVENTION OR METFORMIN A BSTRACT Background Type 2 diabetes affects approximate [Internet]. Vol. 346, *N Engl J Med*. 2002. Available from: www.nejm.org
103. Aakko J, Uomilehto T, Aana J, Indström L, Ohan J, Riksson GE, et al. The New England Journal of Medicine PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BY CHANGES IN LIFESTYLE AMONG

SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE [Internet]. Vol. 344, N Engl J Med. 2001.
Available from: www.nejm.org

104. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, et al. The Cost-Effectiveness of Lifestyle Modification or Metformin in Preventing Type 2 Diabetes in Adults with Impaired Glucose Tolerance [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; Available from: www.annals.org
105. Zhao L, Han C, Zheng Z, Xiu SL, Chan P. Risk of mini-mental state examination (MMSE) decline in the elderly with type 2 diabetes: A Chinese community-based cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2020 Aug 25;20(1).
106. Ebady SA, Arami MA, Shafigh MH. Investigation on the relationship between diabetes mellitus type 2 and cognitive impairment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Dec;82(3):305–9.
107. Li W, Sun L, Li G, Xiao S. Prevalence, influence factors and cognitive characteristics of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *Front Aging Neurosci*. 2019;10(JUL).
108. Kerola T, Hiltunen M, Kettunen R, Hartikainen S, Sulkava R, Vuolteenaho O, et al. Mini-Mental State Examination score and B-type natriuretic peptide as predictors of cardiovascular and total mortality in an elderly general population. *Ann Med*. 2011 Dec;43(8):650–9.
109. Kurlowicz L, Wallace M. The Mini Mental State Examination (MMSE) [Internet]. Vol. 3, Issue Number. 1999. Available from: www.hartfordign.org.
110. Babacan-Yıldız G. Türk Psikiyatri Dergisi 2016;27(1):41-6 Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Testin (MMSE-E) Türk Toplumunda Alzheimer Hastalığı Tanısında Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması 2. 2014.
111. Art & science dementia series: 1 Dementia: definitions and types.
112. hebert2013.
113. Mone P, Gambardella J, Pansini A, de Donato A, Martinelli G, Boccalone E, et al. Cognitive Impairment in Frail Hypertensive Elderly Patients: Role of Hyperglycemia. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/cells1008>
114. Musen G, Tinsley LJ, Marcinkowski KA, Pober D, Sun JK, Khatri M, et al. Cognitive function deficits associated with long-duration type 1 diabetes and vascular complications. *Diabetes Care*. 2018 Aug 1;41(8):1749–56.
115. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. Vol. 62, *Ophthalmic Research*. S. Karger AG; 2019. p. 211–7.
116. Ariton DM, Jiménez-balado J, Maisterra O, Pujadas F, Soler MJ, Delgado P. Diabetes, albuminuria and the kidney—brain axis. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
117. Elsharkawy RE, Azim GSA, Osman MA, Maghraby HM, Mohamed RA, Abdelsalam EM, et al. Peripheral polyneuropathy and cognitive impairment in Type II diabetes mellitus. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:627–35.
118. Lutski M, Weinstein G, Goldbourt U, Tanne D. Insulin Resistance and Future Cognitive Performance and Cognitive Decline in Elderly Patients with Cardiovascular Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):633–43.

119. Cukierman-Yaffe T, McClure LA, Risoli T, Bosch J, Sharma M, Gerstein HC, et al. The Relationship between Glucose Control and Cognitive Function in People with Diabetes after a Lacunar Stroke. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021 Apr 1;106(4):E1521–8.
120. Mefford MT, Chen L, Lewis CE, Muntner P, Sidney S, Launer LJ, et al. Long-term levels of LDL-C and cognitive function: The CARDIA Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2021 Nov 10;27(10):1048–57.
121. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. Vol. 8, *Obesity Reviews*. 2007. p. 409–18.
122. Lalithambika C, Arun C, Saraswathy L, Bhaskaran R. Cognitive impairment and its association with glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(3):353.
123. Przybylak M, Grabowski J, Bidzan L. Cognitive functions and thyroid hormones secretion disorders. *Psychiatr Pol*. 2021;55(2):309–21.
124. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: A review. Vol. 24, *International Psychogeriatrics*. 2012. p. 541–56.
125. Ontario HQ. Vitamin B12 and Cognitive Function: An Evidence-Based Analysis [Internet]. Vol. 13, *Ontario Health Technology Assessment Series*. 2013. Available from: <http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and->
126. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. Vol. 131, *Blood*. American Society of Hematology; 2018. p. 505–14.