



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR SADI KONUK SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ

DİYABETİK HASTALARDA GÜNLÜK SODYUM VE POTASYUM
ALIMININ MİKRO VE MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Tolgahan Sevimli

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR SADI KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ

DIYABETİK HASTALARDA GÜNLÜK SODYUM VE POTASYUM
ALIMININ MİKRO VE MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Tolgahan Sevimli

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süheyla Apaydın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı	3
2.1.2. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri.....	5
2.2. DİABETES MELLİTUSUN SINIFLAMASI	6
2.2.1. Prediyabet	7
2.2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus	9
2.2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi	9
2.2.2.2. Tip 1 Diabetes Mellitusun Özellikleri.....	9
2.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	10
2.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus	11
2.2.4.1. Tip 2 Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi	11
2.2.4.1.1. Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu	11
2.2.4.1.2. İnsülin Direnci.....	12
2.3. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI.....	12
2.3.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	12
2.3.1.1. Hipoglisemi	12
2.3.1.2. Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperozmolar Koma	13
2.3.1.3. Laktik Asidoz	15
2.3.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	16
2.3.2.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	16
2.3.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalık.....	16

2.3.2.1.2. Serebrovasküler Hastalık	17
2.3.2.1.3. Periferik Damar Hastalığı	17
2.3.2.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları.....	18
2.3.2.2.1. Diyabetik Retinopati	18
2.3.2.2.2. Diyabetik Nöropati.....	18
2.3.2.2.3. Diyabetik Nefropati.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR.....	54
8. ÖZGEÇMİŞ	62
9. EKLER	64

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Baki KUMBASAR, Prof. Dr. Süheyla APAYDIN, Prof. Dr. Aliye SOYLU, Doç. Dr. Özlem KAPTANOĞULLARI HARMANKAYA, Doç. Dr. Cemal BES, Doç. Dr. Erkan ÇAĞLAR, Doç. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Doç. Dr. Yıldız OKUTURLAR, Doç. Dr. Meral MERT, Doç. Dr. Mürvet YILMAZ, Doç. Dr. Deniz TURAL, Doç. Dr. İtir ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ, Doç. Dr. Nilüfer ALPAY KANİTEZ, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana desteklerini esirgemeyen, Uz. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK'a

Uzmanlık eğitimime başladığım günden beri sadece eğitim sürecimde değil hayatımın da her aşamasında yanımda olan değerli abim Uz. Dr. Emre OSMANBAŞOĞLU'na,

Birlikte asistanlık yapmaktan zevk aldığım kıdemlilerim Dr. Buğra ÖZTOSUN, Dr. Farid BABASHOV, Dr. Ezgi ERDOĞAN, Dr. Tuğrul Burak GENÇ, Dr. Serkan ENKİ, Dr. Emine AŞÇI ve eş kıdemlilerim Dr. Şeyma Güneş, Dr. Gülşah BAKİ, Dr. Emre ÇAKIR'a,

Tezimin her aşamasında emeği olan çok değerli hocam Prof. Dr. Süheyla APAYDIN'a,

Tıp Fakültesindeki kardeşlerim Yasemin BACAKSIZ, Tuba GÖDE, Reyhan ÜSTÜNDAĞ, Ayşe KARALAR, İlker YAYIKÇI, Tayfun BACAKSIZ, Mehmet ÇOPUR, Mustafa YAŞAN, Aziz TEMİZ, Pınar ÖZASLAN ÖZBUDAK, Çiğdem ALĞAN UZUN, Gizem ÖZTORUL Kader ZEYBEK AYDOĞAN, Ömer Gökhan EYİSOY, Mehmet Nuri YAKAR'a,

Tıp hayatımın başından itibaren her daim sevgisini, desteğini hissettiğim can yoldaşım, tezimin yapım aşamalarında da beraber emek verdiğim hayatımın her anına değer katan canım eşim Op. Dr. Belgin KILIÇ SEVİMLİ'ye,

Entelektüel gelişimime katkılarından ve eğitim hayatımda bana çok şey kazandıran Burdur Bucak Adem Tolunay Fen Lisesi ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesindeki öğretmenlerime,

Bu günlere gelmemde emekleri olan eğitim hayatımın her aşamasında benle birlikte olan canım annem Hülya SEVİMLİ, bana maddi manevi her türlü imkanı sağlayan canım babam Cemil SEVİMLİ, hayatım boyunca hep yanımda olan değerli kardeşlerim Didem Seda GÜLTEKİN ve Berkay SEVİMLİ'ye

Beni bugünlere kadar getiren Türkiye Cumhuriyeti Devleti'ne

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

KISALTMALAR

ACE-i	Anjiotensin konverting enzim inhibitörü
ACR	Albumin creatinin ratio (albumin kreatinin oranı)
AD	Anlamlı değil
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
Anti-GAD	Glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor
APG	Açlık plazma glukozu
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
BAG	Bozulmuş açlık glisemisi
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ	Beden kitle indeksi
CKD-EPI	The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DKA	Diyabetik ketoasidoz
DM	Diabetes mellitus
DR	Diyabetik Retinopati
EASD	European Association for the Study of Diabetes (Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği)
eGFR	Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı
IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
ISE	Integrated Scripting Environment
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT	Glukoz taşıyıcı (transporter) protein
HHK	Hiperglisemik hiperozmolar koma
HLA	Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)
HT	Hipertansiyon
IAA	İnsüline karşı antikor
IA-2, IA-2B	Tirozin fosfotaza karşı antikor
ICA	Adacık hücresi antikoru

KKH	Koroner kalp hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LADA	Latent autoimmune diabetes in adults (Yetişkinlerdeki geç başlangıçlı otoimmün diyabet)
MDRD	Modification of diet in renal disease
NO	Nitrik Oksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PG	Plazma glukozu
TSH	Tiroid stimulan hormon
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmasına göre yaşa özel diyabet hızları	5
Tablo 2: Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri....	6
Tablo 3: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	7
Tablo 4: Gestasyonel diabetes mellitus risk faktörleri	10
Tablo 5: Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperozmolar durum için tanı kriterleri	15
Tablo 6: Diyabetik nefropati evrelemesi	21
Tablo 7: Çalışmadan dışlama kriterleri	24
Tablo 8: BKİ kategorileri	25
Tablo 9: Hastaların demografik verilerinin özeti	27
Tablo 10: TUZ grubu ile AZ TUZ grubunun demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	29
Tablo 11: Potasyum gruplarının demografik ve klinik özellikleri	35
Tablo 12: ACR kategorisine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Uluslararası Diyabet Federasyonu 2017 Diyabet Projeksiyonu	4
Şekil 2: Hipoglisemiye metabolizma yanıtı	13
Şekil 3: Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirilmesi	20
Şekil 4: Hastaların BKİ kategorisine göre dağılımları	28
Şekil 5: Tuz atılım karakteristiğine göre cinsiyet dağılımı	30
Şekil 6: BKİ Sınıflarına (1'den 6'ya kadar) Göre Tuz Alım Özellikleri	30
Şekil 7: ACR gruplarına göre tuz alımı	31
Şekil 8: ACR gruplarına göre spot Na ve NaCl alımı	31
Şekil 9: Tuz atılım gruplarının ACE-i veya ARB kullanımlarına göre dağılımı	32
Şekil 10: Hastaların retinopati durumlarına göre sodyum alım ve atım miktarları ile albuminüri seviyelerinin karşılaştırması	32
Şekil 11: Diyabetik nöropatisi olan ya da olmayan hastaların tuz atılım kategorilerine göre dağılımı.....	33
Şekil 12: Tuz gruplarına göre diyabetik ayak dağılımı	33
Şekil 13: Potasyum atılım gruplarına göre hasta dağılımı	34
Şekil 14: Potasyum atılım gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı.....	36
Şekil 15: Potasyum atılım gruplarının BKİ sınıflarına göre dağılımı	37
Şekil 16: Potasyum atılım kategorilerinin tuz atılım gruplarına göre dağılımı	38
Şekil 17: Potasyum atılım gruplarının ACR gruplarına göre sınıflandırılması.....	39
Şekil 18: Potasyum atılımı ile ACR ilişkisi	40
Şekil 19: Hastaların potasyum atılım gruplarına göre ACR, spot Na ve NaCl dağılımı.....	40
Şekil 20: İdrar sodyum ve potasyum arasındaki ilişki	41
Şekil 21: Potasyum atılım gruplarının Ace-i/ARB kullanım durumlarına göre sınıflandırılmaları	41

Şekil 22: Potasyum atılımına göre retinopati varlığının dağılımı	42
Şekil 23: Potasyum atılım gruplarına göre nöropati görülme durumunun dağılımı.....	42
Şekil 24: Potasyum atılım gruplarına göre diyabetik ayak görülme durumunun dağılımı	43
Şekil 25: Hastaların ACR değerlerinin BKİ kategorilerine göre dağılımları	45
Şekil: 26 ACR gruplarının cinsiyete göre dağılımı	45
Şekil 27: Hastaların ACR gruplarının tuz gruplandırmalarına göre dağılımı	46
Şekil 28: ACR gruplarına göre hasta sayılarının ACE-i/ARB ilacı kullanım durumlarına göre dağılımı.....	46
Şekil 29: ACR gruplarına göre hastaların diyabetik retinopati dağılımı.....	47
Şekil 30: ACR gruplarına göre hastaların diyabetik nöropati dağılımı.....	47
Şekil 31: ACR gruplarına göre hastaların diyabetik ayak dağılımı	48

ÖZET

AMAÇ: Günlük sodyum ve potasyum alımının diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkisini değerlendirmek.

GEREÇ ve YÖNTEM: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Diyabet polikliniği'ne Ağustos 2017- Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran diyabet tanısı olan, insülin veya oral anti diyabetik alan 400 hasta çalışmaya alınmış olup hastalara rutin tahlillerinin dışında spot idrarda sodyum ve spot idrarda potasyum bakılarak, hastaların diyabetik komplikasyonları sorgulandı ve birbiriyle ilişkisi araştırıldı.

BULGULAR: Diyabetik nefropati (p:0.006) ve diyabetik retinopati (p:0.014) az tuz tüketimi yapan grupta daha az görülmüştür. Diyabetik ayak (p:>0,05) ve diyabetik nefropati (p>0,05) görülmesinde tuz tüketim miktarını önemi bulunamamıştır. Potasyumu yüksek tüketen gruplarda hastalarda diyabetik nefropati (p:0.07), diyabetik ayak (p:0.009) ve diyabetik retinopati (p:0.000) daha az görülürken, diyabetik nöropatide (p>0.05) fark saptanamamıştır. ACR grupları arasında daha yaş (p:0.003), BKİ (p:0.020), HbA₁C (p:0,000) serum kreatinin (p:0,000), spot K (p:0.001), spot Na (p:0.027), diyabetik retinopati (p:0,000) ve diyabetik ayak (p:0.000) açısından fark varken diyabetik nöropati (p>0.05) açısından fark saptanamamıştır.

SONUÇ: Hastaların fazla sodyum tüketimi diyabetik nefropati ve diyabetik retinopatiden ve yüksek potasyumlu diyetin diyabetik ayak, diyabetik retinopati, ve diyabetik nefropatiden koruduğu düşünmekle beraber kesin yargılara varmak için daha fazla prospektif randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: albüminüri, diyabet, mikrovasküler komplikasyonlar, potasyum atılımı, sodyum atılımı.

ABSTRACT

AIM: To evaluate the relationship between daily sodium and potassium intake and microvascular and macrovascular complications of diabetes mellitus.

MATERIALS and METHODS: We performed a cross-sectional study of 400 patients in diabetes who were being treated at our diabetes policlinic from august 2017 to october 2017. In addition to the routine examinations, diabetic complications of the patients were questioned and the relationship between them was investigated by taking sodium in spot urine and potassium in spot urine samples.

RESULTS: Diabetic nephropathy (p: 0.006) and diabetic retinopathy (p: 0.014) were less common in the group with low salt consumption. Diabetic foot (p>0.05) and diabetic nephropathy (p>0,05) showed no significant salt consumption. In patients with high potassium intake Diabetic nephropathy (p: 0.07), diabetic foot (p: 0.009) and diabetic retinopathy (p: 0.000) were less common; in diabetic neuropathy (p> 0.05) showed no significant. There are difference in age (p:0.003), BMI (p:0.020), HbA₁C (p:0.000), serum creatinine (p:0.000), spot K (p:0.001), spot Na (p:0.027), diabetic retinopathy (p:0.000) and diabetic foot (p:0.000) between ACR groups; but no difference in diabetic neuropathy (p>0.005).

CONCLUSION: there is a need for more prospective randomized controlled studies to arrive at definitive judgment, while considering excessive sodium consumption, diabetic nephropathy and diabetic retinopathy and high potassium diabetic foot, diabetic retinopathy, and diabetic nephropathy.

KEY WORDS: albuminuria, diabetes, microvascular complications, potassium excretion, sodium excretion.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin salgılanmasında, insülinin dokular üzerinde olan etkilerinde ya da her iki mekanizmada birden bozulma sonucu meydana gelen kronik, organizmayı bütünüyle ekleyen bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın sebep olduğu glukotoksisite iyi kontrol edilmezse neden olduğu kronik komplikasyonlar, morbidite ve mortalitenin artışına sebep olabilmektedir. Ayrıca tip 2 DM'nin insidansı ve prevalansı dünya çapında artış göstermekte ve adeta bir pandemi yaparak tüm dünyamızı etkisi altına almaktadır (1).

Tip 2 diyabette hastalık oluştuktan sonraki süreçte de beta hücre sayı ve fonksiyonunun progresif kaybı ve bunun sonucu oluşan insülin yetersizliği kronik hiperglisemiye neden olmaktadır. Hiperglisemik ortamın neden olduğu sistem/doku bozuklukları sonucu oluşan komplikasyonlar, tip 2 diyabette morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Diyabetin kronik komplikasyonları çok heterojen bir klinik spektruma sahiptir. Yapılan birçok çalışma ile hastalığın kronik süreci aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabet için başlıca morbidite ve mortalite nedeni kronik vasküler bozukluklardır. Glukozilasyon, lipid metabolizmasındaki anormallikler, kronik inflamatuvar durum, oksidatif sistem bozuklukları vasküler komplikasyonların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (1,2).

Vücudun antioksidan savunma mekanizması ile diyabet seyrinde ortaya çıkan serbest radikal oluşum hızı arasındaki dengesizlik nedeniyle doku hasarı ortaya çıktığı bilinmektedir. Diyabetik hastalarda protein glikasyonu ve glukozun otooksidasyonu, lipid peroksidasyonuna neden olabilen serbest radikalleri oluşturmaktadır. Oksidatif stresin diğer potansiyel mekanizmaları arasında antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği bulunmaktadır. Bunun sonucunda da DM'li hastalarda kronik dejeneratif komplikasyonlar oluşmaktadır (3).

Diyabete bağlı nefropati, bu hastalığın en ağır komplikasyonlarından birisidir. Uygun tedavi edilmeyen ve kontrol altına alınmayan nefropatilerde kronik böbrek hastalığı gelişir. Kronik böbrek hastalığı nihayetinde son dönem böbrek yetmezliği ile sonlanırlar. Tuz ve hipertansiyon ve böbrek hasarı ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Kronik böbrek hastalığı ise hastalığın kronik komplikasyonlarından birisidir. Kronik böbrek hastalığı ile ilgili olarak yayınlanmış kılavuzlarda böbrek hasarı olmayan hastalarda günlük 2,4 gram sodyum (6 gram sodyum klorür-sofra tuzu) tüketilmesi, böbrek hasarı olanlarda ise bu miktarın günde 2 gram sodyuma (5 gram sodyum klorür) inmesi önerilmektedir (4,5). Biz de bu çalışmada, böbrek

hasarı olan ve olmayan diabetes mellituslu yetişkinlerde (>15 yaş) günlük tuz tüketimi ile böbrek hasarı ve diğer mikrovasküler komplikasyonlar arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (6).

Bir yandan yüksek tedavi maliyetleri ve iş gücü kaybı nedeniyle, diğer yandan yüksek morbidite ve mortalite hızı ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. DM yaşam boyu süren, hastayı olduğu kadar, yakınlarını ve toplumu ilgilendiren, oluşturduğu komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır (7).

Hastalığın ortak sonucu olan kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi) kontrol altına alınamazsa zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişir. Diyabetin varlığı, ayrıca koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine de neden olabilir. Hem tip 1 ve hem de tip 2 diyabette metabolik kontrolün yeterince sağlanması ile bu komplikasyonların önlenilebileceği veya geciktirilebileceği kanıtlanmıştır (8,9).

2.1.2. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

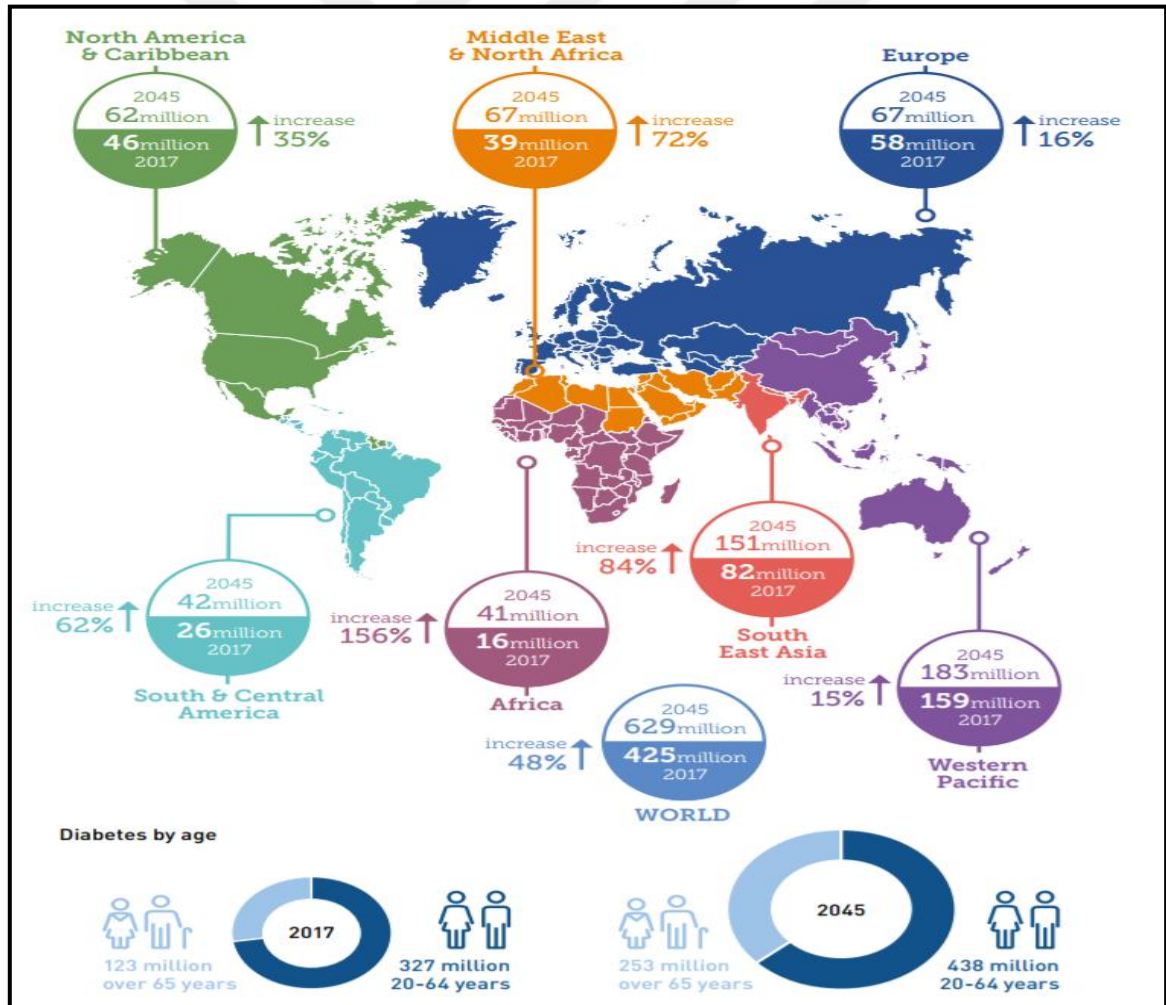
Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (10). Diyabete ölüm raporları içerisinde yer verilmediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmakta ve gerçek rakamı yansıtmamaktadır (11).

Güncellenen Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2015 verilerine göre; 415 milyon erişkin DM hastası mevcuttur. (215.2 milyonu erkek, 199.5 milyonu kadın) (12).

2015 yılı itibarıyla en çok diyabet hastasına sahip beş ülke; 109.6 milyonla Çin, 69.2 milyonla Hindistan, 29.3 milyonla ABD, 14.3 milyonla Brezilya ve 12.1 milyonla Rusya olmuştur (13).

2017 itibariyle 425 milyon erişkinin DM tanısına sahip olduğu belirtilmektedir. Her 6 doğumdan birisi hiperglisemiden etkilenmektedir. 1 milyondan fazla çocuk ve adolesan tip 1 DM tanısı almış durumdadır. Diyabetik insanların 4'te 3'ü düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Diyabetik insanların 3'te 2'si kentsel alanda yaşamaktadır. Yine diyabetik insanların 3'te 2'si çalışma çağına olan insanlardır. Her iki erişkin diyabet hastasından birinin tanısı halen konulmamıştır. Tüm dünyada küresel sağlık harcamalarının %12'si (727 milyar dolar) diyabet için harcanmaktadır (14).

2040 yılı itibariyle bu sayının 642 milyona ulaşması (328.4 milyonu erkek, 313.3 milyonu kadın) beklenmektedir. Bu da, yaklaşık olarak 11 erişkinden birinin diyabetli olacağı anlamına gelmektedir. Her 6 saniyede 1 kişi olmak üzere toplam 5 milyon ölümün DM nedeniyle olduğu belirtilmektedir (12).

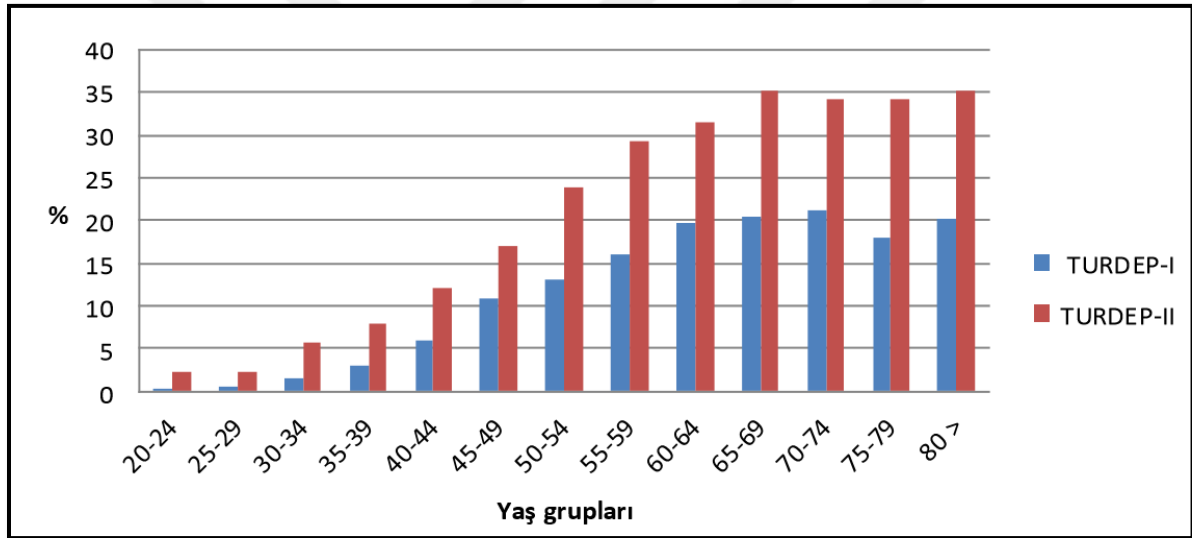


Şekil 1: Uluslararası Diyabet Federasyonu 2017 Diyabet Projeksiyonu (14)

Diabetes mellitus batı toplumlarının yaklaşık %3-5'ini ilgilendiren metabolik bir bozukluktur ve diyabet prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Aslen bir yetişkin hastalığı olarak görülen tip 2 DM, obezite oranlarının artışına paralel olarak çocuklarda da artış göstermiştir (15). Tip 2 DM artık ABD'deki ergenlik çağındaki çocuklarda, tip 1 DM kadar sık teşhis edilmektedir (16).

Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1997- 1998 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından 24.788 kişinin katılımıyla yapılan TURDEP- I olup, çalışmada erişkin yaş nüfusta (≥ 19 yıl) tip-2 diyabetin prevalansı %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı % 6.7 olarak bildirilmiştir (2).

Tablo 1: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmasına göre yaşa özel diyabet hızları (2)



2.1.3. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık DSÖ ve IDF tarafından 2006 yılında yayınlanan raporda ise 1999 belirtilen kriterlerin korunması benimsenmiştir. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri
(17)

	Aşık DM	İzole BAG ^(**)	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glukozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.2. DİABETES MELLİTUSUN SINIFLAMASI

Tablo-3'te özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus) primer diyabet, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (17).

Tablo 3: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (17)

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır] A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)• 9. Kromozom, CEL (MODY8)• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)• 11. Kromozom, INS (MODY10)• 8. Kromozom, BLK (MODY11)• Mitokondriyal DNA• 11. Kromozom, Neonatal DM [Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu]• Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Atipik anti-psikotikler• Anti-viral ilaçlar• β-adrenerjik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• α-İnterferon• Nikotinik asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Statinler• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunism• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendromu• Tip A insülin direnci• Diğerleri	F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">• Anti insülin-reseptör antikolları• "Stiff-man" sendromu• Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati• Hemokromatoz• Kistik fibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri	G. Diyabette ilişkili genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Alström sendromu• Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiriya• Prader-Willi sendromu• Turner sendromu• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Diğerleri
D. Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendromu• Feokromositoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri	H. İnfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirus• Koksaki B• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
<small>HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4α: Hepatosit nükleer faktör-4α, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.</small>	

2.2.1. Prediyabet

Daha önce 'sınırdaki diyabet' ya da 'latent diyabet' diye anılan 'Bozulmuş Glukoz Toleransı' (BGT) ve 'Bozulmuş Açlık Glisemisi' (BAG), günümüzdeki sınıflamada artık 'prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de hastalık olmamakla birlikte diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir (17).

Tablo-2'de görüldüğü üzere, 'İzole BAG' için açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl ve 2. saat PG (plazma glukozu) <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole BGT' için 2. saat PG

140-199 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre 'Kombine BGT+BAG' olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2. saat PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder (17).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2006 yılı raporunda APG 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında aşikar diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gereken oral glukoz tolerans testinin (OGTT) getireceği ek maliyetten hareketle normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı BAG 110-125 mg/dl olması benimsenmiştir. DSÖ/IDF raporunda ayrıca BGT/BAG kategorileri için 'Glukoz Metabolizmasının Ara Bozuklukları' teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık ADA ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son ortak görüş raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal APG üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve BGT/BAG kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan 'Prediyabet' teriminin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (17).

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi HbA_{1c} %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında HbA_{1c} ile belirlenen yüksek risk grubunun, BAG ve BGT'dan daha ileri bir glukoz metabolizması bozukluğu olan kişileri kapsadığını ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış HbA_{1c} testi ile yüksek riskli olarak belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yakındır ve bu nedenle diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir (19).

2005-2006 yılları arasındaki takiplerde Amerika'da 20 yaş ve üzeri bireylerin %25.7'sinde BAG, %13.8'inde BGT saptanmıştır. ABD'de yetişkin popülasyonun toplamda yaklaşık %30'unda prediyabet, yaklaşık %40'ında hiperglisemi durumlarından biri bulunmaktadır (20). Türkiye'de ise 20 yaş ve üzeri toplumun %28.7'si prediyabetik saptanmıştır. (2).

Prediyabetik kişilerde DM gelişim riski yüksektir. Çeşitli disglisemi kategorilerindeki bireylerin yıllık DM insidansı ve rölatif riskini belirlemek amacı ile 1979-2004 yılları arasındaki çeşitli prospektif kohort çalışmaları incelenip meta-analiz yapılmıştır. Yapılan

meta-analizde BAG, BGT ile DM insidansı arasında yüksek rölatif risk saptanmışken; BAG+BGT ile DM insidansı arasında riskin çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir (21).

BAG ve BGT patofizyoloji temelinde insülin direnci varlığı esas olmakla birlikte oluşum mekanizmaları farklı durumlardır. BAG’de karaciğerden glukoz salınmasında artış ve erken insülin salgılanmasında bir bozukluk bulunmaktadır. BGT’de ise periferik insülin direnci ve daha sonradan kompensatuar mekanizmayla hiperinsülinemiye yol açan, insülin salgılanma defekti bulunmaktadır (22).

2.2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus

2.2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90’ında otoimmün (tip 1A), %10 kadarında da nonimmün (Tip 1B) beta-hücre yıkımı vardır.

Pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya idiyopatik nedenlerle harabiyeti sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden klinik bir durumdur. Beta hücresinin otoimmün tahribine ilişkin belirteçler; adacık hücresi antikoru (ICA), insüline karşı antikor (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor (Anti-GAD), tirozin fosfotaza karşı antikor (IA-2, IA-2B) sayılabilir. Tip 1 diyabetlilerde, hipergliseminin ilk saptandığı dönemde bu antikorların bir veya birkaçı %85–90 olguda pozitif bulunabilmektedir. Tip 1 diyabet ayrıca insan lökosit antijeni (HLA) genlerinden DQA ve DQB ile yakın ilişki içindedir. HLA-DR/DQ genleri diyabete yatkınlığı arttırabilir veya koruyucu özellik gösterebilir (17).

Tip 1A diyabet: Riskli doku grubu yatkınlığı zemininde çevresel tetikleyici faktörler (virüs, toksin, emosyonel stres vs.) ile tetiklenen otoimmünitenin pankreas beta-hücrelerini harap etmesidir. Beta-hücre hasarı ilerleyicidir. Beta-hücre kitlesi %80-90 oranında azaldığında klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikoru pozitif bulunur (23).

Tip 1B diyabet: Otoimmünite dışındaki bazı nedenlerden dolayı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Otoantikorlar saptanmaz.

2.2.2.2. Tip 1 Diabetes Mellitusun Özellikleri

İlerleyici beta-hücre harabiyetinin yıkım hızı ortaya çıkış yaşını belirler. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi, puberte ve geç adölesan olmak üzere üç yaş grubunda pik yapar. Ancak yıkımın daha yavaş olduğu durumda klinik belirtilerin ortaya çıkışı daha ileri

yaşlarda görülür. İleri yaşta görülen bu formu ‘Yetişkinlerdeki geç başlangıçlı otoimmün diyabet’ (LADA) ya da tip 1.5 olarak tanımlanır; azımsanmayacak sıklıkta olup, çocukluk çağı diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir (17).

- Genelde ailede diyabetli yoktur.
- Hiperglisemiye ilişkin semptomlar ve bulgular aniden ortaya çıkar.
- Hastalar genellikle zayıf ya da normal kilodadır.
- Hasta diyabetik ketoasidoza yatkındırlar.

2.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hamilelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğudur. Maternal ve perinatal mortalitenin en sık nedenidir. İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG yüksek (≥ 126 mg/dl) çıkan gebelerde HbA_{1C} bakılmalıdır. Eğer HbA_{1C} de yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Tablo 4’te yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında APG düzeyi ölçülmeli, prediyabetik sınırlarda (100-125mg/dl) bulunduğu, OGTT yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır (17).

Tablo 4: Gestasyonel Diabetes Mellitus Risk Faktörleri (17)	
1	Obezite
2	Daha Önce GDM öyküsü
3	Anne yaşının 40’tan büyük olması
4	Glukozüri
5	Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
6	Birinci derece akrabalarda diyabet
7	Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak
8	Polikistik over sendromuna sahip olmak
9	Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. haftalarda

GDM araştırması yapılmalıdır. GDM taraması için 50 g glukozlu ön tarama testi yaklaşımı benimsenmelidir. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonra 1. saat PG 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. 50 g glukozlu tarama testinde 1. st PG \geq 180 mg/dl bulunması durumunda OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM olarak kabul edilip takip ve tedavisine başlanmalıdır (17).

100 g glukozlu 3 saatlik OGTT'de 4 kesim noktasından 2'sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece bir rakamı kesim noktasını geçen vakalar gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakından takip edilmelidir (17).

Alternatif olarak, özellikle GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda veya hekim tercihi ile ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT yapılabilir. Bu testte açlık, 1. saat ya da 2. saat kesim noktalarından birinin aşılması GDM tanısı koydurur. Gebelik sonrası tarama: GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 6-12. haftalarda standart 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve gebe olmayan kişilerdeki gibi yorumlanmalıdır (17).

Gebelik sonrası tarama: GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir. GDM öyküsü bulunan kadınlarda kalıcı tip 2 diyabet riski çok yüksektir. Bu kadınlarda ömür boyu sağlıklı yaşam tarzı girişimleri uygulanmalı ve gerekiyorsa metformin verilmelidir (24).

2.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus

2.2.4.1. Tip 2 Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi

Tip 2 DM patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur (25,26). Primer defekt insülin direnci ve/veya insülin eksikliğidir. Son yıllarda barsak kökenli hormonların eksikliği de sorumlu tutulmaktadır.

2.2.4.1.1. Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına geçildiği durumlarda ve tip 2 diyabet başlangıç döneminde hiperinsülinemi saptanır. Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi aştığında ise β hücrelerinde kompanzasyon bozulur ve insülin salgılanması daha fazla artmaz ve açlık hiperglisemisi artıkça insülin salgılanması da

kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısının azalmaya başladığında karaciğer glukoz üretimini arttırmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine büyük katkıda bulunur (27,28).

2.2.4.1.2. İnsülin Direnci

Tip 2 DM'nin başlıca patofizyolojik özelliği olan insülin direnci, insülinin normal konsantrasyonda olmasına rağmen, yeterli biyolojik yanıt oluşturamaması olarak tanımlanır (29).

İnsülin direnci varlığı, bulunduğu yere göre üçe ayrılır:

1-Prereseptör düzeyinde insülin direnci: Bu düzeydeki insülin direncinin nedenleri; pankreas β hücrelerinden insülin salınımının defektif olması, glukozun ve insülinin hedef dokularında kan akımının yeterli olmaması, insülinin hedef dokudaki endotelden taşınmasının bozuk olması şeklinde sıralanabilir.

2-Reseptör düzeyinde insülin direnci: İnsülin reseptör sayısında azalma, otheregölasyon ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, 19. kromozom üzerinde bulunan insülin geninde mutasyonlar ve insülin reseptör antikorlarının mevcudiyetinden bahsedilebilir.

3-Postreseptör düzeyde insülin direnci: Glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı (transporter) proteinlerinden (GLUT) en önemlisi olan GLUT4'ün insülin ile aktivasyonunun sorunlu oluşundan ve glukozun hücre içi oksidatif ve oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır (30).

İnsüline olan direnç, insüline duyarlı dokularda glukoz kullanımını bozar ve hepatik glukoz çıkışını arttırır. Her iki etki de DM'deki hiperglisemiye katkıda bulunur. Hepatik glukoz çıkışında artış öncelikle açlık plazma glukozundaki yükselmeyi etkilerken, periferik glukoz kullanımında (kas ve yağ dokusu) azalma postprandiyal hiperglisemiye neden olur (29).

2.3. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

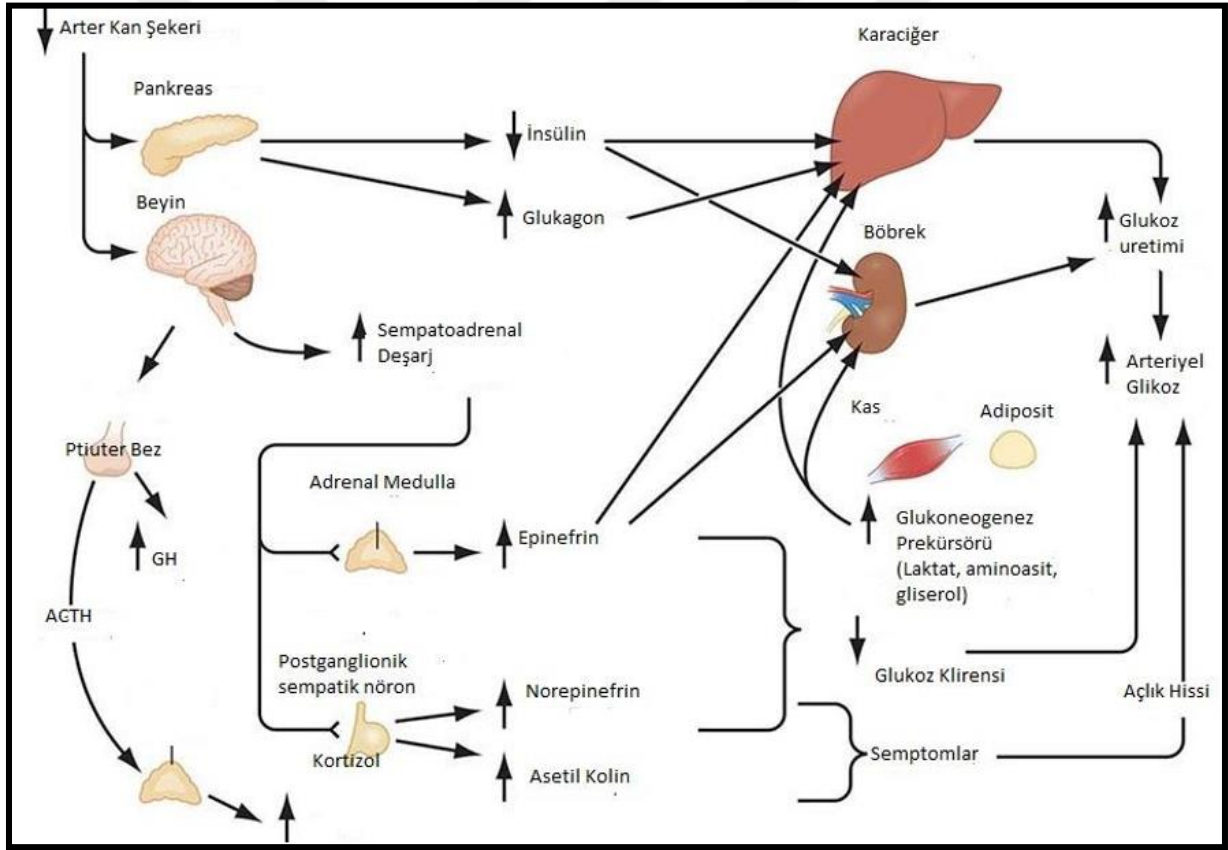
2.3.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

2.3.1.1. Hipoglisemi

En sık görülen metabolik bozukluklardan olan hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonudur. Diyabetik bireylerde çoğu kez insülin veya oral antidiyabetik ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkar (30). Hipoglisemi genellikle kan glukozunun yetişkinlerde <50 mg/dl ve çocuklarda <40 mg/dl olması şeklinde tanımlanır. Glukoz düzeyi düşmeye başladığında; epinefrin salınmasıyla adrenerjik semptomlar (terleme, taşikardi, sinirlilik)

görlür. Glukoz düzeyi düşmeye devam ettiğinde, nöroglükopenik semptomlar (konsantre olamama, sersemlik, halsizlik, uykuya meyil, bilinç kapanıklığı) gelişir (31).

Hipoglisemi küçük çocuklarda daha sık görlür. Gelişmekte olan beynin hipoglisemiye özellikle duyarlı olmasından dolayı, 5 yaş altında diyabet tanısı almış olan çocuklarda algısal bozukluktan sorumlu görülebilir. Hipoglisemi, insülin tedavisi gören diyabetik kişilerde, uzun dönem komplikasyonlar kadar anksiyete ve sıkıntı yaratır. Uzamış ağır hipoglisemi kalıcı nörolojik sekellere neden olabilir. Bunun yanı sıra hipoglisemi, trombosit agregasyonunu artırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Ağır bir hipoglisemi fatal bir komplikasyondur. Hipogliseminin nedenleri dolaşımdaki insülin miktarının fazla olması, insülin duyarlılığında artış, yetersiz karbonhidrat alımı, egzersiz, alkol ve ilaç kullanımı gibi faktörlerdir (30,32).



Şekil 2: Hipoglisemiye metabolizma yanıtı (33)

2.3.1.2. Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperozmolar Koma

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperglisemik hiperozmolar koma (HHK) diyabetin en ciddi akut metabolik komplikasyonlarıdır. Her 1000 hastada DKA'nın görölme oranı 4.6-8 ve HHK'nın görölme oranı 1'dir (34).

Diyabetik ketoasidoz; hiperglisemi, ketozis ve asidozla karakterizedir. Karakteristik olarak tip 1 diyabet ile ilişkili olmasına rağmen; ciddi infeksiyon, travma ve kardiyovasküler hastalıklar gibi stres varlığında tip 2 diyabetiklerde de gelişebilir. DKA; genç diyabetiklerde ve kadınlarda oldukça sıktır. Mortalite sıklıkla, altta yatan kolaylaştırıcı faktörün şiddetine bağlıdır (35).

Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperozmolar koma gelişiminde altta yatan temel mekanizma dolaşımdaki etkin insülin konsantrasyonundaki azalma ve karşıt düzenleyici hormonlardaki (glukagon, kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler) artıştır. Bu hormonal değişiklikler karaciğer ve böbrekten glukoneogenez ve glikojenoliz ile glukoz üretimini arttırarak ve periferik dokuların glukoz kullanımını azaltarak hiperglisemiye ve buna paralel olarak ekstraselüler sıvı ozmolaritesinde artışa yol açar (36).

β -hidroksi bütirik asit ve asetoasetik asit DKA'da asidoz gelişiminde rol oynayan iki güçlü asittir. Ketoasitlerden kaynaklanan artmış hidrojen iyonları kanda HCO_3^- tarafından bağlanır, sonuç olarak bikarbonat düzeyleri düşerek metabolik asidoz gelişir. DKA'da ortaya çıkan ketoasitlerden asetoasetik asit, dekarboksilasyon ile asetona dönüşür. β -hidroksi bütirik asit düzeyi kanda asetoasetik asit düzeyinin iki üç katı kadardır. β -hidroksi bütirik asit, asetoasetik asit ve aseton böbreklerden filtre edilerek kısmi olarak idrarla atılır. Hem DKA hem de HHK, glukozüri ve buna bağlı gelişen su, sodyum, potasyum ve diğer elektrolitlerin kaybı ile sonuçlanan ozmotik diürece yol açar. Artan sıvı kaybı glomerüler filtrasyon hızında azalmaya, idrarda daha az keton atılmasına ve ketoneminin artarak asidozun derinleşmesine yol açar (Tablo 5) (34,35,37).

Tablo 5: Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperozmolar durum için tanı kriterleri (17)

	DKA			HHK
	Hafif	Orta	Şiddetli	
Plazma glukozu (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
Arteryal pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum bikarbonat (mEq/L)	15-18	10-15	<10	>18
İdrar ketonları	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonları	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Efektif serum osmolaritesi (mosm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı	>10	>12	>12	Değişken
Sensoriyal ve mental durum	Uyanık	Uykuya eğilimli	Stupor/koma	Stupor/koma

HHK'da insülin eksikliği olmasına rağmen ketozisin olmamasının altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. En çok kabul gören hipotezler HHK'da daha az yağ asidi olması ve/veya portal vende insülin düzeyinin daha fazla olmasıdır. Hiperglisemiye bağlı ozmotik diürez çok fazla sıvı ve elektrolit kaybına yol açar. Bu kayıp 70 kg'lık bir hasta için DKA' da 5-7 lt, HHK' da ise 7-12 lt civarındadır; bu da vücut ağırlığının yaklaşık %10-15'inin sıvı olarak kaybı anlamına gelir (34).

İnsülin eksikliği ve karşıt düzenleyici hormonlarındaki artış, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi (lipoliz) ve hepatik yağ asidi oksidasyonu ile bu yağ asitlerinin keton cisimlerine (β -hidroksi bütirik asit ve asetoasetik asit) dönüşümünü artırır.

2.3.1.3. Laktik Asidoz

Yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle korkulan bir komplikasyondur. Tip A ve tip B olarak adlandırılan 2 tipi vardır. Diyabete özgü olmamasına rağmen, diyabetik olgularda oldukça sık görülür. Hipoksik durumlarda laktat üretimi artar. Diyabetik hastalarda, kardiyojenik şok ve sepsis gibi hipoksik durumlar kolayca gelişir. Ciddi DKA'lı ve HHK'lı vakalarda Tip A laktik asidoz gelişir. Tip B laktik asidoz (aerobik laktik asidoz) nadirdir. Doğuştan metabolik bozukluklar, ilaçlar ve çeşitli toksinlere bağlı gelişir. Oral antidiyabetik ilaçlardan metformin, az miktarda laktat oluşturur. Ancak, böbrek yetmezliği gibi durumlarda

laktat oluşumu artar. Laktik asidozlu hastalar, asidotik ve düşük düzeyde ketonemi/ketonüri gösterirler. Serum laktat düzeyi ölçülebilirse belirgin şekilde yüksek tespit edilebilir (38).

2.3.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Mikro ve makrovasküler hastalıklar diyabetin en önemli kronik komplikasyonlarından olup büyük oranda mortalite ve morbiditeden sorumludur. Vasküler hastalıkların patogeneğinde, endotelyum disfonksiyonu en erken dönemde görülen olaylardan olmakla birlikte bu patolojinin altında yatan mekanizmaların tamamı henüz aydınlatılamamıştır. İleri glikasyon son ürünlerinin birikimi ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalması hiperglisemiye bağlı olarak gelişen vasküler komplikasyonlardan sorumlu mekanizmaların başında gelir (39-41).

2.3.2.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Makrovasküler komplikasyonlar, ateroskleroz gelişmesiyle bağlantılı olup koroner kalp hastalığı (KKH) bunlardan biridir. Serebrovasküler hastalık (inme) ile periferik damar hastalığı, tip II diyabette gelişen diğer makrovasküler komplikasyonlardır (43). Diyabet, endokrin hastalık olmasının yanı sıra aynı zamanda 'kardiyovasküler' bir hastalıktır; KKH sıklığı, tip I diyabette %20, tip 2' de ise %25- 45'tir (42) ve diyabette en sık ölüm nedeni de (%55) KKH'dır (44).

2.3.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalık

DM önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kardiyovasküler mortalite diyabetik olmayanlara göre diyabetli erkeklerde 2-3 kat, diyabetli kadınlarda 3-5 kat artmıştır. Tüm diyabetik hasta ölümlerinin %70-80'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve bu ölümlerin dörtte üçü koroner arter hastalığına bağlıdır (44).

Diyabetik kardiyomiyopati, hipertansiyon, otonom nöropati ve endotel disfonksiyonu gibi diyabete eşlik eden durumlar dolayısı ile diyabetik hastalarda geç dönem mortalite oranları da diyabetik olmayanlara oranla artmıştır. Miyokard infarktüsü gelişme riski diyabetik hastalarda her yaşta artmıştır (45).

Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransında genelde metabolik sendrom komponenti olarak veya olmadan sıklıkla eşlik eden hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de diyabetteki hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler risk artışına katkısı olduğu bilinmektedir. DM'deki hiperglisemi ve ilişkili pek çok faktör kardiyovasküler risk artışından sorumludur (46). Ultrasonografik olarak,

ölçülebilen karotid arter intima ve media kalınlığı, tip 1 DM hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ve aterosklerozla ilişkilendirilmiştir (47). Aterosklerotik hastalığın erken subklinik dönemindeki en önemli değişiklik endotel disfonksiyonu ve tüm arter duvar yatağında intima ve media kalınlıklarının artmasıdır (48).

Hiperglisemi; glukoz toleransının bozulduğu erken evrelerden başlayarak kardiyovasküler risk artışına yol açmaya başlar (44). Diyabet kontrol ve komplikasyonları araştırma grubununun çalışmasında, tip 1 diyabetik hastalarda sıkı kan şekeri regülasyonu ile kardiyovasküler riskin azaldığı gösterilmiş (49), United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında ise tip 2 diyabetik hastalarda HbA_{1C}'de %1.0 azalma mikrovasküler komplikasyonlarda % 25, miyokard infarktüsü insidansında %16 azalma ile sonuçlanmıştır (50). Hiperglisemi (özellikle postprandiyal hiperglisemi bağımsız bir risk faktörü olarak), glikolize son ürünlerde artışa yol açarak, polyol yolunda meydana gelen değişiklikler ve protein kinaz C aktivasyonu yolu ile kardiyovasküler mortaliteyi artırır (44).

2.3.2.1.2. Serebrovasküler Hastalık

Diyabetle ilişkilenmiş iskemik kalp hastalığı ve inmenin görülme oranı oldukça yüksektir. Bunun yanı sıra diyabetli kişilerde diyabetli olmayanlara göre inme gelişme riski dört kat daha fazladır ve diyabetli hastaların %70'inden fazlasında yüksek kan basıncı vardır ya da hipertansiyon için tedavi görmektedir. Diyabetli kişilerde hipergliseminin kalp ve damar komplikasyonları üzerinde etkisi net olarak açıklanamamıştır (52). Sistolik hipertansiyon bütün yaş gruplarında direkt inmeyle ilişkilendirilmiştir ve diyabetin en şiddetli yan etkisi olarak serebrovasküler arteriyal dolaşımı etkileyerek inme riskini artırmaktadır (53,54).

2.3.2.1.3. Periferik Damar Hastalığı

Normal kan damarları yapı olarak üç tabakadan meydana gelmiştir. Bunlar en içte endotel hücreler, ortada düz kas hücreleri ve en dışta ekstraselüler matriksten oluşmuş tabakalardır. Özellikle endotel hücreleri; vasküler tonusu düzenleyici birçok mediyatör salgılayan, metabolizma ve sentezden sorumlu hücrelerdir. Vasküler permeabilite endojen ve ekzojen maddelerin metabolizması, pıhtılaşma ve lökosit aktivitelerini düzenlemektedir. Ayrıca endotel hücrelerin bütünlüğü kardiyovasküler sistemin kontrolü ve korunmasında temel hücrelerdir (54).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun gelişmesinde yaygın olarak ilk basamağı oluşturur ve kalp damar hastalıklarının patolojisinde anahtar rol oynar. Endotelial

disfonksiyon, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında saptanmaktadır ve daha önceki kardiyovasküler olaylardan bağımsızdır. Mikro dolaşım ve makro dolaşımın her ikisinde de endotelial uyarı santral ve periferik dolaşımında önemli bir role sahiptir (55,56). Vasküler düz kas hücrelerinde herhangi bir bozukluk, ekzojen NO'nun yanında endojen NO'nun yanıt verme kapasitesini düşürür. Ayrıca, endotele bağlı vazodilatasyona bakıldığında, endotele bağlı olmayan herhangi bir bozukluğun varlığında ekzojen nitratların kullanımını belirlemek oldukça zordur. Bu nedenle, insanlarda invaziv ve non-invaziv damar reaktivite testleri için güncel kurallar önerilir (57,58).

Tip 2 diyabet, makro ve mikro dolaşımdaki NO'ye bağlı vazodilatasyon bozukluğuyla karakterizedir; ayrıca, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerinin etkisiyle endotel disfonksiyonu daha da ağırlaşabilir (59,60).

2.3.2.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.3.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik Retinopati (DR) erişkin yaştaki görme kaybının en sık nedeni ve en önemli körlük nedenidir. Bu nedenle Tip 2 diyabetlilerde tanı için retinopati taraması yapılmalıdır. DR'de görme kaybı makula ödeme, hemorajik nedenlere, neovasküler glaukoma ve retina dekolmanına sekonder gelişebilir. Retinopati ciddi boyutlara ulaşana kadar semptomatik olmayabilir. Bu yüzden izlem son derece önemlidir (61). Patogenez multifaktöriyel olmakla birlikte kronik hiperglisemi primer rol oynamaktadır (62). Kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. DR, başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir (63). Başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir (64). DR'nin ana tedavisi diyabetin her yönüyle optimal tedavisidir. Glisemi regülasyonu ile retinopatinin engellenmesi, ilerlemesinin geciktirilmesi mümkündür (65).

2.3.2.2.2. Diyabetik Nöropati

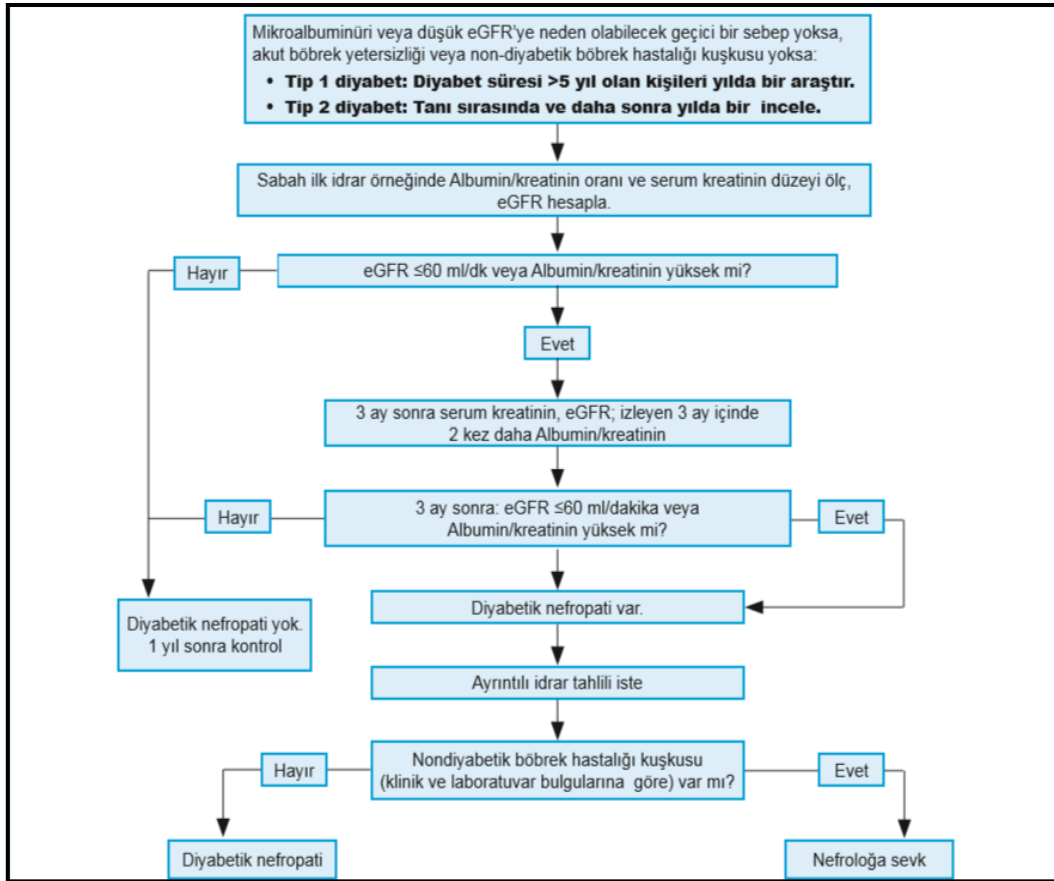
Diyabetik nöropati en sık olarak eldiven-çorap tarzı periferik polinöropati şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra mononöropati şeklinde ya da otonomik semptomlar olarak da ortaya çıkabilmektedir. Nöropati gelişimine lipotoksisite ve yüksek kan şekeri

toksitesinin neden olduğu düşünülmektedir. Periferik vasküler hastalığın da periferik nöropati patofizyolojisinde önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipertansiyon, nöropati gelişimini hızlandırabilmektedir (66). Diyabet komplikasyonlarının oluşumunda rol alan faktörler nöropatinin oluşumunda da etkili olup artmış polyol yolağı aktivitesi, glikolizasyon ürünlerinin aktivitesi ile sinir lifleri tahrip olmaktadır. Oksidatif stresin de etkili bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (67). ADA, nöropati için tip 2 DM tanılı hastaların yıllık olarak taranmasını önermektedir. Nöropati taraması fizik muayenenin yanında 10-g bası yapan monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (68). Diyabetik periferik nöropati, kafa çifti tutulumu ya da periferik sinir tutulumunu sonucu diplopi, Bell paralizisi, distal duyu kaybı, motor kayıp, dizestezi, radiküler ağrı şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Otonom nöropati ise kardiyovasküler, intestinal sistem, üriner sistem, sudomotor sistem ile ilgili semptomlara neden olabilmektedir. Taşikardi, ortostatik hipotansiyon, mesane boşalmasında gecikme, impotans, dışkılama alışkanlığında değişiklik, gastrik boşalma zamanının uzaması ve hiperhidroz sık görülen otonomik nöropati semptomlarıdır. Otonom nöropati, hipoglisemi gelişim semptomlarını maskeleyebilir. Bu, otonom nöropati gelişen hastalarda hipoglisemiye yanıt olarak yetersiz glukagon ve adrenerjik deşarj olması nedeniyledir (66).

2.3.2.2.3. Diyabetik Nefropati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine ‘diyabetik böbrek hastalığı’ terimi kullanılması önerilmektedir. Erişkin diyabetli hastalarda böbrek hasarının değerlendirilmesi Şekil 3’te özetlenmiştir.

Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)’nin hesaplanması gerekir. Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Sürekli bir işlevi yansıttığı için, artık albuminürinin, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri şeklinde kategorize edilmesine gereksinim yoktur. Ayrıca, serum kreatinin düzeyi ölçülerek Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) veya Cockcroft-Gault formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır (17).



Şekil 3: Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirilmesi (17)

Tarama

Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır.

Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir. Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontrolsüz hipertansiyon, üriner infeksiyon, hipovolemi vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır (17).

Diyabetik Nefropati Evrelemesi

Nefropatinin en önemli sonucu, son dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi, idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen eGFR evrelerine göre değerlendirilir:

Tablo 6: Diyabetik nefropati evrelemesi (17)

Evre	eGFR	
1	≥ 90 ml/dk/1.73 m ² (vücut yüzey alanı için)	normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı
2	60-89 ml/dk/1.73 m ²	hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı
3	30-59 ml/dk/1.73 m ²	orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı
4	15-29 ml/dk/1.73 m ²	ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı
5	<15 ml/dk/1.73 m ² ya da diyaliz uygulanıyorsa	son dönem böbrek yetersizliği

Kronik böbrek yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte eGFR'nin hesaplanabilmesi için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir.

Klinik

Hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Özellikle eşlik eden diyabetik retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile uyumsuz olarak çok düşük veya hızla azalan GFR varsa, hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom gelişmişse, tedaviye refrakter hipertansiyon (HT) varsa, idrar sedimenti zengin ise, semptom ve bulgular diğer bir sistemik hastalığı düşündürüyorsa, anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-i) ya da anjiotensin reseptör blokörü (ARB) başladıktan sonraki 2-3 ay içinde GFR %30'dan fazla azalmışsa, diyabetik nefropati dışı kronik böbrek yetersizliği nedenleri araştırılmalıdır (17).

Korunma ve tedavi

Glisemi kontrolü: Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için, glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması hatta gerekirse yoğun diyabet tedavisi yapılması gereklidir.

Optimal kan basıncı kontrolü: Kan basıncı kontrolü sağlanması, diyabetik nefropati riskini azaltır ve ilerlemesini yavaşlatır.

Mikroalbuminüri: Diyabet hastalarında kan basıncı normal ve mikroalbuminüri yoksa (albumin/kreatinin <30 mg/g ise), nefropatiden primer korunma amacı ile ACE-İ veya ARB kullanılması önerilmemektedir. Albumin/kreatinin oranı persistan olarak yüksek (≥ 30 -299 mg/g) ise, HT olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-i veya ARB

verilmesi düşünülebilir. Albumin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g ise ACE-i veya ARB verilmelidir. İlave klinik yarar sağlayamayacağı için ACE-İ ve ARB'nin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. ACE-i/ARB veya diüretik kullanan hastalarda, tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra veya doz titrasyonu yapıldığında, ayrıca akut hastalık durumlarında serum kreatinin ve potasyum düzeyine bakılmalıdır. Gebe kalması muhtemel kadınlara, fetüste malformasyona sebep olabilecekleri için ACE-İ veya ARB verilmemeli, bu grup ilaçları kullanan kadınlarda gebelik planlanıyorsa, ilaçlar konsepsiyondan 2 ay önce kesilmelidir. Ateşli hastalıklar veya diyare gibi akut hastalık durumlarında, özellikle intravasküler volüm azalmasından kuşku duyulduğunda, ACE-İ/ARB ve diüretik tedavileri kesilebilir (17).

Böbrek yetersizliği: Kronik böbrek yetersizliği gelişen diyabetlilerde, sodyum ve su retansiyonu, hiperpotasemi ve HT kontrolü için tiazid grubu diüretikler kullanılabilir. Tiazidlerin yetersiz kaldığı durumlarda furosemide geçilebilir veya ciddi sodyum ve su retansiyonu ya da hiperpotasemisi olan vakalarda tiazid ve furosemid birlikte kullanılabilir (17).

Kronik böbrek yetersizliği geliştiğinde ilaç dozları GFR'ye göre ayarlanmalıdır. eGFR 45-60 ml/dk/1.73 m² aralığında olan hastalarda elektrolitler, hemogram, kalsiyum, fosfor, bikarbonat ve parathormon yılda 1 kez ölçülmeli, ayrıca kemik mineral dansitesi araştırılmalıdır. eGFR 30-44 ml/dk ise bu tetkikler 3-6 ayda bir istenmelidir. Son dönem böbrek yetersizliği geliştiğinde, renal replasman tedavisi uygulanmalıdır. Genç ve orta yaş hastalarda (<65 yaş) renal transplantasyon, ileri yaştaki hastalarda, koşullara göre hemodiyaliz veya evde ambulator periton diyalizi yapılması gerekir (17).

Beslenme: Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımı azaltılmalıdır (0.8 g/ideal kg/gün). Glisemi, kardiyovasküler risk faktörleri veya GFR azalma hızı üzerine etkileri olmayacağı için, günlük protein alımının daha fazla (<0.8 g/kg) azaltılması önerilmez. D-vitamini eksikliği varsa düzeltilmelidir.

Nefroloji uzmanına sevk: Aşağıdaki durumlarda hasta nefroloji uzmanına sevk edilmelidir:

- Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak azalması
- eGFR <30 ml/dk
- Albumin/kreatinin >300 mg/g kreatinin

- Kontrolsüz HT
- ACE-i veya ARB ile hiperpotasemi olması veya serum kreatinin düzeyinin 3 ayda >%30 yükselmesi

Biz, bu çalışmada hastaların günlük sodyum ve potasyum alımlarının; diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik ayakla olan ilişkilerini araştırdık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Diyabet polikliniği'ne 22.08.2017-22.10.2017 tarihleri arasında başvuran diyabet tanısı olan, insülin veya oral anti diyabetik alan 562 ardışık hasta alınmıştır. Bu çalışmaya hastane Etik Kurulundan 21.08.2017 tarihinde onay alınarak başlanmış, katılan tüm hastalardan 'bilgilendirilmiş gönüllü oluru' alınmıştır. Bu hastalardan 400'ü çalışmaya alınırken, 162 hasta aşağıdaki kriterlere uygun olarak çalışmadan çıkartılmışlardır (Tablo 7).

1	15 yaş ve altında olanlar
2	Kreatinin düzeyi >1.4 mg/dl (eGFR <59 ml/dk /1.73 m ²) olanlar
3	Gebeler
4	Ejeksiyon fraksiyonu <%45 olanlar
5	Son 7 gün içinde furosemid, tiyazid veya spironalakton kullananlar
6	Remisyona girmemiş malignitesi olanlar
7	Kan biyokimyasında hiponatremi (serum Na<135 mmol/l) ve hipo (serum K<3.5 mmol/l) veya hiperpotasemisi (serum K>5.5 mmol/l) saptananlar
8	Hipotiroidi veya hipertiroidisi olanlar
9	Hormon replasmanı ve/veya kortikosteroid tedavisi alanlar
10	Sitostatik veya immünosüpressif ilaç alanlar
11	Gönüllü olmayanlar
12	Hastane kayıt sisteminde albuminüri (proteinüri), HbA _{1c} değeri bulunmayanlar

Hastalara ait klinik ve laboratuvar verileri ve ilaç kayıtları hastane belge yönetim sistemindeki kayıtlardan (Probel™) ve hastaların kendi bildirimlerinden (self-report method) elde edilmiş, çalışma amacına uygun olarak hastaların spot idrarlarından mmol/l olarak sodyum, potasyum ve kreatinin çalışılmıştır. Günlük sodyum ve potasyum alımı saptamak için sabah spot idrarın elektrolitlerinin ölçümü yöntemi bu konuda yapılmış çalışmalara uygun olarak, tercih edildi (69,70).

Hastalar hastane belge yönetim sistemindeki poliklinik kayıt tarihinden en fazla 3 ay geriye gidilerek kan sayımı, serum biyokimyası (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, lipidler,

HbA_{1c}, kan glukozu, vs.), idrarda albümin (spot idrarda albümin-kreatinin oranı-ACR), TSH, serbest T₄, T₃ değerleri elde edildi. Retinopati, nöropati ve diyabetik ayak komplikasyonlarının varlığı hastaların kendi bildirimlerinden ve hastane kayıt sisteminden sorgulandı. Bu komplikasyonlar var ya da yok olarak kabul edildi.

Hastaların boy ve kiloları ölçüldü ve beden kitle indeksleri hesaplandı. Beden kitle indeksi (BKİ = Ağırlık [kg] / Boy [m²]) formülüne dayanarak hesaplanmaktadır; hastaların ölçülen BKİ'leri kategorilere ayrıldı:

1. Kategori	BKİ < 18.5
2. Kategori	BKİ 18.5-24.9 arasında
3. Kategori	BKİ 25-29.9 arasında
4. Kategori	BKİ 30-34.9 arasında
5. Kategori	BKİ 35-39.9 arasında
6. Kategori	BKİ ≥ 40

Böbrek hasarı için spot idrarda bakılmış albümin kreatinin oranı (albumin kreatinin ratio-ACR) düzeyine bakıldı. ACR 30 mg/g altında olanlar (A1-normoalbuminüri), 30-300 mg/g olanlar (A2-mikroalbuminüri) ve >300 mg/g olanlar ise (A3-makroalbuminüri-aşık nefropatili) olarak alındı (72).

Spot idrar örnekleri Hastane biyokimya laboratuvarında tam otomatik otoanalizörde çalışıldı. Spot idrarda sodyum ve spot idrarda potasyum 'Integrated Scripting Environment' (ISE) modülünde çalışıldı. Spot idrarda kreatinin testi ise Jaffe (kinetik kolorimetrik) yöntemi (Cobas 8000/c702, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak bakıldı.

Günlük tuz tüketim ise spot idrarda mmol/ litre cinsinden verilen sodyum miktarı 0,0231 düzeltme kat sayısı ile çarpılarak gram cinsinden sodyum, 0.0558 kat sayısı çarpılarak sodyum klorür (sofra tuzu) olarak gram cinsinden hesaplandı (73). Cinsiyet ayrılmaksızın idrar sodyumu 6 gram ve üzerinde olanlar çok tuz tüketenler (TUZ GRUBU), 5.9 gram ve altında olanlar normal tuz tüketenler (AZ TUZ GRUBU) olarak sınıflandı.

Spot idrarda potasyum ise yine cinsiyet ayrılmaksızın 50 mmol/l'nin altında olanlar (POT1), 50-69 mmol/l arasında (POT2), 70-89 mmol /l (POT3) ve ≥90 mmol/l (POT4) 4 gruba ayrıldı (74).

TUZ GRUBU ile AZ TUZ GRUBU birbirleriyle karşılaştırılarak aralarında demografik, biyokimyasal veriler ve böbrek hasarı yönünden fark olup olmadığına bakıldı. Benzer şekilde potasyum tüketimi açısından 4 gruba ayrılmış hastalar da demografik, biyokimyasal ve böbrek hasarı ve tuz tüketimi açısından karşılaştırıldılar.

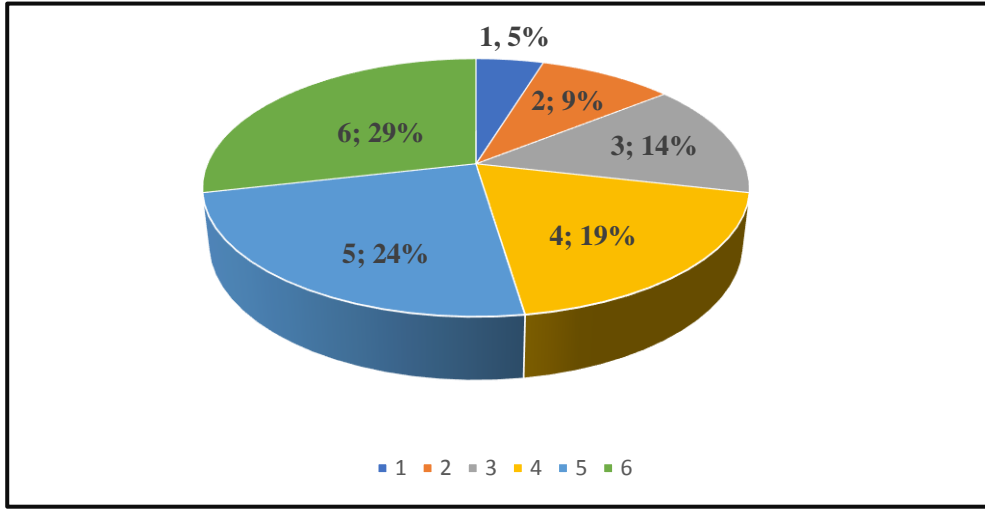
ACR değeri ile 3 gruba ayrılmış hastalarda ters yönde bir karşılaştırma yapılarak tuz tüketimi, potasyum tüketimi ve demografik ve biyokimyasal veriler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca her grupta parametrik değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri araştırıldı.

Hastalar ait veriler bilgisayara kaydedilerek bireysel grupların istatistiksel karşılaştırmaları için ikili sürekli değişkenler için Student T testi, süreksiz değişkenler ve düzensiz dağılım gösteren sürekli değişkenler için chi-square testi ve Fisher's exact testi, 3 veya daha fazla grup karşılaştırılması için sürekli değişkenler için ise one WAY ANOVA ve süreksiz için değişkenler ve düzensiz dağılım gösteren sürekli değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplardaki değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile kullanarak incelendi. İstatistiksel analiz Mac için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapması şeklinde gösterildi ve anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 195'i kadın, 205'i erkek cinsiyet olmak üzere toplamda 400 kişi alındı. Hastaların yaş ortalaması 51.55 ± 11.56 olup, ortalama HbA_{1c} değeri 8.35 ± 2.36 olarak tespit edildi (Tablo 9). Hastaların %52'sinde nöropati, %29.6'sında nefropati, %12.8'inde retinopati, %8'inde ise diyabetik ayak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 24'ü ARB (%6), 36'sı (%9) ise ACE-i kullanmaktaydı.

Tablo 9: Hastaların demografik verilerinin özeti	
Parametreler	
Cinsiyet	
Kadın	%48.8
Erkek	%51.2
Yaş	51.55 ± 11.56
BKİ ortalaması	30.76 ± 5.97
Ortalama HbA _{1c}	8.35 ± 2.36
Proteinüri	
A1	%70.4
A2	%22.6
A3	%7
Ortalama İdrar Sodyumu (Tuz) mmol/litre	107.99 ± 50.078
Ortalama İdrar Potasyumu mmol/litre	69.59 ± 35.54
Ortalama Kreatinin mg/dl	132.12 ± 84.85
Diyabetik Retinopati	%12.8
Diyabetik Nöropati	%52
Diyabetik Ayak	%8
Diyabetik Nefropati	%29.6
ACE-i kullanımı	%9
ARB kullanımı	%6



Şekil 4: Hastaların BKİ kategorisine göre dağılımları

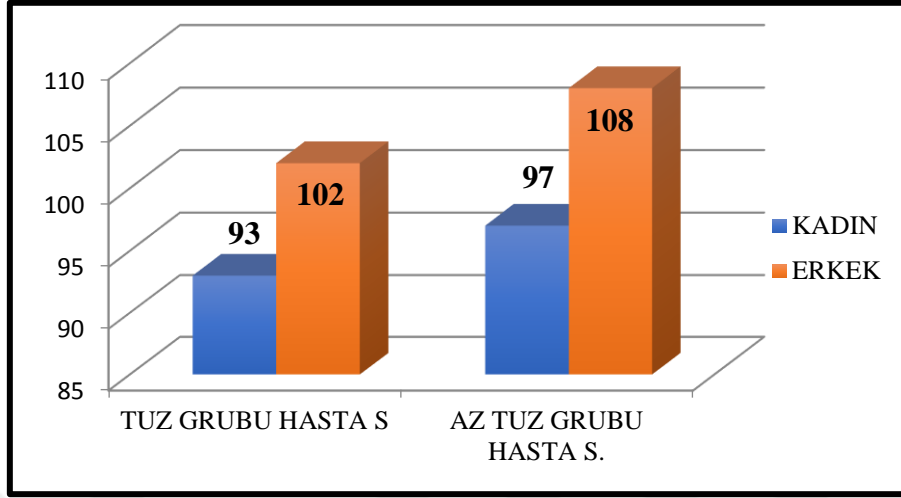
I. TUZ VE AZ TUZ GRUPLARINA GÖRE DEĞERLENDİRME

Tablo 10: TUZ grubu ile AZ TUZ grubunun demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	TUZ GRUBU (n:190)	AZ TUZ GRUBU (n:210)	P
Ortalama yaş (Yıl)	50,8±11,3	52,3±11,8	AD
Kadın /Erkek (%)	93/97	102/108	AD
BKİ (kg/m ²)	31,4±5,8	30,2±6	AD
HbA₁C (%)	7,9±2	8,8±2,6	0.000
Açlık Glukoz (mg/dl)	161±63	201±92	0.000
Serum Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.2	0.9±0.3	AD
Total Kolesterol (mg/dl)	200±43	196±44	AD
Trigliserit (mg/dl)	183±133	177±130	AD
LDL Kolesterol (mg/dl)	113±38	110±28	AD
Spot İdrar Na (mmol/l)	150±33	70±26	0.000
Günlük NaCl	8.8±2	4±1.7	0.000
Spot idrar K (mmo/l)	76±30	64±39	0.001
ACR (mg/gün)	95±526	142±417	0.006
Retinopati (%)	16(%8.4)	35(16.7)	0.014
Nöropati (%)	102(%53.7)	106(50.5)	AD
Diyabetik Ayak %	12(%6.3)	20(%9.5)	AD

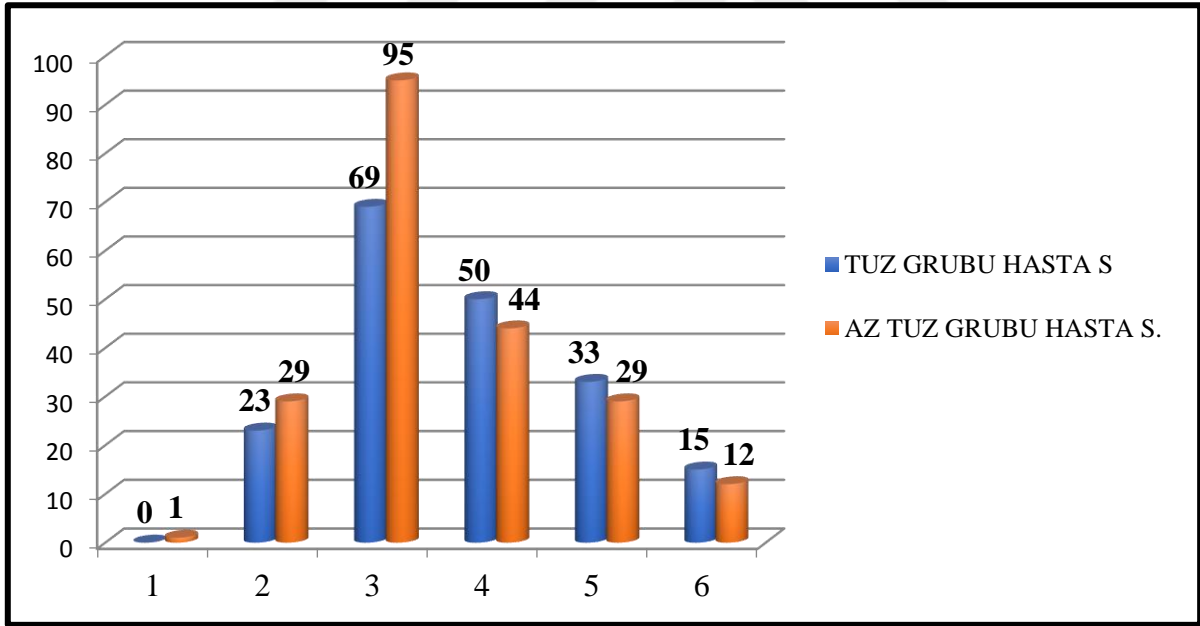
Gruplar arasında Hba₁C, Açlık glukozu, spot idrar Na, günlük NaCl, spot idrar K ACR ve diyabetik retinopati açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Tuz gruplarının cinsiyetlere göre dağılımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p:0.94).



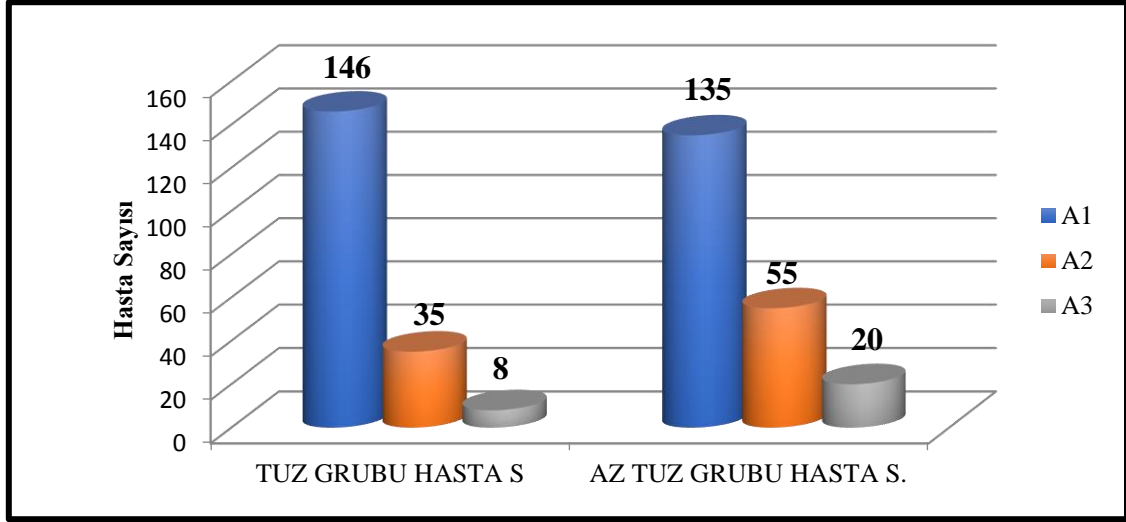
Şekil 5: Tuz atılım karakteristiğine göre cinsiyet dağılımı

Hastaların tuz grupları ile BKİ kategorileri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu (p:0.326).



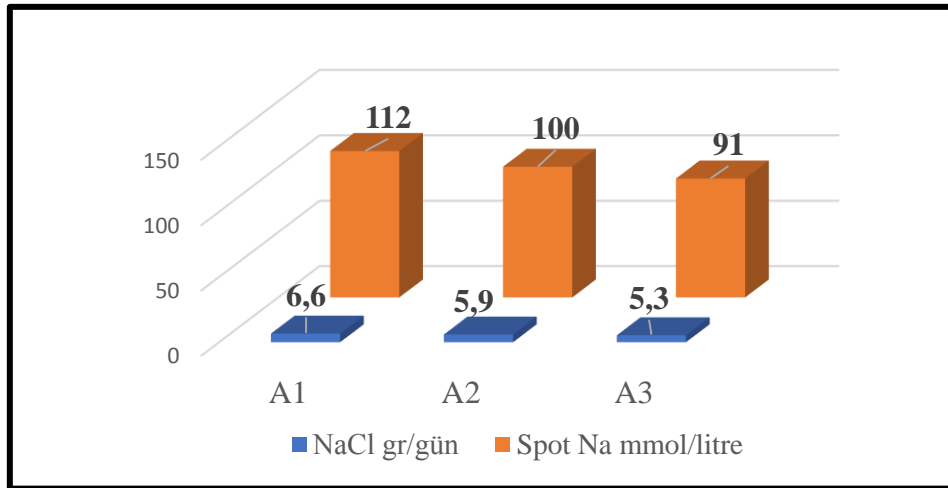
Şekil 6: BKİ sınıflarına (1'den 6'ya kadar) göre tuz atılım özellikleri

TUZ grubundaki hastaların albüminüri düzeyleri %77 A1, %19 A2, %4 A3 iken AZ TUZ grubunda bu oranlar %64, %26 ve %9,5 idi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0.01). İki grup arasında A1 ve A2 seviyesinde albüminüri açısından fark yokken, makroalbüminüri (A3) hasta sayısı AZ TUZ grubunda daha fazlaydı (Şekil 7).



Şekil 7: ACR gruplarına göre tuz alımı

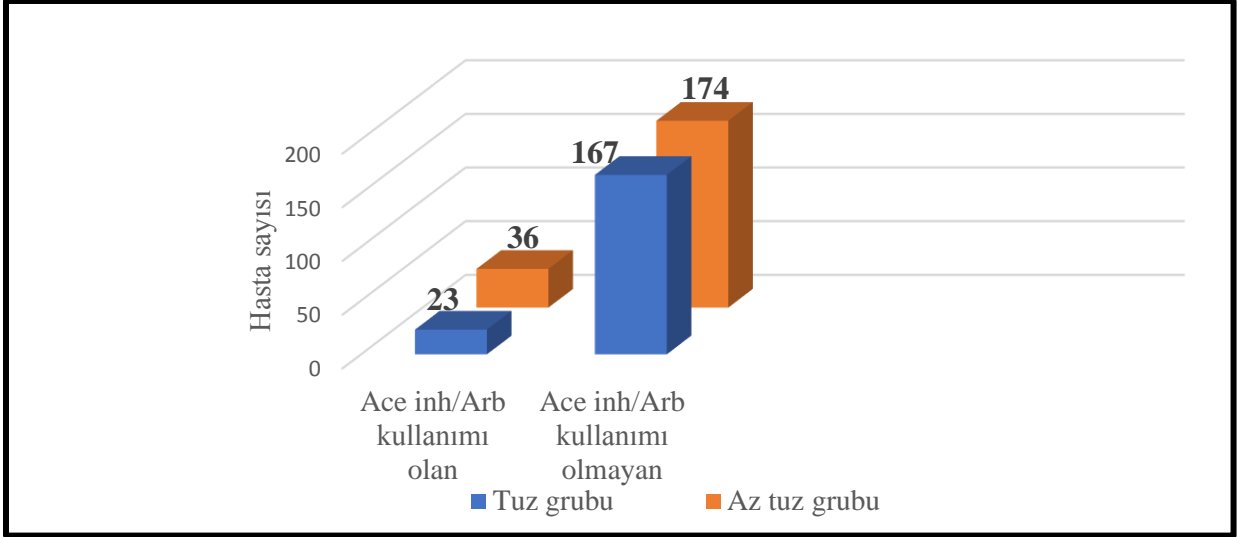
Normoalbüminüri grupta sodyum atılımı (p=0.027) ve günlük tuz tüketimi (p=0.021) en fazla iken makroalbüminüri grupta en düşüktü (Şekil 8).



Şekil 8: ACR gruplarına göre spot Na ve NaCl alımı

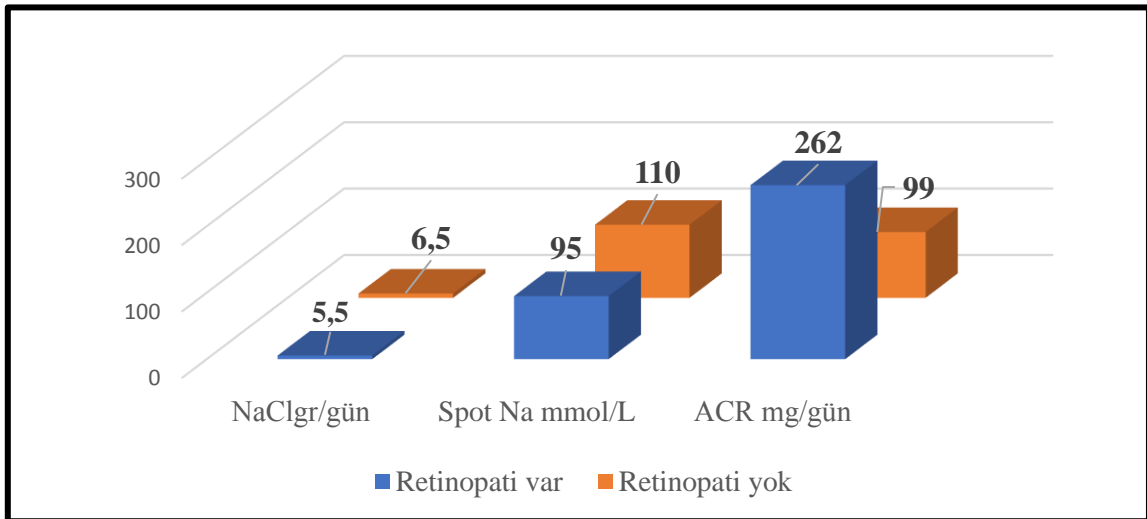
Öte yandan ACR'nin hem idrar sodyumu (r=-0.033, p=0.513) hem de günlük NaCl tüketim miktarı (r=-0.034, p=0.492) için öngörü değeri olup olmadığını belirlemek için elde edilen veriler, korelasyon analizine tabii tutuldu. Yapılan analizle aralarında negatif yönde bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık gösterilemedi.

Yüksek tuz tüketimi yapan grupla ve az tuz tüketimi yapan gruplar arasında ACE inhibitörü veya ARB ilaçlarının kullanımları açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştı (p:0.156) (Şekil 9).



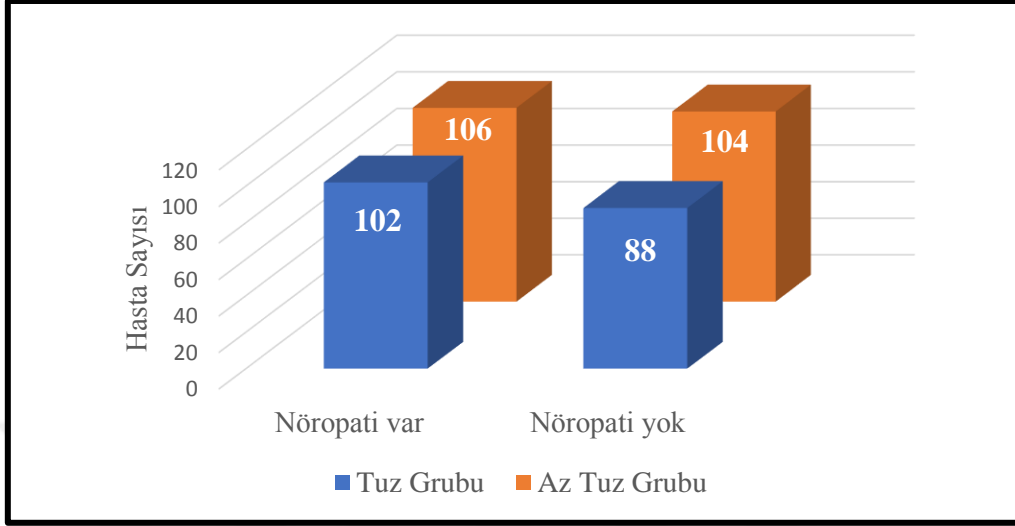
Şekil 9: Tuz atılım gruplarının ACE-i veya ARB kullanımlarına göre dağılımı

Retinopati olan ve olmayan hastalar, tuz atımı ve tuz tüketimi ile albuminüri açısından karşılaştırıldığında retinopatisi olanların ortalama ACR düzeyleri daha yüksek iken (p:0.000), tuz atımı ve tuz tüketimi daha düşüktü (p:0.014, p:0.044) (Şekil 10).



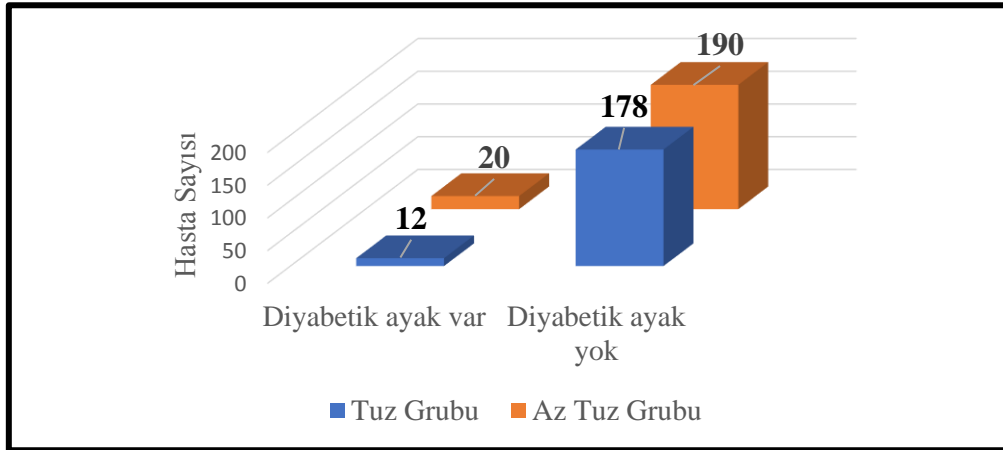
Şekil 10: Hastaların retinopati durumlarına göre sodyum alım ve atım miktarları ile albuminüri seviyelerinin karşılaştırması

Yüksek tuz atılımı yapan 102 hastada (%53.7) diyabetik nöropati görülürken, az tuz atılımı yapan 106 hastada (%50.5) diyabetik nöropati tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.521) (Şekil 11).



Şekil 11: Diyabetik nöropatisi olan ya da olmayan hastaların tuz atılım kategorilerine göre dağılımı

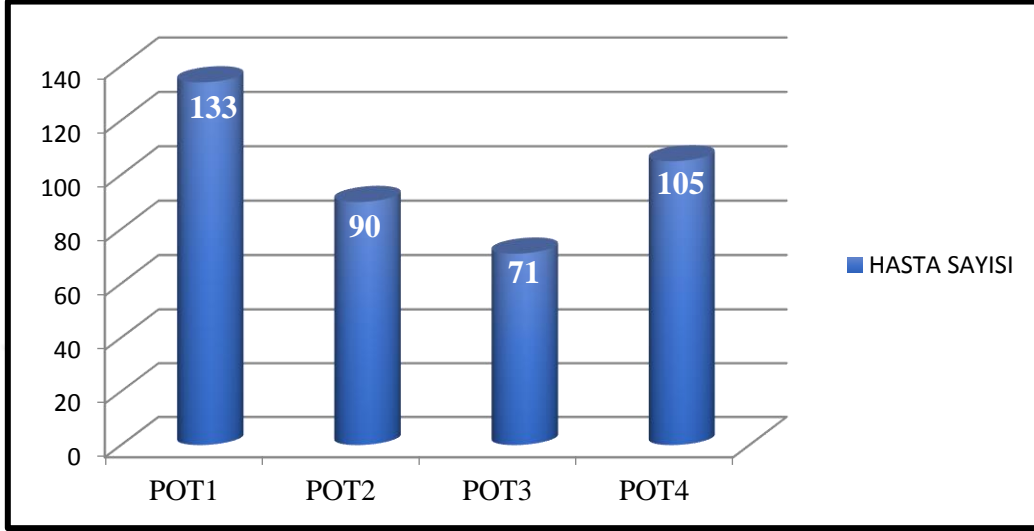
Az tuz grubundaki 20 hastada (%9.5) ve tuz grubundaki 12 hastada (%6.3) diyabetik ayak tespit edilmiş olup bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p:0.238) (şekil 12).



Şekil 12: Tuz gruplarına göre diyabetik ayak dağılımı

II. POTASYUM GRUPLARINA GÖRE DEĞERLENDİRME

Potasyum atılım grupları; 50 mmol/l nin altında olanlar (POT1), 50-69 mmol/l arasında (POT2), 70-89 mmol /l (POT3) ve ≥ 90 mmol/l (POT4) olarak 4 gruba ayrıldı ve bu grupların dağılımı arasında istatistiksel açıdan fark tespit edildi (p:0.000) (Şekil 13).



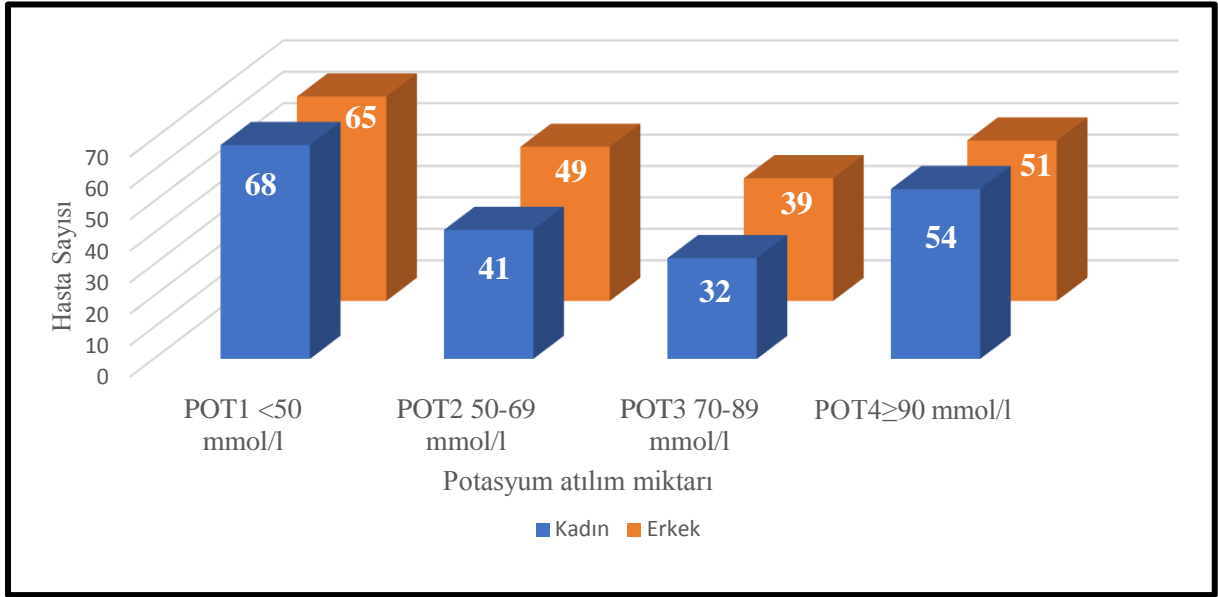
Şekil 13: Potasyum atılım gruplarına göre hasta dağılımı

Tablo 11. Potasyum gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	POT1 (n:134)	POT2 (n:90)	POT3 (n:71)	POT4 (n:106)	P
Ortalama yaş (Yıl)	53±11	52±11	50±14	51±11,6	AD
Kadın/Erkek (%)	51,1	45,6	45,1	51,4	AD
BKİ (kg/m ²)	31,6±6	31,4±6	32±6	28±6	AD
HbA₁C (%)	9±2,6	8±2,4	8±1,9	8±2,4	0.001
Açlık Glukoz (mg/dl)	213±96	184±81	163±62	157±62	0.000
Serum Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.4	0.8±0.2	0.8±0.2	0.8±0.3	AD
Total Kolesterol (mg/dl)	197±42	199±47	197±40	199±44	AD
Trigliserit (mg/dl)	179±110	188±136	188±161	169±131	AD
LDL Kolesterol (mg/dl)	110±37	112±40	108±36	114±38	AD
Spot İdrar Na (mmol/l)	85±45	121±49	126±50	113±46	0.000
Günlük NaCl	5±2,7	7±2,9	7,6±3	6,6±2,7	0.000
Spot İdrar K (mmo/l)	34±11	59±6	79±10	118±21	0.000
ACR (mg/gün)	216±715	108±290	91±400	30±72	0.007
Retinopati (%)	18,8	20	9,9	1	0.000
Nöropati (%)	51,9	55,6	53,5	47,6	AD
Diyabetik Ayak %	12	10	4,2	3,8	0.009

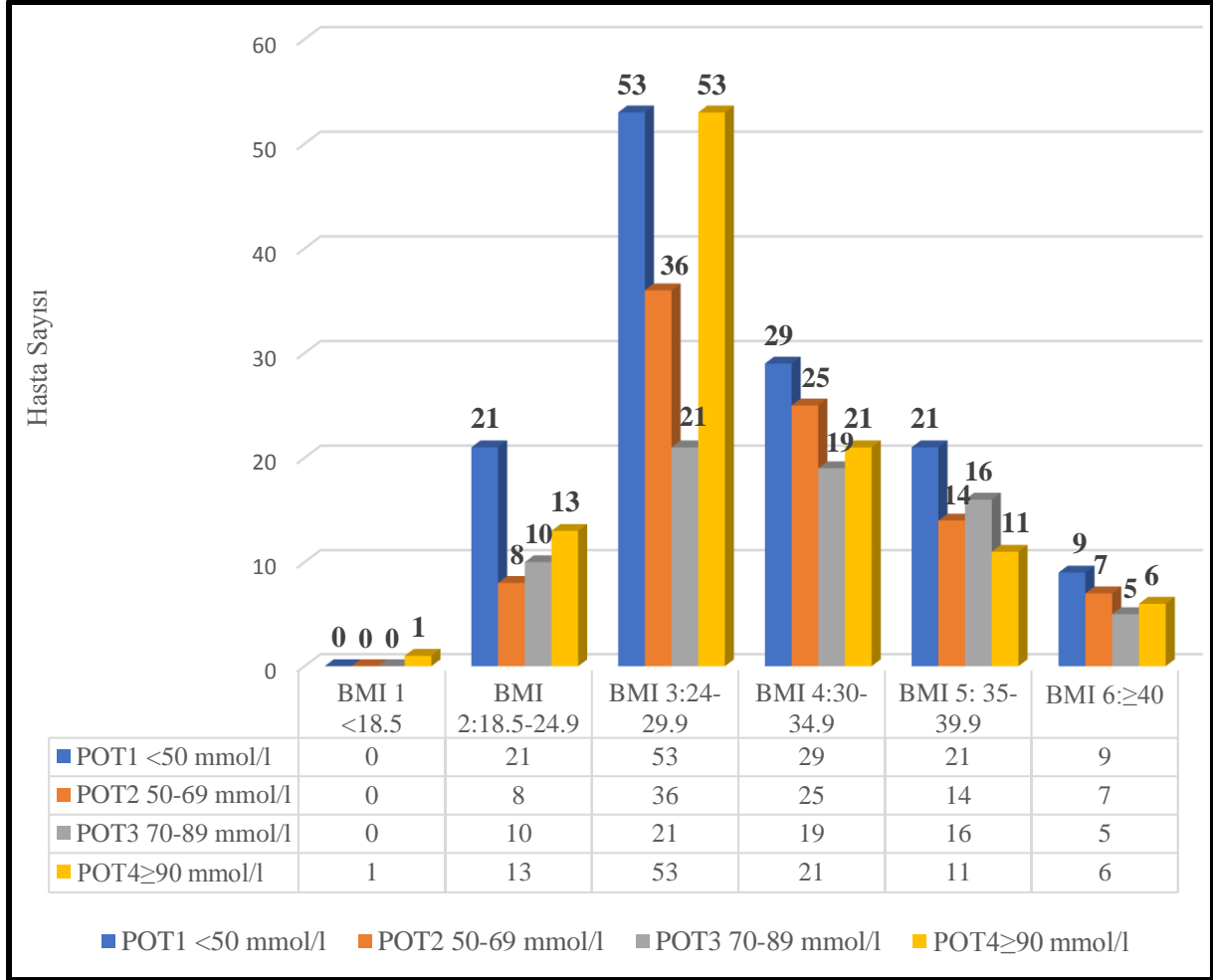
Potasyum grupları arasında yaş, cinsiyet, BKİ, lipid profili ve diyabetik nöropati açısından fark görülmedi. BKİ ile potasyum atılım grupları arasında negatif yönde bir ilişki izlenmesine rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı (r:-0.037 p:0.463) (Tablo 11).

Potasyum atılım gruplarının cinsiyete göre istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı fark bulunmadı (p:0.717) (Şekil 14).



Şekil 14: Potasyum atılım gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

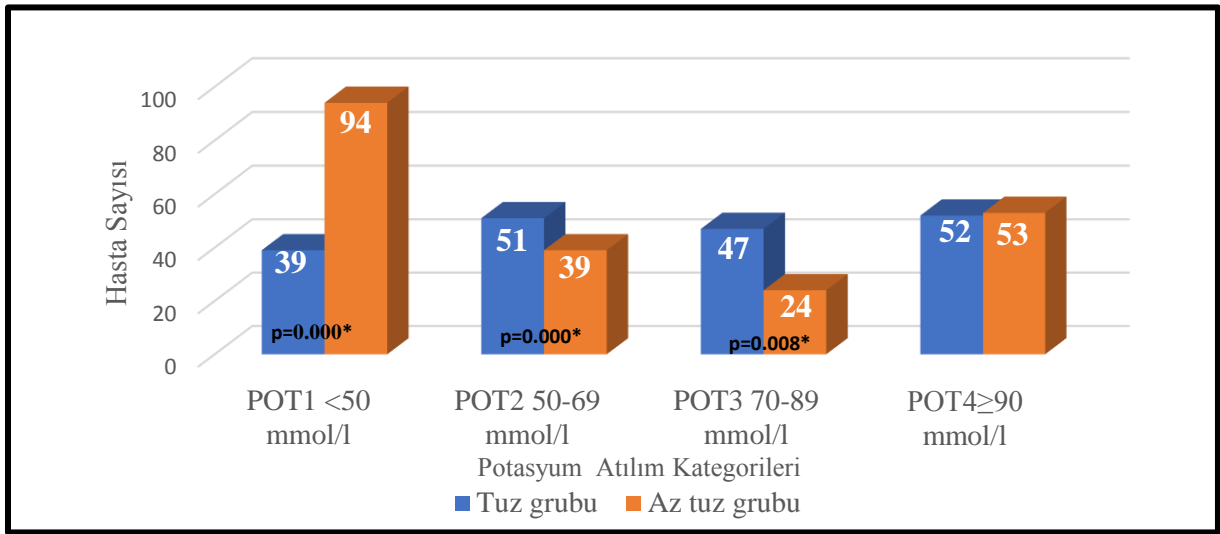
Potasyum atılım gruplarının BKİ kategorilerine göre istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı fark saptanmadı (p:0.415) (şekil 15).



Şekil 15: Potasyum atılım gruplarının BKİ sınıflarına göre dağılımı

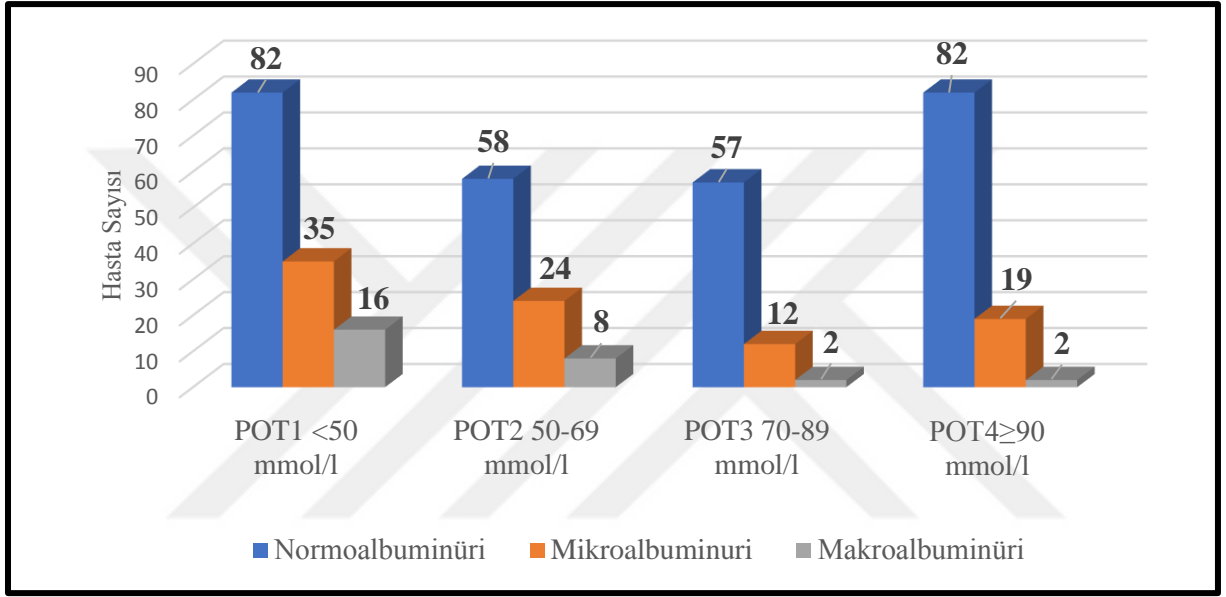
POT1 hasta grubunu oluşturan 133 hastadan 39'u (%29.3) tuz grubundaki hastalardan, POT2 hasta grubunu oluşturan 90 hastadan 51'i (%56.7) tuz grubundaki hastalardan, POT3 hasta grubunu oluşturan 71 hastadan 47'si (%66.2) tuz grubundaki hastalardan ve POT4 hasta grubunu oluşturan 105 hastanın 52'si (%49.5) yine tuz grubundaki hastalardan oluşmaktaydı. Bu 4 grubun tuz atılım kategorilerine göre istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı fark saptanmıştır (p:0.000) (Şekil 16).

Genel olarak bakıldığında da potasyum atılımı ile tuz atılımı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (r:-0.176 p:0.000),

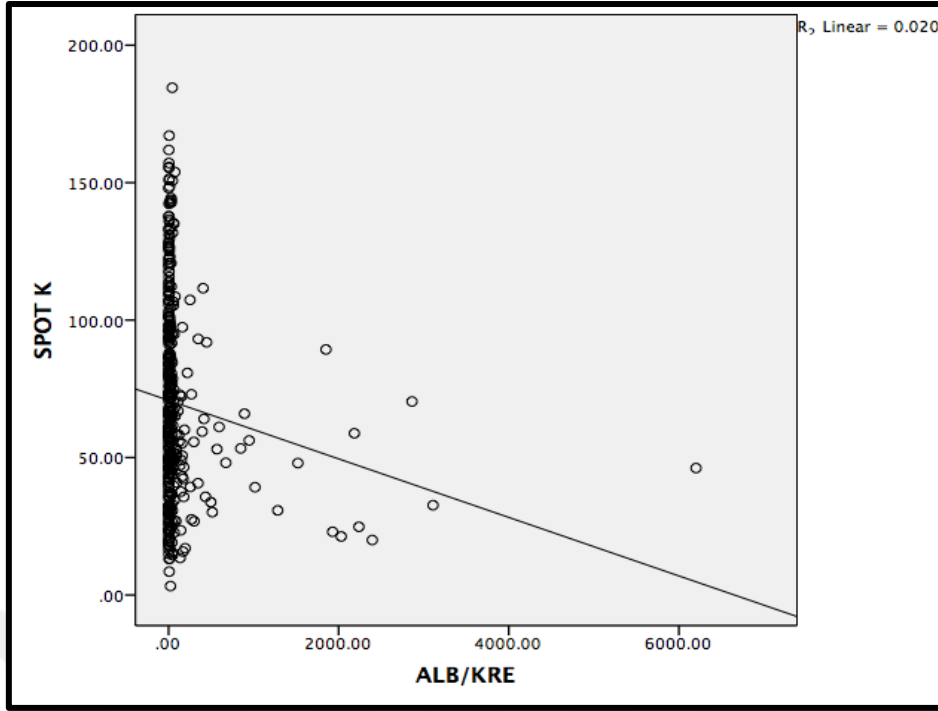


Şekil 16: Potasyum atılım kategorilerinin tuz atılım gruplarına göre dağılımı (* p anlamlılık değerleri POT1 göre POT2 ve POT3 ün hasta dağılımlarının karşılaştırılmasıdır)

POT1'deki 133 hastadan 82'si (%61.7) A1, 35'i (%26.3) ve A2 ve 16'sı (%12.0) ise A3 grubundaydı. POT2'yi oluşturan 90 hastadan 58'i (%64.4) A1, 24 kişi (%26.7) A2 ve 8 kişi (%8.9) A3 grubundaydı. Bu hasta sayıları, POT3 grubunda sırasıyla, 57 (%80.3), 12 (%16,9) ve 2 (%2,8) iken POT4'de sırayla 82 (%79,6), 19 (%18,4) ve 2 (%1,9) olarak bulundu. Potasyum atılımı yüksek olan gruplarda makroalbuminüri görülme sıklığı potasyum atılımı düşük olan gruplara kıyasla daha düşüktü (p:0.006) (Şekil 17). Ayrıca, potasyum atılım grupları ile ACR kategorileri arasında yapılan korelasyon analizinde ise negatif yönlü ilişki görüldü (r:-0.200, p:0.000) (Şekil 18).

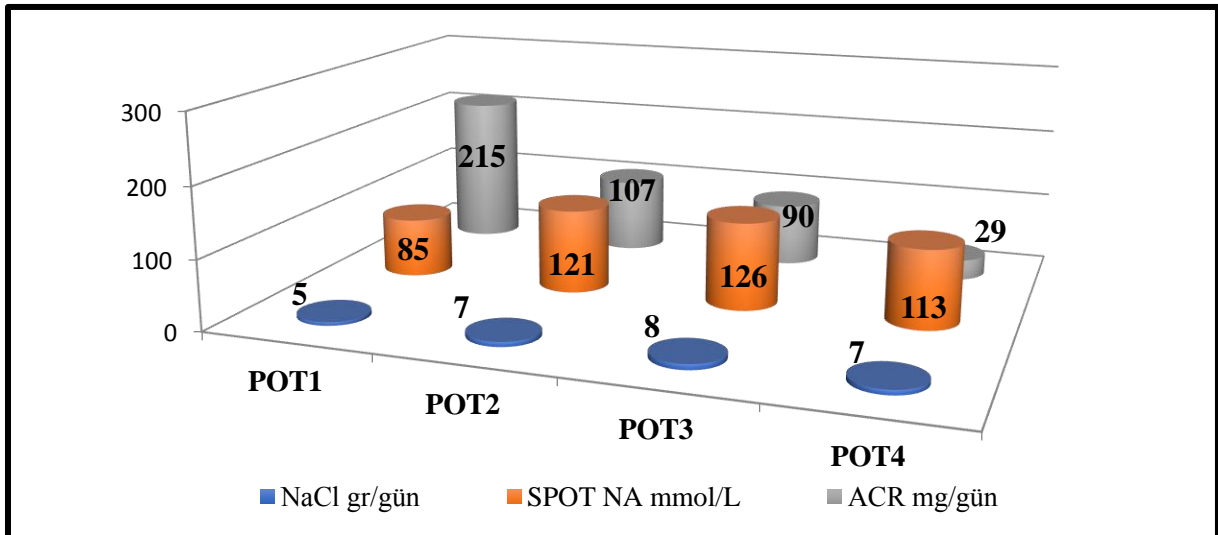


Şekil 17: Potasyum atılım gruplarının ACR gruplarına göre sınıflandırılması



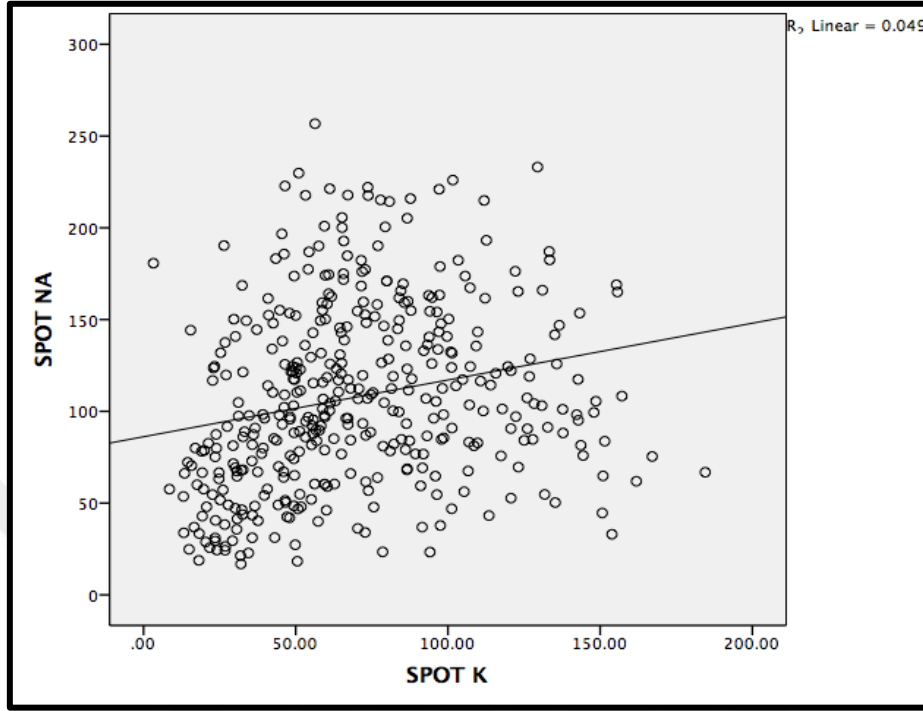
Şekil 18: Potasyum atılımı ile ACR ilişkisi

Yüksek potasyum atılım grubunda albuminüri değerleri, düşük potasyum grubuna göre daha düşüktü; ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.114$). Düşük potasyum gruplarında ise daha düşük spot Na değerleri ve yüksek potasyum grubunda ise daha yüksek spot Na değerleri bulunmasına karşın istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı ($p:0.31$) (Şekil 19).



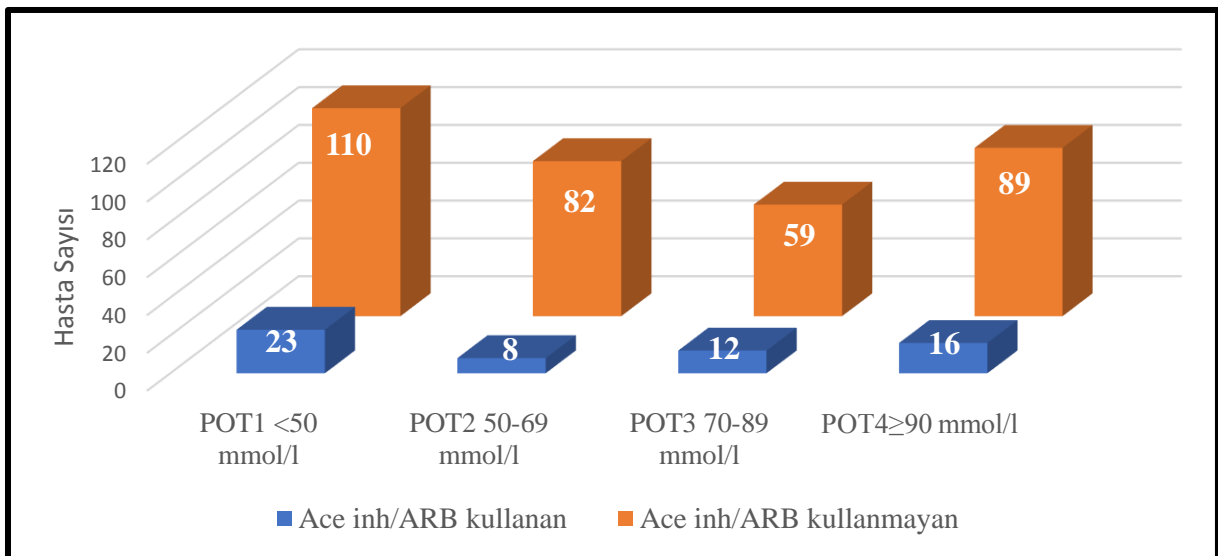
Şekil 19: Hastaların potasyum atılım gruplarına göre ACR, spot Na ve NaCl dağılımı

Tüm hastalar beraber ele alındığında ise spot idrar sodyumunu ile spot idrar potasyumu arasında zayıf ancak anlamlı ilişki görüldü ($r:0.221$, $p= 0.000$) (Şekil 20).



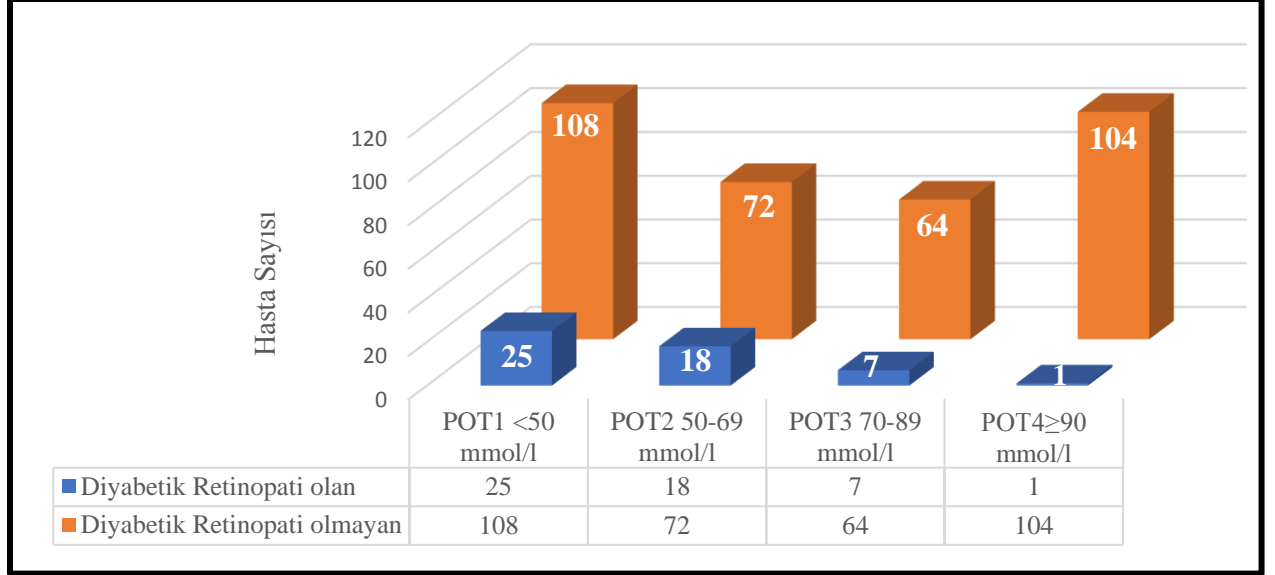
Şekil 20: İdrar sodyum ve potasyum arasındaki ilişki

Potasyum atılım gruplarıyla ARB ve ACE inhibitörü ilaç kullanımının analizi yapıldığında, çalışmamızda renin anjiotensin aldosteron blokörü ilaç kullanımının potasyum atılım düzeyine etkisi olmadığı görüldü ($p:0.332$) (Şekil 21).



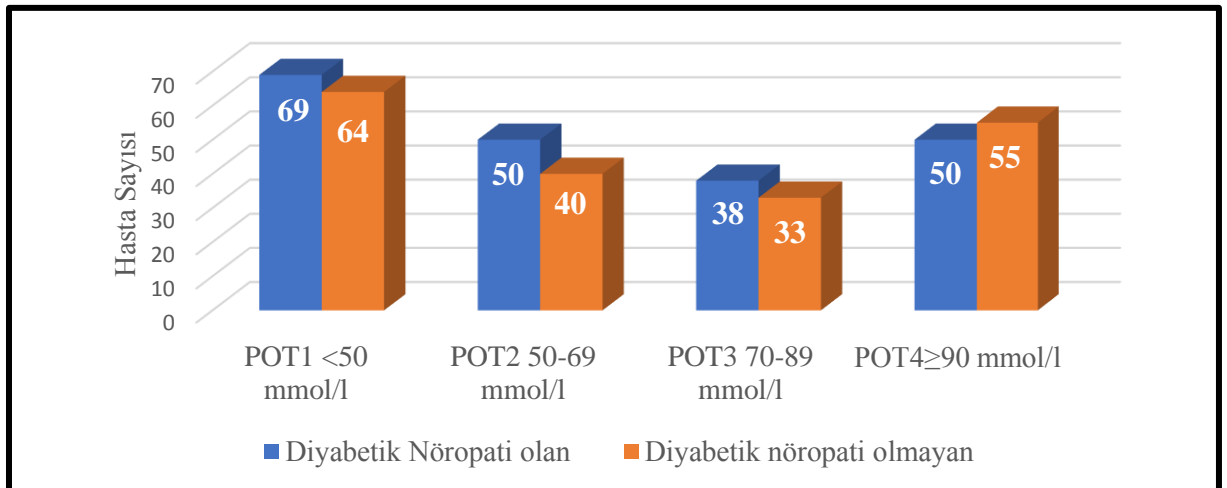
Şekil 21: Potasyum atılım gruplarının Ace-i/ARB kullanım durumlarına göre sınıflandırılmaları

POT1'deki 133 hastanın 25'inde (%18.8), POT2'deki 90 hastanın 18'inde (%20), POT3'deki 71 hastadan 7'sinde (%9.9), POT4'deki 105 hastanın 1'inde (%1) retinopati mevcuttu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı (p:0.000) (Şekil 22).



Şekil 22: Potasyum atılımına göre retinopati varlığının dağılımı

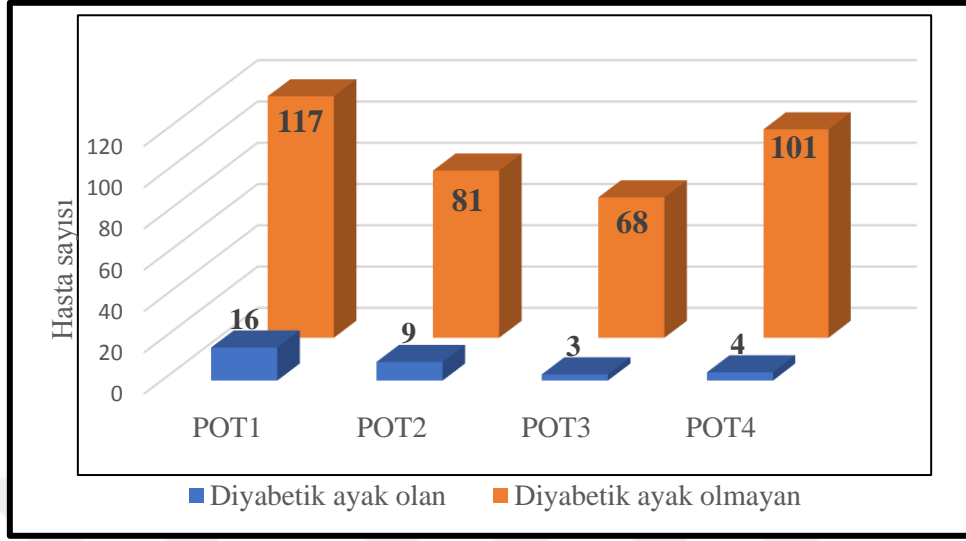
Potasyum atılım grupları arasında diyabetik nöropati görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.723) (Şekil 23).



Şekil 23: Potasyum atılım gruplarına göre nöropati görülme durumunun dağılımı

Potasyum atılım gruplarıyla diyabetik ayak varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p:0.063) (Şekil 24). Tüm gruplar birlikte ele alınarak yapılan korelasyon

analizinde potasyum alım gruplarıyla diyabetik ayak varlığı arasında pozitif yönlü bir ilişki tespit edildi ($r:0.130$ $p:0.009$).



Şekil 24: Potasyum atılım gruplarına göre diyabetik ayak görülme durumunun dağılımı

III. ALBUMİN KREATİNİN ORANINA (ACR) GÖRE DEĞERLENDİRME

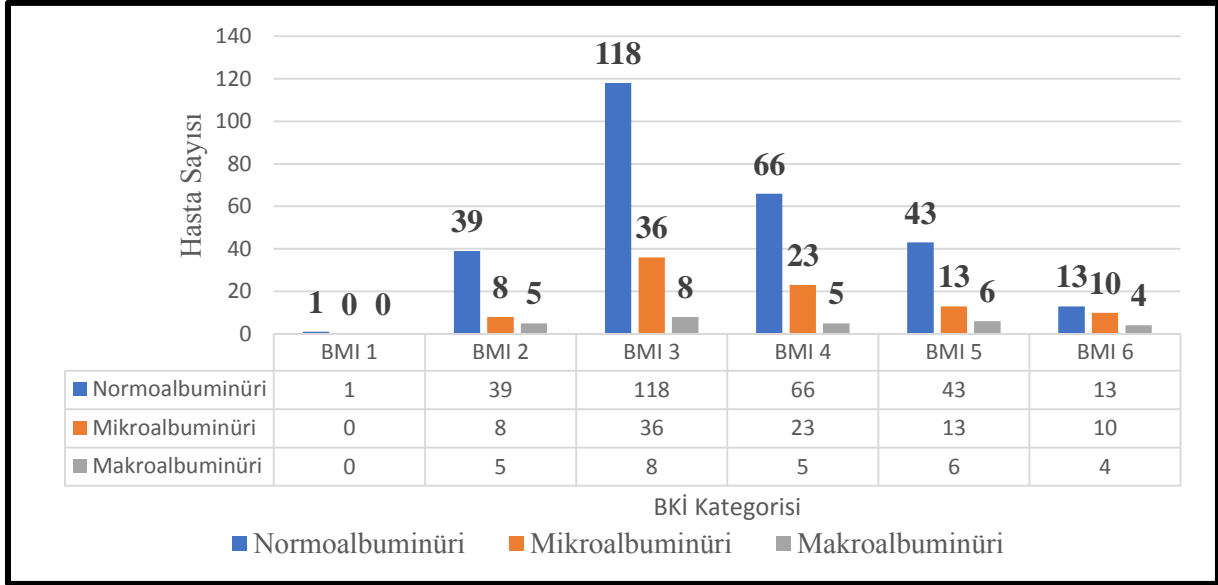
ACR'ye göre hastalara bakıldığında A1'de 280 hasta (%70.3), A2'de 90 hasta (%22.6) ve A3' de 28 (%7.03) kişi bulunmaktaydı.

Tablo 12: ACR kategorisine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	A1 (n:280)	A2 (n:90)	A3 (n:28)	P
Ortalama yaş (Yıl)	50,5±12	52,6±19	57,9±10	0.003
Kadın/Erkek (%)	49,3	48,9	42,9	AD
BKİ (kg/m²)	30±6	32±6	33±7,5	0.020
HbA₁C (%)	7.9±2	9.4±2.7	9±2.5	0.000
Serum Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.02	0.8±0.02	1.1±0.07	0.000
Trigliserit (mg/dl)	160±96	235±198	201±126	0.000
Total Kolesterol (mg/dl)	197±43	202±47	197±42	AD
LDL Kolesterol (mg/dl)	113±37	108±40	110±43	AD
Spot İdrar Na (mmol/l)	112±50	199±52	91±36	0.027
Günlük NaCl	6,6±3	5,9±3	5±2	0.021
Spot İdrar K (mmo/l)	73±36	65±36	48±21	0.001
ACR (mg/gün)	9±8	89±65	1317±1286	0.000
Retinopati (%)	8,9	17,8	35,7	0.000
Nöropati (%)	48,9	57,8	64,3	AD
Diyabetik Ayak (%)	3,9	16,7	21,4	0.000

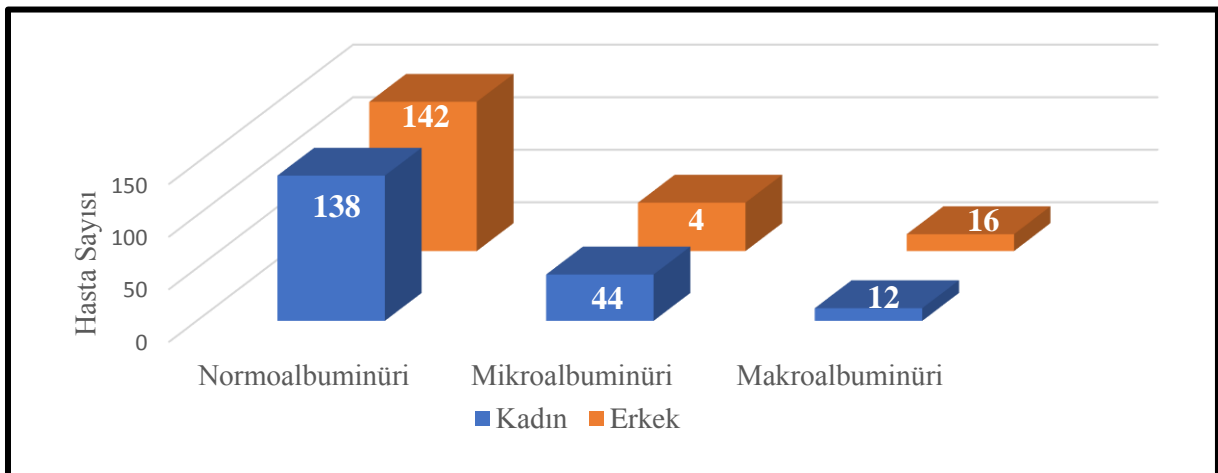
ACR grupları arasında ortalama yaş, BKİ, HbA₁C, serum kreatinin, trigliserit, spot idrar Na, günlük NaCl, spot idrar K, diyabetik retinopati ve diyabetik ayak açısından fark bulunmuştur.

Hastaların ACR grupları BKİ kategorilerine göre kıyaslandığında A3 grubundaki hastaların BKİ'lerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0.020) (Şekil 25).



Şekil 25: Hastaların ACR değerlerinin BKİ kategorilerine göre dağılımları

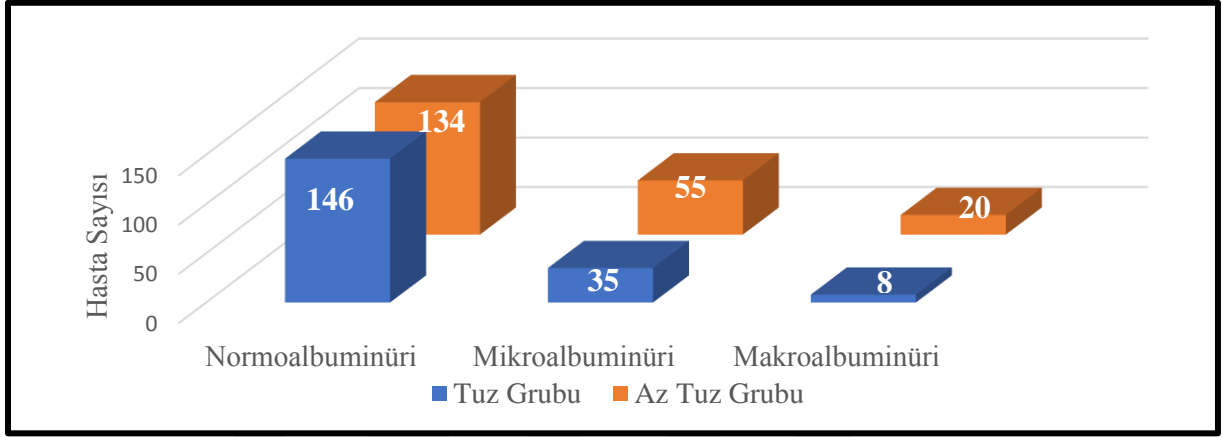
Normoalbuminüri saptanan 280 hastanın %49.3'ü kadın %50.7'si erkek, mikroalbuminüri görülen 90 hastanın %48.9'u kadın %51.1'i erkek ve makroalbuminüri görülen 28 hastanın %42.9'u kadın %57.1 erkek olmasında rağmen ACR kategorilerinin cinsiyete göre dağılımında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0.81) (Şekil 26).



Şekil 26: ACR gruplarının cinsiyete göre dağılımı

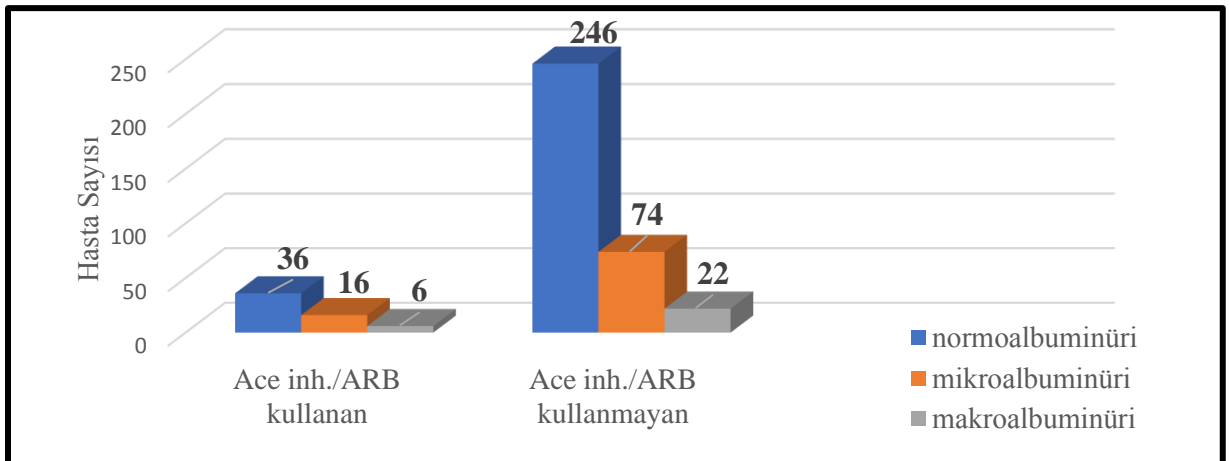
Hastaların ACR kategorileri arasında tuz atımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur (p:0.01) (Şekil 27).

Genel olarak tüm hastalar ele alındığında tuz atılım miktarı ve hesaplanan sodyum alım değerleri arasında negatif ilişkiye rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu (r:-.033 p:0.513 ve r:-0.34 p:0.492).



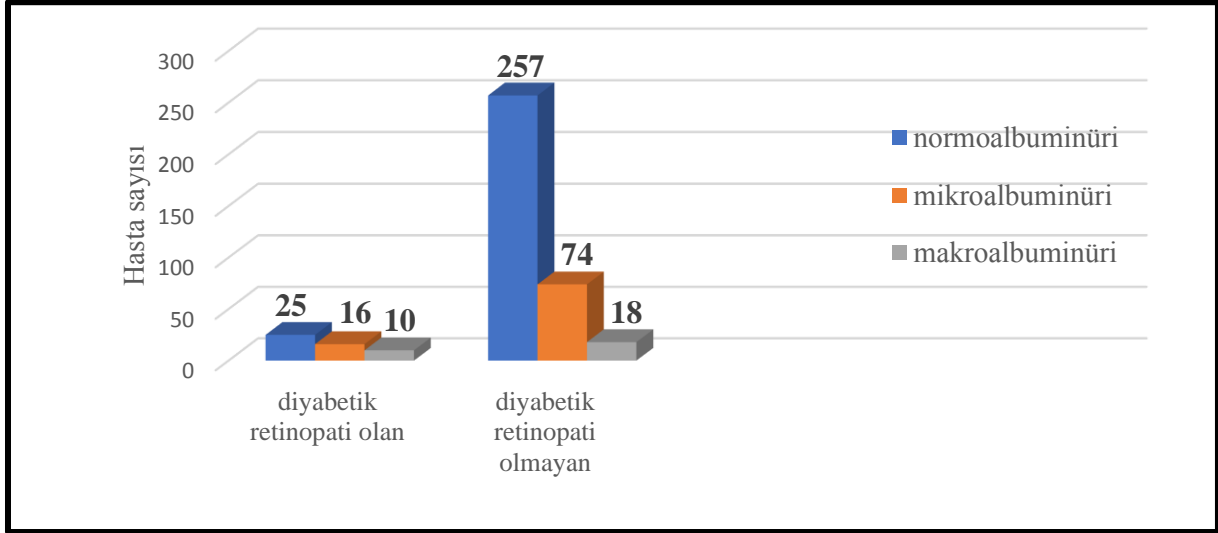
Şekil 27: Hastaların ACR gruplarının tuz gruplandırılmalarına göre dağılımı

Normoalbuminürik olan 280 hastanın 36'sı (%12.9), mikroalbuminürik olan 90 hastanın 16'sı (%17.8) ve makroalbuminürik olan 28 hastanın 6'sı (%21.4) ACE-i ve ARB kullanmasına rağmen fark anlamlı değildi (p:0.292) (Şekil 28).



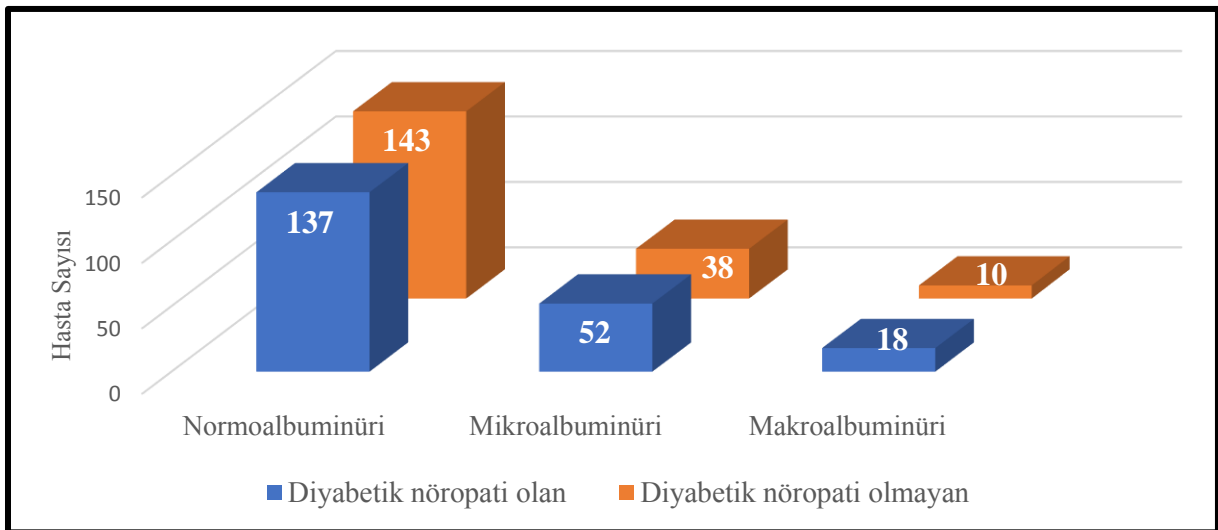
Şekil 28: ACR gruplarına göre hasta sayılarının ACE-i/ARB ilacı kullanım durumlarına göre dağılımı

ACR kategorilerine göre diyabetik retinopati görülmesi istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıydı (p:0.000). Ayrıca ACR gruplarının kendi aralarındaki farkları analiz edildiğinde; A1 ile A2 arasında istatistiksel fark yokken (p:0.067), A2 ile A3 (p:0.031) ve A1 ile A3 (p:0.000) arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark görüldü (Şekil 29).



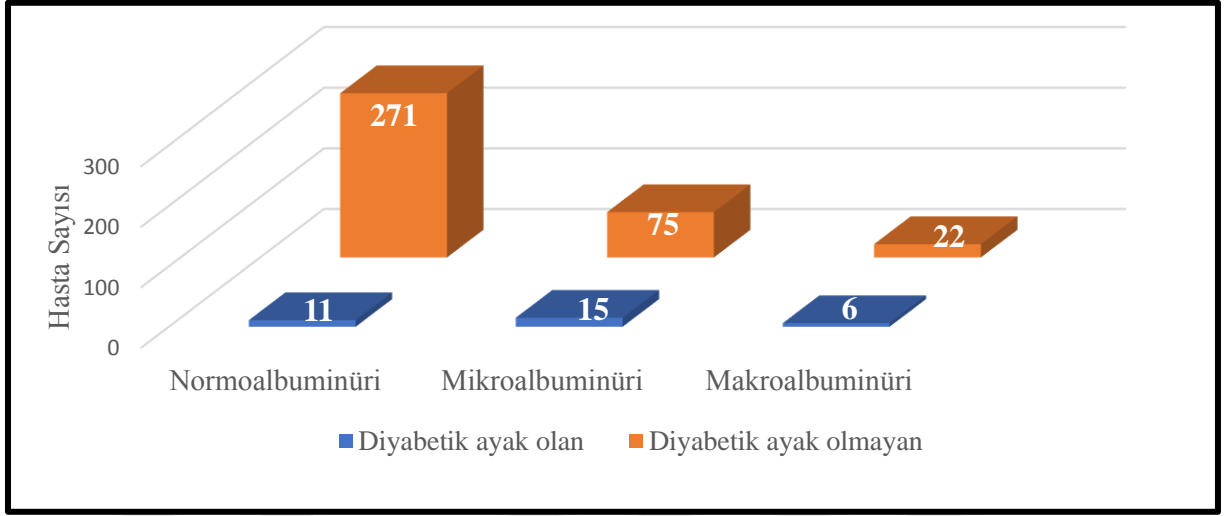
Şekil 29: ACR gruplarına göre hastaların diyabetik retinopati dağılımı

Normoalbuminürik gruptan olan hastaların %48.9’unda diyabetik nöropati mevcutken, bu oran mikroalbuminürik grupta %57.8 ve makroalbuminürik grupta ise %64.3 olup istatistiksel olarak fark anlamlı değildi (p:0.138) (şekil 30).



Şekil 30: ACR gruplarına göre hastaların diyabetik nöropati dağılımı

Hastaların ACR kategorileriyle diyabetik ayak görölme durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p:0.000) (Şekil 31).



Şekil 31: ACR gruplarına göre hastaların diyabetik ayak dağılımı

5. TARTIŞMA

Diyabet hastalığının doğal seyrinin yanı sıra; giderek artan sıklığı ve yol açtığı komplikasyonlar ile çok geniş nüfusu etkileyen bir sağlık sorunudur. Bu artış öyle bir noktaya gelmiştir ki artık bir pandemiden söz edilmektedir. Önümüzdeki 10 yılda hasta sayısında yaklaşık %50'den fazla artış beklenmektedir. Bu artışta yeme alışkanlıklarının ve sedanter yaşam biçiminin önemi büyüktür. Diyabetin ve komplikasyonlarının tedavi maliyetleri giderek önemi artan bir global halk sağlığı problemine dönüşmektedir. Komplikasyonların önlenmesi için önceden öngörülmesi gitgide değer kazanmaktadır. Bu açıdan hastaların günlük gıda alımları ile ilgili araştırmalara yönelinmektedir.

Günlük tuz alımını değerlendirmek için, araştırmacılar genellikle bir anket formu ya da 24 saat idrar sodyum atılımının doğrudan ölçümü kullanılan bir diyet anketi kullanmaktadır. Diyet anketleri hastaların anılarına dayanır ve bu nedenle objektif olarak değerlendirilmesi zordur. Ayrıca, analitik bir beslenme uzmanının analiz yapması gerekir. 24 saatlik idrar numunelerindeki sodyum atılımının doğrudan ölçümü bugüne kadarki en doğru yöntem olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte, bu yöntem idrar toplamanın zorluğu ve örnek toplanmada yüksek hata oranıyla sınırlanmaktadır (75). Amerikan İlaç Enstitüsüne göre, 24 saatlik bir idrar toplama katılımı düşük olabilir ve bazı kaçaklar olabilir veya dökülebilir, 'Güvenilir 24 saatlik idrar toplamadan başka bir sodyum alıcının bir markırının geliştirilmesi için araştırma yapılması gerekir, ekonomik ve popülasyon araştırmalarında kolay uygulanabilir' şeklinde görüş bildirilmiştir.(76) Literatüre bakıldığında; sodyum ve potasyumun sirkadiyen değişimi nedeniyle, spot idrar biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi için genellikle geç sabah idrar örnekleri veya erken akşam idrar örnekleri (77,78) önerilmesi üzerine biz de hastalarımızdan sabah spot idrar örneklerini tercih ettik.

Çalışmamızda, az tuz tüketen grupta daha fazla diyabetik nefropati tespit ettik. Bu grup aynı zamanda daha yaşlı, daha yüksek açlık plazma glukozu ve daha yüksek HbA1c değerlerine sahipti ve daha az potasyum tüketmekteydi. Muhtemelen tedavi uyumu ve beslenme alışkanlıklarının kötü olması bu sonucu ortaya koymuş olabilir. Ayrıca düşük tuz alımı, sempatik sinir sisteminin yanı sıra renin anjiyotensin aldosteron sistemini uyarabilir ve özellikle proteinüri olanları aktive edebilir, bu durum da böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olabilir (79). Yine başka bir yayında proteinüri düzeyleri yüksek olan hastalar, hipotalbüminemi riski altındadır; ekstraselüler sıvının vasküler bölgeden interstisyel bölmeye yeniden dağıtılması ve daha düşük tuz alımı ortamında, azalmış böbrek perfüzyonu ve

muhtemelen akut böbrek hasarı (AKI) atakları için risk oluşabilir, AKI artık böbrek hastalığının ilerlemesi için bir risk faktörü olarak tanınmaktadır (80).

Çalışmamızda hastaların kullandığı RAS bloker tedavisinin, tuz atılımını etkilemediği bulunmuştur. Çalışmamızda bu ilaçları kullanan sayısının görece az olmasının yanısıra sodyum üzerine etkilerinin maksimum dozlarında görüldüğü bilindiğinden, hastaların hepsinde maksimum dozda ilaç kullanımı olmamasının bu verinin nedeni olduğunu düşünüyoruz. Elde ettiğimiz bulgular Nagata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (81).

Çalışmamızda yüksek tuz tüketimi olanlarda daha az diyabetik retinopati gördük. Az tuz tüketenler ise kötü kontrollü diyabetik değerlere sahipti ve retinopati daha sıkı. Burada tuz tüketiminden daha ziyade diyabetin kontrol edilmemiş olması buna sebep olmuş olabilir. Benzer şekilde, Engelen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada retinopatiyle tuz alımı arasında ilişki ortaya bulunamıştır (82).

Çalışmamızda tuz kullanımının düzeylerinin diyabetik nöropati ve diyabetik ayak oluşumunda fark yaratmadığını tespit ettik. İngilizce yazılmış ve Medline, Pubmed, Embase'de taranmış araştırmalarda, tuz tüketimi ile diyabetik nöropati ve diyabetik ayak ilişkisini araştıran çalışmalara rastlanamamıştır.

Çalışmamızda yüksek potasyum tüketimi olanlarda daha iyi HbA1c, açlık plazma glukozu değerleri tespit edilmiş. Bu hastaların daha aynı zamanda az sodyum tüketimi yaptığı bulunmuştur.

Birlikte ele alınan bu sonuçlar yüksek potasyum alımının diyabetik komplikasyonları azalttığını ve kardiyovasküler hastalık insidansına klinik olarak faydalı bir önlem olabileceği düşündürmektedir.

Çalışmamızda en önemli bulgulardan biri yüksek potasyum tüketen gruplarda diyabetik nefropati görülmesi diğer gruplara kıyasla çok daha az tespit edilmiştir. Nefropatide korunmada potasyumun etkili olabileceği düşünülmektedir. Potasyumun böbrek fonksiyonu üzerine çeşitli koruyucu etkileri bildirilmiştir. Hayvan modellerinde artmış serum potasyum seviyeleri azalmış vasküler rezistansa neden olurken (83), gıdaya potasyum takviyesi böbrek inflamasyonunu azaltabilir (84). Yüksek üriner potasyum atılımı, genellikle taze sebze ve meyveler gibi yüksek miktarda potasyum bakımından zengin gıda ürünlerini tüketirken görülür. Bu gıdaların antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir (85-87).

Buna ek olarak, yüksek bir potasyum alımının endotel bağımlı nitrik oksit üretimini arttırdığı ve tuzla oluşturulan TGF- β üretimini azalttığı bildirilmiştir (88). Bu yüksek potasyum alımı etkileri, böbrek ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemeye neden olabilen ateroskleroza karşı vasküler korumayı teşvik edebilir.

Çalışmamızdaki önemli bulgulardan birisi de yüksek potasyumlu diyeti olan hastalarda diyabetik retinopati prevalansının diğer gruplara kıyasla çok az görülmesidir. Literatürdeki diğer çalışmada Nagata ve arkadaşları potasyum tüketim grupları arasında fark bulmuşlardır (80). Bizim çalışmamızdaki bu farklılığın sebebi Nagata ve arkadaşlarının (80) çalışmasında gruplar arası HbA1c düzeyleri arasında da fark bulunmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda potasyum tüketim miktarları diyabetik nöropati arasında bir ilişki tespit edemedik. Tuz tüketiminde olduğu gibi diyabetik nöropati ile potasyum ilişkisini araştıran yayınlanmış çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızdaki önemli bulgulardan birisi de diyabetik ayak ile potasyum tüketimi arasındaki ilişkidir. Yüksek tüketim ile diyabetik ayak bulgularının daha az görüldüğü tespit edilmiştir. Bu farklılığa sebep olarak az potasyum tüketen hastaların da yine aynı zamanda kötü kontrollü diyabetik durumda olduklarından komplikasyonların da bu grupta olmasının doğal olduğunu düşünmekteyiz. Literatür tarandığı zaman diyabetik ayak ile potasyum ilişkisini araştıran çalışmalara rastlanamamıştır.

Çalışmamızda makroalbuminürik grubun yaş ortalaması en yüksekti, bu grup serum kreatininin değeri en yüksekti, aynı zamanda kötü kontrollü diyabetikti, en az potasyum tüketen ve en çok sodyum tüketen gruptu.

Makroalbuminürik grupta daha fazla diyabetik retinopati mevcuttu. Bu durum tedavi uyumsuzluğu sonucu kötü kontrollü diyabetik olmak, diyet alışkanlıkları ve yaşlılıkla açıklanabilir. Lee ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetik retinopati görülmesi ile diyabetik nefropati görülmesi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (89). Sun ve ark.'nın çalışmasında ise diyabetik retinopati olan grupta albümin/kreatinin oranı (ACR) kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmaya göre ACR diyabetik retinopati açısından önemli bir klinik belirteç olarak değerlendirilmiştir (90).

Çalışmamızda diyabetik nefropatinin diyabetik nöropati görülmesi üzerine etkisini olmadığını saptadık. Bu durum hasta sayımızın yeterli olmamasından kaynaklı olabilir. Pek ve

ark. yaptıkları çalışmada, 3 yıllık takip süresince 48 hastada diyabetik periferik nöropati gelişmiş olup bu hastalar diğer hastalara göre daha kötü ACR değerlerine sahip olduğunu bulmuşlardır (91).

Çalışmamızda diyabetik ayak daha fazla görülen grup makroalbuminürik gruptu bu bulgu literatür ile uyumluydu. Bu sonuçta çeşitli tedavi uyumu, ayak bakımı yaşam şartı değişikliklere uyum, günlük sodyum ve potasyum tüketim miktarları etkili olmuş olabilir. Wang ve ark yaptıkları çalışmada, ACR ile diyabetik ayak görülmesi arasında yaptığı istatistiksel analizde anlamlı fark bulunmuştur (92). Wolf ve ark çalışmasında böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile diyabetik ayak sendromu arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Veriler diyabetik ayak sendromlu diyabetiklerin daha yüksek bir amputasyon insidansına sahip olduğunu göstermektedir (93).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. kesitsel bir çalışma olması, tek bir kez örnek alınması, hasta sayısının diğer çalışmalara göre az olması çalışmamızı kısıtlamaktadır. Öte yandan çalışmamız diyabetik ayak ve diyabetik nöropatinin günlük sodyum ve potasyum alım miktarları açısından incelendiği az sayıda çalışmadan birisidir. Çalışmanın güçlü yanları hastaların spot idrar örneğinin bir çok merkezde yapılabilir olması , topluma uygulanabilir olması ve elde edilen sonuçların ilerde dizayn edilebilecek randomize kontrollü çalışmalara yol gösterebilecek veriler içermesidir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak tuz tüketimi ile kan şekeri regülasyonu, açlık kan şekeri arasında beklendiğinin tersi yönünde ilişki olduğu görüldü. Daha az tuz tüketenlerde HbA₁C ve açlık kan şekeri ile idrarda ACR'ı daha yüksek saptandı. Az potasyum tüketenlerin sodyum tüketimi de az olmakla beraber bu hastalarda albüminürinin daha fazla olduğu, retinopati ve diyabetik ayak sıklığının artmış olduğu; potasyum tüketimi ile BKİ arasında ilişki kurulamazken, düşük potasyum alımı olanlarda HbA₁C'nin ve açlık kan şekerinin daha yüksek olduğu saptandı. Makroalbüminürlü hastaların diğerlerine göre daha yaşlı olduğu, BKİ daha fazla olduğu, kan şekeri regülasyonun daha kötü olduğu, serum kreatinin değerinin daha yüksek bulunduğu, sodyum ve potasyum alımlarının daha düşük olduğu, retinopati ve diyabetik ayak komplikasyonlarının daha fazla olduğu bulundu.

7.KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition. 2013; p.32-34.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25: s1551-1556.
3. De Mattia G, Laurenti O, Fava D. Diabetic endothelial dysfunction: Effect of free radical scavenging in Type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications. 2003;17(2 Suppl):30-5.
4. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004;43: p.1–290.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2: p.337–414.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem kılavuzu-2017 s.15.
7. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006. Diabetes Care. 2009;32(2), 287.
8. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 12. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes. 1995;44: p.1249–1258.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insülin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329: p.977–986.
10. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition. 2013; p32-34.
11. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2003;19: p.3-7.
12. IDF Diabetes Atlas 2015, 7th edition. International Diabetes Federation, Brussels, 2015. Available from: www.diabetesatlas.org.

13. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004; 27 (5): 1047- 1053.
14. IDF Diabetes Atlas 2017, 8th edition Available from: www.diabetesatlas.org.
15. Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR, Melmed S. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition. Elsevier India, 2007; 1371- 1435.
16. David G. Gardner D, Dolores R. Greenspan' s basic & clinical endocrinolog, 9th edt. New York: McGraw- Hill Medical, 2011; Chapter 17.
17. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem kılavuzu-2017.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37: 81-90.
19. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
20. Sherwin, S.R. Diabetes Mellitus. In *Cecil Textbook of Medicine*. 22 Baskı. 2004.
21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346 (6): 393.
22. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger A, Bluher M, Stumvoll M et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clinical Science*. 2008; 115: 13-23.
23. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem Klavuzu-2011*, 5. Baskı, Ankara, Miki Matbaacılık; 2011: s.1-20.
24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017 s.29.
25. Koloğlu, S. Diabetes Mellitus. *Temel ve Klinik Endokrinoloji*. Ankara: Medical Network & Nobel 1996, s.368-385.
26. Foster, D.W. Diabetes Mellitus. In: *Harrison's Principle of Internal Medicine*. USA: McGraw-Hill Companies bs., 1998;14(2): 2060-2080.
27. Yenigün, M. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus kitabında*. 2 baskı. Nobel Tıp Kitabevi 2001.

28. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to allcause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(10): 1066.
29. Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo, DL, Jameson JL. *Diabetes Mellitus*. (Ed. Y. Sagliker). 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004;2: s2109-2138.
30. Altuntaş, Y. Diyabetin Akut Metabolik Komplikasyonları. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 2003;1(3), 214-218.
31. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in Diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2006;35(4),725-751.
32. Williams G, John C. Pickup. *Handbook of Diabetes*, Blackwell Publishing, Oxford 2004.
33. Powers AC, Davis DN, Cryer PE. *Diabetes Mellitus, Hypoglycemia*. Harrison Principles of Internal Medicine, 19th Edition, USA 2015, 2399-2435.
34. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*, 2003;168(7), 859-866.
35. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with Diabetes. *Diabetes care* 2001;24(1), 131-153.
36. Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic, hyperosmolar nonketotic state. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th Ed. Kahn CR, Weir GC et al (eds). Lea and Febiger, Philadelphia 1994.
37. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy, MB, Barrett, EJ, Kreisberg RA, Malone J. I. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in Diabetes. *Diabetes care*, 2004;27, s 94.
38. Saraç, ZF, Savaş S. Bilinç bozukluğunun metabolik nedenlerine yaklaşım: I. Endokrin nedenler. *Ege Tıp Dergisi /Ege Journal of Medicine* 2012; 51: Suppl 1-10.
39. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 1991;87(2), s432.

40. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2002; 25(6), 1055-1059.
41. Türkseven S, Ertuna E. Glukoz Metaboliti Metilglioksalin Vasküler Gevşeme Yanıtlarına Etkisi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012, 26(2), 103 – 109.
42. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(6): 1050-1060.
43. Dursunoğlu D, Evrengül H, Kaftan A, Kılıç M, Sermez Y. Koroner ateroskleroz ve diyabet. *Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology*, 2004;17(1), p55-60.
44. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care*, 1993;16(2), 434-444.
45. Johnston MT, Kinzfohl GP. Diabetes Mellitus and heart disease. In *Diabetes and Cardiovascular Disease*, Humana Press, 2005, pp. 579-628.
46. Cleeman JI, Grundy SM, Becker D, Clark LT. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III). *Jama*, 2001;285(19), 2486-2497.
47. Işık S, Delibaşı T, Berker D, Aydın Y, Güler S. Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2009;9(3), 238-47.
48. Parikh A, Sochett EB, McCrindle BW, Dipchand A, Daneman A, Daneman D. Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 Diabetes. *The Journal of pediatrics*, 2000;137(4), 465-469.
49. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;329(14), 977-986.
50. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 Diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* 2000; 321(7258), p405-412.
51. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-related complications. *Physical therapy* 2008; 88(11), p1254-1264.

52. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 2002; 360(9349), p1903-1913.
53. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt M.I. et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and Diabetes with risk of ischemic stroke. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Diabetes Care* 1999;22(7), p1077-1083.
54. Delbin MA, Trask AJ. The diabetic vasculature: Physiological mechanisms of dysfunction and influence of aerobic exercise training in animal models. *Life sciences* 2014;102(1), 1-9.
55. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function cardiac events. *Circulation* 2005;111(3), 363-368.
56. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26(6), 631-640.
57. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2), 257-265.
58. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 2005;23(1), 7-17.
59. Bruno RM, Penno G, Daniele G, Pucci L, Lucchesi D, Stea F et al. Type 2 Diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia* 2012;55(6), 1847-1855.
60. Bruno RM, Ghiadoni L. Vascular smooth muscle function: defining the diabetic vascular phenotype. *Diabetologia* 2013;56(10), 2107-2109.
61. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:122.
62. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48.
63. Yılmaz T. İmamoğlu Ş (editör) *Diabetes Mellitus*. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-6.

64. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:520-6.
65. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study; diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors, *Arch Ophthalmol*. 1998;116, 297-303.
66. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. USA: McGraw Hill Education; 2015.
67. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal G. *İç Hastalıkları 3. Baskı*, Ankara 2012.
68. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24:250-6.
69. Estimating 24-hour Urinary Sodium Excretion From Casual Urinary Sodium Concentrations in Western Populations *Am J Epidemiol*. 2013;177 (11):1180-1192.
70. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(6):1050-1060.
71. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği obezite kılavuzu-2017.
72. KDIGO 2012 Clinical Practical guideline for the evaluation and Management of chronic Kidney Disease 2013; Supp1(3):1-163.
73. Renal function in relation to sodium intake: a quantitative review of the literature *Kidney International* 2017; 92, 67–78.
74. Kieneker LM, Bakker SJ, de Boer RA, Navis GJ, Gansevoort RT, Joosten MM. Low potassium excretion but not high sodium excretion is associated with increased risk of developing chronic kidney disease *Kidney International* 2016; 90, 888–896.
75. Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H, et al. Report of the working group for dietary salt reduction of the Japanese society of hypertension: (2) Assessment of salt intake in the management of hypertension. *Hypertens Res* 2007; 30:887-93.
76. Institute of Medicine. *Strategies to reduce sodium intake in the United States*. Washington, DC: The National Academies Press, 2010.
77. Mann SJ and Gerber LM. Estimation of 24-hour sodium excretion from spot urine samples. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12:174-80.

78. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20:7-14.
79. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA*. 1998; 279:1383–1391.
80. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012; 81:442–448.
81. Nagata T, Sobajima H, Ohashi N, Hirakawa A, Katsuno T, Yasuda Y, et al. Association between 24h Urinary Sodium and Potassium Excretion and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Decline or Death in Patients with Diabetes Mellitus and eGFR More than 30 ml/min/1.73m². *PLoS One*. 2016;11(5): e0152306.
82. Engelen L, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Higher dietary salt intake is associated with microalbuminuria, but not with retinopathy in individuals with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2014;57(11):2315-23.
83. Lin HB, Young DB, Smith MJ Jr. Stimulation of renin release by hyperkalemia in the nonfiltering kidney. *Am J Physiol* 1991;260(2 Pt 2):170-6.
84. Wang W, Soltero L, Zhang P, Huang XR, Lan HY, Adroge HJ. Renal inflammation is modulated by potassium in chronic kidney disease: possible role of Smad7. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293: F1123–30.
85. Ghanim H, Mohanty P, Pathak R, Chaudhuri A, Sia CL, Dandona P: Orange juice or fructose intake does not induce oxidative and inflammatory response. *Diabetes Care* 2007; 30:1406–1411.
86. Buscemi S, Rosafio G, Arcoleo G, Mattina A, Canino B, Montana M, et al. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1089–1095.
87. Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, Heinze G, Gao P, Kohl M, et al. ONTARGET Investigators: Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173: 1682–1692.

88. Ying WZ, Aaron K, Wang PX, Sanders PW. Potassium inhibits dietary salt-induced transforming growth factor-beta production. *Hypertension* 2009; 54,1159–1163.
89. Lee WJ, Sobrin L, Lee MJ, Kang MH; Seong M, Cho H. The Relationship Between Diabetic Retinopathy and Diabetic Nephropathy in a Population-Based Study in Korea (KNHANES V-2,3) *Investigative Ophthalmology&Visual Science* October 2014, 55, 6547-6553.
90. Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;433(4):359-61.
91. Pek S, Li N, Yeoh LY, Lim SC, Sum CF, Tavintharan S. Urine albumin/creatinine ratio is a significant predictor for incident diabetic peripheral neuropathy in patients with Type 2 Diabetes: 3-year prospective study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;120(1):56-57.
92. Wang A, Sun X, Wang W, Jiang K. A study of prognostic factors in Chinese patients with diabetic foot ulcers *Diabet Foot Ankle*. 2014; 5: 10.3402.
93. Wolf G, Müller N, Busch M, Eidner G, Kloos C, Hunger-Battefeld W, Müller UA. Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009, 24(6) 1896–1901.

8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Tolgahan SEVİMLİ

Doğum yeri ve tarihi:18.04.1984

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yapmış

İletişim adresi ve telefonu: dr.sevimli@gmail.com 05052230857

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Bakırköy Dr Sadi Konuk E.A.H. (iç hastalıkları Asistan Dr.): 20.12.2013-halen

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi: 2003-2011

Burdur Bucak Adem Tolunay Fen Lisesi:1999-2002

Burdur Anadolu Lisesi:1996-1998

Bitlis Tatvan Anadolu Lisesi:1995-1996

Turhal Kahraman Cengiz İlkokulu:1994-1995

Zile İlköğretim Okulu:1991-1994

Yeşilyurt İlköğretim Okulu:1990-1991

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi:

Digor Devlet Hastanesi (pratisyen hekim): 03.10.2011-15.11.2011

Digor Kocaköy ASM (aile hekimi):15.11.2011- 03.12.2012

Digor Devlet Hastanesi (pratisyen hekim) 03.12.2012-13.12.2012

Bakırköy Dr Sadi Konuk E.A.H. (iç hastalıkları Asistan Dr.) 20.12.2013-halen

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri



BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diabetik Hastalarda Günlük Sodyum ve Potasyum Alımının Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonlar Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/255

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul
	TELEFON	(0212) 414 74 04
	FAKS	(0212) 414 74 04
	E-POSTA	nurten.aydemir@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Süheyla Apaydın ,Ast.Dr.Tolgahan Sevimli		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ	Çalışma için kullanılacak olan Spot İdrarda Sodyum ve Potasyum Kit Bedelleri Yardımcı Araştırmacı Dr. Tolgahan Sevimli tarafından karşılanacaktır.		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>		
	Diğer ise belirtiniz Kesitsel Klinik Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülşüm Oya Hergünel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diabetik Hastalarda Günlük Sodyum ve Potasyum Alımının Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonlar Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/255

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.08.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.08.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	18.08.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	Çalışma için kullanılacak olan Spot İdrarda Sodyum ve Potasyum Kit Bedelleri Yardımcı Araştırmacı Dr. Tolgahan Sevimli tarafından karşılanacaktır.				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-10-09		Tarih: 21.08.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Selim Özdemir	Öğretim Görevlisi	Şükrü Balcı MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.