**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI VE DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Buket Dağgören Pehlivan**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İstanbul 2022**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI VE DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Buket Dağgören Pehlivan**

**Tez Danışmanları**

**Prof. Dr. Yüksel Altuntaş**

**Başasistan Uzm. Dr. M. Masum Canat**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İstanbul, 2022**

## TEŞEKKÜR

Eğitimime birçok alanda katkı sağlayan, yol gösteren, azmini, tecrübesini, mesleki vizyonunu örnek aldığım, tezimin fikir aşamasından son değerlendirme aşamasına kadar geçen süreçte her daim desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman hekimlik mesleğini en güzel yanları ile sergileyerek bizlere örnek olan ve tez çalışmam süresince bana her türlü desteği veren değerli tez danışmanım Uzm. Dr. M. Masum CANAT'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve destekleriyle yanımızda olan, bana tecrübe ve bilgilerini aktaran başta yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Uzm. Dr. Fatih Borlu ve Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL, Prof. Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Canan ALKIM, Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK, Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK, Doç. Dr. Tamer SAKACI, Doç. Dr. Elbis AHBAP, Doç. Dr. Birkan İLHAN, Doç. Dr. İlker ŞEN olmak üzere tüm hocalarıma,

Eğitimim süresince iç hastalıkları kliniği ve klinik rotasyonlarımda birlikte çalışma imkanımın olduğu, bana her konuda yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli uzmanlarım; Uzm. Dr. Ayda DAMAR, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER, Uzm. Dr. Çiğdem ERSOY, Uzm. Dr. Ekmel Burak ÖZŞENEL, Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM, Uzm. Dr. Elif GÜVEN ÇETİN, Uzm. Dr. Esra ÇİL ŞEN, Uzm. Dr. Rümeysa Selvinaz EROL, Doç. Dr. Mustafa SEVİNÇ ve tüm diğer uzmanlarıma,

4 yıllık bu çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm diğer hocalarıma, uzmanlarıma, asistan doktor arkadaşlarıma,

Bugüne kadar bana her şartta destek veren, elinden gelen çabayı sarf eden, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim aileme,

Tanıdığım ilk günden beri hayatımın her anında benim yanımda olan beraber mutlu olmayı, yaşamayı, zorlukları aşmayı daha anlamlı ve daha güzel yapan ve çalışmalarımda her zaman yanı başımda olan, hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Erhan Davut Pehlivan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Buket Dağgören Pehlivan

İstanbul, 2022

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
KISALTMALAR ..... iv
TABLO LİSTESİ ..... vi
ÖZET ..... vii
ABSTRACT ..... ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. DİYABETES MELLİTUS ..... 3
2.1.1 Tanımı ve Tarihçesi ..... 3
2.1.2 Epidemiyoloji ..... 3
2.1.3. Sınıflama ..... 4
2.1.4 Tanı Kriterleri ..... 5
2.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS ..... 6
2.2.1. Tanımı ..... 6
2.2.2. Epidemiyoloji ..... 8
2.2.3. Etiyopatogenez ..... 8
2.2.4 Klinik ..... 9
2.2.5 Tedavi ..... 9
2.2.5.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi ..... 9
2.2.5.2. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite ..... 10
2.2.5.3. İnsülin Tedavisi ..... 10
2.2.7. İzlemde Amaç ve Hedefler ..... 11
2.3. DİYABET KOMPLİKASYONLARI ..... 12
2.3.1. Diyabetin Kronik Komplikasyonları ..... 13
2.3.1.1. Makrovasküler Komplikasyonlar ..... 13
2.3.1.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar ..... 16
2.4 İNSÜLİN DİRENCİ ..... 17
2.4.1 Tanım ..... 17
2.4.2 Patogenez ..... 18
2.4.3 İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri ..... 19
2.5. METABOLİK SENDROM ..... 21
2.5.1. Tanım ..... 21
2.5.2. Epidemiyoloji ..... 21

2.5.3. Tanı Kriterleri .....22
2.4.3. Tedavi .....23
2.6. DOUBLE DİYABET (TİP-3 DİYABET, DUBLE DİYABET, ÇİFT DİYABET, HİBRİD DİYABET) .....24
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....26
3.1 İstatistiksel Analiz .....27
4. BULGULAR .....29
5. TARTIŞMA .....37
6. SONUÇ .....42
7. KAYNAKLAR .....43
8. EKLER .....55
9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ .....61

## KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

MS: Metabolik Sendrom

HBa1C: Glikolize hemoglobin/Hemoglobin A1c

OGTT:Oral glukoz tolerans testi

ADA: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

DSÖ ya da WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

NCEP/ATP: National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel

IDF: Uluslarası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

APG: Açlık / Plazma Glukozu Açlık / Kan şekeri

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

BÇ: Bel Çevresi

BKO: Bel Kalça Oranı

BKİ: Beden Kitle İndeksi

eGDR: Estimated glucose disposal rate (Tahmini glukoz kullanım hızı)

eGDRbç: Estimated glukoz disposal rate bel çevresi ile

eGDRbko: Estimated glukoz disposal rate bel kalça oranı ile

DD: Double Diyabet

TURDEP-I:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I

TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıkları Prevalans Çalışması-II

MODY : Maturity-Onset Diabetes Of The Young

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

ICA : Adacık Hücre Otoantikorları (İslet Cell Cytoplasmic Antibody)

IAA :İnsülin Otoantikorları (İnsülin Autoantibody)

GAD:Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları

IA-2: Tirozin Fosfotaza Karşı Otoantikorlar (İslet Associated-2)

IA-2 Beta : Anti-Fogrin (İslet Associated-2 Beta,) Antikorları

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

PVH: Periferik Vasküler Hastalık

ABI: Ankle Brachial İndex

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

NAYK: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH: Non-Alkolik Steatohepatit

PCOS: Polikistik Over Sendromu

OSA: Obstrüktif Uyku Apnesi

GLUT4:Glukoz Taşıyıcı Protein 4

CIGMA: Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment

FSIVGTT: Minimal Model İle Frequently Sampled İntravenous Glucose Tolerance Test İnsülin Tolerans Testi

HOMA: Homeostasis Model Assesment

# TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

**Tablo 2.** Diabetes mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

**Tablo 3.** Tip 1 Diyabetin Evreleri

**Tablo 4.** İnsülin tipleri ve etki süreleri

**Tablo 5.** Diabetes Mellitus‟un akut ve kronik komplikasyonları

**Tablo 6.** Diyabet Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık Açısından Risk Sınıflaması

**Tablo 7**: Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

**Tablo 8**: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

**Tablo 9**: International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

**Tablo 10.** Hastaların demografik verilerinin dağılımı

**Tablo 11.** Çalışma hastalarındaki mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların dağılımı

**Tablo 12.** Çalışma hastalarına ait antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları ve eGDR değerleri

**Tablo 13.** Çalışma gruplarında $eGDR_{BÇ}$ düzeyleri arasındaki ilişki analizi

**Tablo 14.** Çalışma gruplarında $eGDR_{Bko}$ düzeyleri arasındaki ilişki analizi

**Tablo 15.** $eGDR_{bç}$ ile çalışma hastalarının biyokimyasal ve klinik verileri ile korelasyonu

**Tablo 16.** eGDRbko ile çalışma hastalarının biyokimyasal ve klinik verileri ile korelasyonu

# ÖZET

# TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI VE DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç**: Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) hastalarında insülin direnci varlığının ve sıklığının estimated glucose disposal rate (eGDR) formülü kullanılarak saptanması ve diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

**Materyal ve Metot**: Çalışmamıza 1 Ocak 2022-30 Haziran 2022 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal EAH Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran T1DM tanılı 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastaların antropometrik, klinik ve biyokimyasal verileri kaydedilerek tanımlayıcı, kesitsel bir çalışma yapıldı. Hastalar diyabetik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından tarandı. eGDR bel çevresi ve eGDR bel-kalça oranı formülü ile insülin direncini belirlemek amacıyla hipertansiyon, HbA1c, bel çevresi ve bel-kalça oranının kullanıldığı eGDR değerleri hesaplandı. eGDRbç ve eGDRbko düzeyleri ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular**: Çalışmamıza 159 T1DM'li hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 34,14±11,48 yıl olup %52,22'si kadın, %47,8'i erkektir. Hastaların diyabet tanısı aldığı andan itibaren geçen süre ortalaması 11,53±8,88 bulunmuştur. MS prevalansı IDF kriterleri ile değerlendirildiğinde %22'dir. MS olan grupta eGDRbç değerleri ortalama 5,86±2,57 mg/kg.dk, eGDRbko ortalama 6,51±2,53 mg/kg.dk, olmayan grupta ise eGDRbç ortalama 8,1±1,53 mg/kg.dk, eGDRbko ortalama 8,29±1,71 mg/kg.dk iken gruplar arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı idi.($p<0.001$, $p<0,001$) Diyabetik kronik komplikasyonları olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha yüksek insülin direncini gösteren daha düşük eGDR seviyeleri gözlendi. (retinopati, nefropati, nöropati için ($p< 0,001$) mikrovasküler komplikasyonlar için $p=0,002$, makrovasküler komplikasyonlar için $p =0,011$)

**Sonuç**: T1DM hastalarında insülin direnci ve metabolik sendrom varlığı diyabetin kronik komplikasyonları gelişimi için çok önemli risk faktörleridir. T1DM hastalarında günlük pratikte insülin direnci düzeyi eGDR yöntemi ile kolaylıkla belirlenebilir. Bu yöntem alternatif insülin direnci tayini yöntemleri ile karşılaştırıldığında rahat uygulanabilmektedir. Çalışmamızda eGDR yöntemi ile belirlenmiş insülin direnci düzeyi ile diyabetin kronik komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Bu yöntem kullanılarak T1DM hastalarında komplikasyon gelişiminin öngörülmesi ve insülin direncine yönelik ek tedavi yaklaşımları geliştirilebileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler**: eGDR, insülin direnci, metabolik sendrom, Tip 1 diyabet

**Buket DAĞGÖREN PEHLİVAN, Uzmanlık Tezi**

**İstanbul, 2022**

# ABSTRACT

## INVESTIGATION OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND EVALUATION OF ITS RELATIONSHIP WITH CHRONIC COMPLICATIONS OF DIABETES

**Objective**: It is aimed to determine the presence and frequency of insulin resistance in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) using the estimated glucose disposal rate (eGDR) formula and to evaluate the relationship of diabetes with macrovascular and microvascular complications.

**Materials and Methods**: Patients over the age of 18 with a diagnosis of T1DM who applied to the Şişli Hamidiye Etfal EAH Endocrinology and Metabolism Diseases polyclinic between January 1, 2022 and June 30, 2022 were included in our study. A descriptive cross-sectional study was performed by recording the anthropometric, clinical and biochemical data of the patients. The patients were screened for diabetic microvascular and macrovascular complications. With the eGDR waist circumference and eGDR waist-hip ratio formula, eGDR values using hypertension, HbA1c, waist circumference and waist-hip ratio were calculated to determine insulin resistance. The relationship between eGDRbç and eGDRbko levels and microvascular and macrovascular complications was evaluated.

**Results:** 159 patients with T1DM were included in our study. The mean age of the patients was 34.14±11.48 years, with 52.22% female and 47.8% male. The mean time elapsed since the patients were diagnosed with diabetes was 11.53±8.88. The prevalence of MS is 22%. While the mean was 5.86±2.57 mg/kg.min in the MS group and 8.1±1.53 mg/kg.min. in the non-MS group, the difference between the groups was statistically significant. ($P<0.001$) Lower eGDR levels, indicating greater insulin resistance, were observed in patients with diabetic chronic complications patients compared with those without (for retinopathy, nephropathy, neuropathy ($p< 0.001$) for microvascular complications $p = 0.002$, for macrovascular complications $p = 0.011$)

**Conclusion:** Insulin resistance and the presence of metabolic syndrome are very important risk factors for the development of chronic complications of diabetes in T1DM patients. Insulin resistance in T1DM patients in daily practice can be easily

determined by the eGDR method. This method can be easily applied when compared with alternative insulin resistance determination methods. In our study, it was observed that there was a significant relationship between the level of insulin resistance determined by the eGDR method and the chronic complications of diabetes. It was thought that by using this method, the development of complications in T1DM patients could be predicted and additional treatment approaches could be developed for insulin resistance.

**Keywords:** eGDR, insulin resistance, metabolic syndrome, Type 1 diabetes

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diabetes mellitus (DM) veya otoimmün aracılı diyabet, pankreas Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin immün aracılı harabiyeti sonucu mutlak insülin yetersizliği ile karakterizedir. Bu nedenle T1DM'de insülin tedavisi değişmez bir kuraldır. Ancak, amacı endojen insülin sekresyonunu taklit etmek olan insülin tedavisi, hatalı olarak bireyleri hiperinsülinemik bir ortama maruz bırakabilmektedir. T1DM tedavisinde kullanılan sürekli subkutan insülin infüzyonu, çoklu insülin enjeksiyonları ve yoğun insülin tedavisinin kilo artışı ile ilişkilendirildiği veriler mevcuttur.[1] Vücut ağırlığının artması T1DM tanılı hastalarda insülin direnci geliştirerek bozulmuş metabolik kontrole neden olabilmektedir. Ayrıca uzun süreli kötü kontrollü T1DM'de gelişen kronik hiperglisemi, insülin duyarlılığının azalmasına neden olabilmektedir. Bunun sonucunda gelişen insülin direncine bağlı artırılan insülin dozları, ağırlık kazanımına neden olarak kısır döngüyle obeziteyi ilerletebilmektedir.

Metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabet hastalarında, tıbbi beslenme tedavisine, yaşam tarzı değişikliklerine ve tedaviye uyum sorunları sonucunda obezite ve insülin direnci gelişmesi, makrovasküler başta olmak üzere diyabetin kronik komplikasyonların görülmesinde temel oluşturmaktadır. T1DM hastalarında hiperglisemi varlığı kaçınılmaz olarak bulunduğu için, bu hastalarda MS'nin tanımlanmasında kısıtlılık oluşmaktadır. Prevalansı potansiyel olarak fazla çıkarmakta ve kullanımı sınırlı hale getirmektedir.[2] MS patofizyolojisinin temelinde insülin direnci yer almaktadır, MS'lu bireylerde özellikle makrovasküler olayların sık görülmesinde insülin direnci varlığı hedef gösterilmektedir. T1DM popülasyonunda insülin direncini belirlemek için daha uygun bir ölçüm gereklidir.

Çift/hibrid/duble diyabet terimi, aşırı kilolu, ailesinde tip 2 diyabet öyküsü ve/veya klinik insülin direnci özellikleri olan tip 1 diyabetli bireyleri belirtmek için kullanılmıştır. Bu hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar geliştirmeye daha yatkındır. İnsüline duyarlı ve zayıf hastalardan daha yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptirler. Bu nedenlerle tip 1 dm hastalarında

insülin direnci varlığının belirlenmesi önemlidir. Bu hastaları tanımlamak, insülin direncinin belirlenmesi amacıyla altın standart yöntem her ne kadar öglisemik hiperinsülinemik klempleme yöntemi olsa da bu yöntem oldukça zaman alıcı, maliyetli, laboratuvar ortamında gerçekleştirilebilen ve invaziv bir yöntem olması nedeniyle günlük pratikte kullanılamamaktadır. Bu nedenle klemp çalışmaları ve sonuçları değerlendirilerek geliştirilen Estimated Glucose Disposal Rate (eGDR) formülü ile Tip 1 DM'de insülin direnci belirlenebilmektedir.

Bu araştırmamızda Tip 1 DM hastalarında insülin direncinin araştırılması ve diyabetin kronik komplikasyonları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. DİYABETES MELLİTUS

### 2.1.1 Tanımı ve Tarihçesi

Diabetes mellitus, insülinin etkisi altında periferik dokularda göreceli veya mutlak insülin eksikliği ile oluşan "insülin direnci" nedeniyle ortaya çıkan, birçok organı etkileyen ve multisistem tutulumuna neden olan hiperglisemi ile karakterize geniş spektrumlu ve kronik metabolik bir hastalıktır.

Diyabet antik çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Mısır uygarlığında, M.Ö. 1500 tarihli Ebers papirüsünde diyabetten bahsedilmektedir.[3,4] Diabetes" adını ise ilk olarak Areteus MÖ 150'den önce Kapadokya'da kullanmıştır.[35] Mellitus ( Latince , 'bal gibi tatlı') terimi, bu diyabeti idrarın tatsız olduğu diğer diyabetlerden ( insipidus ) ayırt etmek için 1798'de İngiliz Genel Cerrahı John Rollo tarafından icat edildi.[6] Eski Hintli doktor Sushruta ve cerrah Charaka (MS 400-500), daha sonra Tip I ve Tip II diyabet olarak adlandırılacak olan iki türü tanımlayabildiler.[7]

Kanadalı tıp doktorları Frederick Banting ve Charles Herbert Best 1921 yılında, dört bin yıldır bilinen ve tedavisi olmayan ölümcül bir hastalık olarak kabul edilen diabetes mellitusu, ölümcül olmaktan çıkaran mucize ilaç insülini keşfetmişler ve hastalık tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır.[8]

### 2.1.2 Epidemiyoloji

Dünyada artık bir epidemi olarak nitelendirilen diyabet, hem bireysel hem de toplumsal olarak insan sağlığını olumsuz etkilemekte, yaşam kalitesini ciddi anlamda bozmakta ve ülke ekonomilerine ciddi yük getirmektedir. Önemli bir toplum sağlığı sorunu olan diabetes mellitusun bilinmesi, erken tanı konulması, tedavi programlarının organize edilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının yapılabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin iyi bilinmesi gerekir. Küresel olarak, her 10 yetişkinden biri şu anda diyabetle yaşamakta ve yetişkin nüfusun beşte birinin, hatta daha fazlasının diyabetli olduğu ülkelerin sayısı giderek artmaktadır.[9] Tüm diyabet tanılı hastaların %10'u tip 1 DM'lidir.[10] Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) raporlarına göre 2000 yılından bu yana, 20-79 yaşları arasındaki yetişkinlerde diyabetin tahmini prevalansı üç kattan fazla artarak 151 milyondan (o sırada dünya nüfusunun %4,6'sı) bugün 537 milyona (%10,5)

çıkmıştır. Yeterli önlem alınmadığı durumda, 2030 yılına kadar 643 milyon insanın (%11.3) diyabetli olacağı tahmin edilmektedir. [9]

Ülkemizde de diyabet görülme sıklığının artış eğiliminde olduğu görülmektedir. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I) 1997-1998 yılları arasında 540 merkezde yürütülmüş, 20 yaş ve üzeri 24.788 kişi çalışmaya katılmış ve ülkemizde diyabetik hasta prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %6.7 olarak sonuçlanmıştır.[11] 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında 26.499 yetişkin popülasyonunda diyabet prevalansı %13,7 olarak belirlenmiştir. Yine bu araştırmaya göre ülkemizde diyabet ve prediyabet sıklığı %42,4 olarak saptanmıştır. TURDEP-II çalışmasında, 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, ülkemizde 12 yılda obezite %44, diyabet sıklığı %90 arttığı görülmektedir.[12]

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu 'Türkiye Diyabet Programı 2015-2020' çalışmasına göre 2035 senesinde Türkiye, diyabetli nüfus oranında dünyada ilk 10 ülke arasına gireceğini öngörmüştür.[13]

Diyabet, Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre 2000 yılından bu yana %70'lik önemli bir yüzdelik artışın ardından tahmini 1,5 milyon ölümle ilk 10 ölüm nedeni arasında 9. Sırada yer almaktadır ve %80'lik bir artışla ilk 10'da erkek ölümlerindeki en büyük artıştan da sorumlu olduğu bildirilmiştir.[14] Tüm bu veriler doğrultusunda diyabet, prevelansı giderek artan önemli bir halk sağlığı problemidir.

### 2.1.3. Sınıflama

Diabetes mellitusun yaygın olarak kullanılan sınıflaması hiperglisemi nedenine göre yapılmaktadır. Genel anlamda Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri ["maturity-onset diabetes of the young" (MODY), ekzokrin panreas hastalıkları, ilaç ilişkili diyabet vb.)] olarak sınıflandırılır.

Genel olarak kabul gören sınıflama Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 'nin sınıflamasıdır. Buna göre DM 4 ayrı kategoriye ayrılarak sınıflanmaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 DM, tip 2 DM ve gestasyonel DM) primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Sınıflama Tablo 1'de verilmiştir.[15]

**Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması**

| | |
|---|---|
| **I. Tip 1 Diyabet**<br>A. immun aracılı<br>B. İdiopatik<br>**II. Tip 2 diyabet**<br>**III. Diğer spesifik tipler**<br>**A. Beta hücrelerinde genetik defekt varlığı**<br>1. Kromozom 12, HNF-1α (MODY3)<br>2. Kromozom 7, glucokinase (MODY2)<br>3. Kromozom 20, HNF-4α (MODY1)<br>4. Kromozom 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4)<br>9. Dilantin<br>5. Kromozom 17, HNF-1β (MODY5)<br>6. Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)<br>7. Mitokondriyal DNA<br>8. Diğerleri<br>**B. İnsülin etkisinde genetik defekt varlığı**<br>1. Tip A insulin direnci<br>2. Leprechaunism<br>3. Rabson-Mendenhall sendromu<br>4. Lipoatrofik diyabet<br>5. Diğerleri<br>**C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları**<br>1. Pankreatit<br>2. Travma/pancreatektomi<br>3. Neoplazi<br>4. Kistik fibrozis<br>5. Hemokromatozis<br>6. Fibrokalküloz pankreatopati<br>7. Diğerleri<br>**D. Endokrinopatiler**<br>1. Akromegali<br>2. Cushing sendromu<br>3. Glukagonoma<br>4. Feokromasitoma<br>5. Hipertiroidizm<br>6. Somatostatinoma<br>7. Aldosteronoma<br>8. Diğerleri | **E. İlaç veya kimyasal ile indüklenen**<br>1. Vakor<br>2. Pentamidin<br>3. Nikotinik asit<br>4. Glukokortikoidler<br>5. Tiroid hormonları<br>6. Diazoksit<br>7. β-adrenerjik agonistler<br>8. Tiazidler<br>9. Dilantin<br>10. α-İnterferonu<br>11. Diğerleri<br>**F. Enfeksiyonlar**<br>1. Konjenital rubella<br>2. Sitomegalovirus<br>3. Diğerleri<br>**G. İmmun aracılı diyabetin yaygın olmayan formları**<br>1. "Stiff-man" sendromu<br>2. Anti–insulin reseptor<br>3. Diğerleri<br>**H. Diyabet ile ilişkili diğer genetik**<br>1. Down sendromu<br>2. Klinefelter sendromu<br>3. Turner sendromu<br>4. Wolfram sendromu<br>5. Friedreich ataksisi<br>6. Huntington köresi<br>7. Laurence-Moon-Biedl<br>8. Myotonik distrofi<br>9. Porfiriler<br>10. Prader-Willi<br>11. Diğerleri<br>**IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)** |

### 2.1.4 Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus insülin etkisi, insülin üretimi veya bu faktörlerin ikisinde de bir bozukluk olması nedeniyle gelişen hiperglisemi ile karakterize olan metabolik bir hastalıktır. DM hastalığının kişide meydana getirmiş olduğu belirtilere bağlı olarak tanı koymak için çeşitli kriterler bulunmaktadır. Diyabet, genel olarak ağız kuruluğu, kilo artışı veya kilo kaybı, ayaklarda yanma ya da uyuşma, üriner sistem enfeksiyonu, bulanık görme, polifaji gibi semptomlar ile klinik olarak kendini

göstermektedir. Bunlar ile hastaneye başvuran bir kişiye açlık plazma glikozu, rastlantısal plazma glikoz testi, oral glukoz tolerans testi ve HbA1c testleri yapılmaktadır. Aşağıdaki şemada diyabet tanı kriterleri ile ilgili referans aralıkları verilmiştir.[16]

**Tablo 2.** Diabetes mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

| | Aşikar DM | İzole BAG | İzole BGT | BAG+BGT DM | DM Riski Yüksek |
|---|---|---|---|---|---|
| APG (≥8 st açlıkta) | ≥126mg/dl | 100-125 mg/dl | <100 mg/dl | 100-125 mg/dl | - |
| OGTT 2.st PG (75 gr Glukoz) | ≥200mg/dl | <140 mg/dl | 140-199 mg/dl | 140-199 mg/dl | - |
| Rastgele PG | ≥200mg/dl + diyabet semptomları | - | - | - | - |
| HBA1C | ≥%6.5 (≥48mmol/mol) | - | - | - | %5.7- 6.4 (39-47mmol/mol) |

Şüpheli durumlarda veya diyabetle ilgili semptomlar varlığında APG, rastgele PG veya HbA1c bakılarak tanıya gidilebilir.[17] Ağır diyabet semptomu olduğu durumlar dışında, tanı yakın zamanda teyit edilmelidir. Diğer yöntemler kullanıldığı halde aşikar diyabet tanısı konulmamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek ve maliyetli olması rutin kullanımını zorlaştırmaktadır.

## 2.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

### 2.2.1. Tanımı

Tip 1 diabetes mellitus pankreatik beta hücrelerinin sıklıkla otoimmün (immun aracılı) ve nadiren de non-immün yıkımı nedeniyle insülin eksikliği ile

meydana gelen bir hastalıktır.[18] Kilo kaybı, ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, vb. gibi hiperglisemi semptomları aniden ortaya çıkar. Hastaların ketoasidozla hastaneye başvurma oranı %25'dir. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Tip 1 diyabetli bireyler diyabetik ketoasidoza daha yatkındır.[16] Hastalar genellikle normal kiloda ya da zayıflardır.

Tip 1 diyabette immün hasarın belirteçleri olarak kanda insülin otoantikorları (IAA) adacık hücre otoantikorları (ICA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları ve tirozin fosfotaza karşı otoantikorlar (IA-2) ve anti-fogrin (islet associated-2 beta, IA-2 beta) antikorları bulunabilir. [19] Yaşam boyu üç pik şeklinde görülür, bunlar okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemidir. (20 yaş civarı).[16]

Tip 1 diyabetin üç farklı evresi tanımlanmıştır. Tablo 3'de bu evreler ve özellikleri gösterilmiştir.[17]

**Tablo 3.** Tip 1 Diyabetin Evreleri

| | 1. Evre | 2. Evre | 3. Evre |
|---|---|---|---|
| Özellikleri | Otoimmünite | Otoimmünite | Otoimmünite |
| | Normoglisemi | Disglisemi | Aşikar hiperglisemi |
| | Presemptomatik | Presemptomatik | Semptomatik |
| Tanı Kriterleri | 2 veya daha fazla adacık otoantikorları | Adacık otoantikorları (genelde 2 veya daha fazla) | Otoantikorlar yok olabilir |
| | BGT veya BAG yok | Disglisemi: BAG ve/veya BGT | Standart kriterlere göre |
| | | APG 100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L) | |
| | | 2 uygun PG 140-199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) | |
| | | A1C %5,7–64 (39–47 mmol/mol) veya A1C'de ≥ %10 artış | |

Amerikan Diyabet Derneği ve Dünya Sağlık Örgütü'nün T1DM sınıflandırmasına dahil ettiklerinden, ayrı bir diyabet tipi olarak kabul etmedikleri Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) ilk olarak 1993'te Tuomi ve arkadaşları tarafından tanımlandı ve glutamik asit dekarboksilaz otoantikorlarının (GAD), T2DM hastalarında LADA'yı ICA'dan daha iyi ayırt edebildiğini buldular.[20,17]

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabet, çocukluk çağı ve adolesan dönemde en sık görülen kronik endokrin hastalıklardan birisidir.[21] Diyabet hastalarının %5-10'u tip 1 diyabetlidir ve tip 1 diyabetli birey sayısı gittikçe artmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık 20 yaşından küçük 1.2 milyon çocuk ve adölesan tip 1 diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl 108.200 çocuk ve adölesanın T1DM tanısı aldığı ve yaş aralığı 20 yaşın altındakilere genişletildiğinde 149.500'e çıktığı düşünülmektedir.[9] Türkiye'de ise yaşa göre standardize T1DM insidansı 10,8/100.000/yıl olarak bildirilmiştir.[22]

### 2.2.3. Etiyopatogenez

Tip 1 diyabet, diyabet teşhisi konan tüm bireylerin %5 ila %10'unu oluşturur ve pankreas β hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanır. Bu β hücre yıkımı %80-90'a ulaşması durumunda açlık hiperglisemisi semptomları gelişir.[23] Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β-hücre hasarı başlar.[24]

Tip 1 diyabet multifaktöriyel poligenik kalıtım göstermekle birlikte olguların yaklaşık %10'unda ailesel geçiş gösterilmiştir.[25] Tip 1 diyabetli bir hastanın 1. derece yakınlarında ve akrabalarında hayat boyu tip 1 diyabet gelişme riskinin arttığı bilinmektedir.[26] Annesi tip 1 diyabetli olanlarda, T1DM gelişme riski %2-4 iken, babası tip 1 diyabetli olanlarda görülme sıklığının %5-8 olduğu bildirilmiştir.[27] Hem anne hem de babası diyabetli olan çocuklarda ise bu oran çok daha yüksektir.

Bilinen en önemli olası çevresel faktörler; diyet, viral enfeksiyonlar(örn., rubella, koksakivirüs ve sitomegalovirüs) ve toksinlerdir.[28] Güneşe maruziyetin

kısıtlığı olduğu Finlandiya, T1DM gelişiminde en yüksek insidansa sahiptir(50/100.000/yıl). Bu durumun Vitamin D düzeyinin immunmodulatör etkisi ile ilişkisinin olabileceği düşünülmüştür.[29]

### 2.2.4 Klinik

Tip 1 diyabet, preklinik, erken klinik, remisyon, klinik, ileri klinik komplikasyonlu dönem gibi çeşitli dönemler ile sınıflandırılmaktadır.

Genellikle poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi semptomlarla; yaklaşık üçte biri diyabetik ketoasidoz ile başvururlar.[30] Tip 1 diyabetin başlangıcı, çocuklarda klasik semptomlarla kendini gösterirken, yetişkinlerde daha farklı ortaya çıkabilir. Geleneksel tanımlar tip 1 diyabetin başlangıcının çocukluk çağı olarak sınıflandırsa da, vakaların %50'ye varan kısmı yetişkinlikte ortaya çıkar ve her yaşta ortaya çıkabilir.[31] Bu T1DM'li yetişkinlerin %50 kadarı başlangıçta tip 2 diyabetli olarak yanlış tanımlanabilir.[32]

### 2.2.5 Tedavi

Diyabet, glisemik kontrolün ötesinde birçok faktörün eşlik ettiği, oluşabilecek risklerin belirlenmesi ve azaltılması ile sürekli tıbbi bakım gerektiren karmaşık, kronik bir hastalıktır.[33] T1DM tanılı hastaların tedavisinde asıl amaç akut komplikasyonların önlenmesi ve ileri yaşta oluşabilecek komplikasyonlardan korunmaktır. Diyet, fiziksel aktivite, kan şekeri kontrolü; kardiyovasküler riski ve diğer komplikasyonları azaltmak için lipidlerin ve kan basıncının kontrolü; mikrovasküler komplikasyonlar açısından düzenli tarama ve erken tedavi ile hastanın yaşam kalitesinin hastalık nedenli düşmemesi ve sağlıklı bir hayat sürmesi sağlanmaktadır. [34]

Tedavinin temel basamakları; tıbbi beslenme tedavisi, hasta eğitimi, egzersiz ve insülin tedavisidir.

#### 2.2.5.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

T1DM'li hastaların, beslenmenin diyabetleri üzerindeki etkisini anlamaları ve öğünlerini buna göre planlamaları gerekmektedir. Amerikan Diyetisyenler Derneği ve ADA, T1DM'lilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, kayıtlı bir diyetisyen tarafından sağlanan bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisine yönlendirilmesini

önermektedir.[35] Verilen tıbbi beslenme tedavisi , genel bir yönetim programına entegre edildiğinde, optimal olmayan şekilde yönetilen tip 1 diyabetli kişilerde HbA 1c'de %1.0-1.9 azalma sağladığı görülmüştür.[36] T1DM'liler için önerilen bir beslenme düzeni yoktur ancak en yaygın yemek planlama yaklaşımı karbonhidrat sayımıdır. Ana/ara öğünlerde tüketilecek karbonhidrat miktarı, kiloya, boya, ne zaman ve ne kadar egzersiz yapıldığına, kullanılan ilaç/insülin türüne ve etki saatlerine (maksimum etki), yaş, kolesterol, trigliserit, mikroalbüminüri ve HbA1c değerlerine, kişisel seçimlere, tercihlere, kültürel alışkanlıklara ve yaşam biçimine, diğer eşlik eden hastalıklara, ağırlık kaybı hedeflerine göre değişmektedir.[37]

#### 2.2.5.2. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, enerji kullanımını arttıran tüm hareketleri içerirken, egzersiz planlı, yapılandırılmış fiziksel aktivitedir. T1DM'lilerde aerobik egzersiz kardiyorespiratuvar zindeliği artırır, insülin direncini azaltır, lipid düzeylerini ve endoteliyal fonksiyonu iyileştirir.[38,39] Ancak T1DM'li yetişkinlerin %60'ından fazlası önerilen fiziksel aktivite seviyelerine ulaşamamaktadır.[40] Klinik uygulama kılavuzları, Tip 1 diyabetli yetişkinler için en az 3 güne yayılmış (art arda 2 gün), haftada 150 dakika veya daha fazla orta ila şiddetli yoğunlukta aerobik aktivite tavsiye etmektedir.[41]

#### 2.2.5.3. İnsülin Tedavisi

T1DM medikal tedavisinde, günümüzde insan kaynaklı rekombinan DNA teknolojisi ile elde edilen insülin kullanılmaktadır. Tip 1 diyabette ilk faz-ikinci faz insülin üretimi ve salınımı oluşamadığından bazal ve bolus insülin tedavisi ile normal fizyolojik insülin salınımı taklit edilmeye çalışılır.[42]

Genel olarak kabul edilen insülin rejimi; tokluk durumunda glukoneogenezi ve ketogenezi sınırlamak için bazal insülin; karbonhidrat ve diğer makro besinlerin alımını karşılamak için yemek zamanı insülini; ve hiperglisemiyi tedavi etmek için düzeltme insülinini içerir.[35] T1DM'li hastalarda insülin ihtiyacı 0.4-1.0 IU/kg/gün arasında değişir.

Kan şekeri izlemi ve karbonhidrat sayımı konularında istekli olanlara, gebe olan ve gebelik planlayan Tip 1 diyabetlilere, daha sıkı glisemik kontrol ihtiyacı

olanlara, sık hipoglisemi yaşayan hastalara, gece vardiyasında çalışanlar ve yoğun egzersiz yapan (profesyonel sporcu) T1DM'lilere sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCİİ; insülin pompası) ile yoğun insülin tedavisi uygulanması düşünülebilir.[43] Yapılan bir çalışmada, insülin pompası tedavisi ile çoklu günlük insülin enjeksiyonuna göre daha düşük seviyelerde HbA1c değerleriyle karşılaşıldığı gösterilmektedir.[44] Tip 1 diyabetin tedavisinde kullanılan birçok insülin preparatı mevcuttur. İnsülin tipleri ve etki süreleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** İnsülin tipleri ve etki süreleri

| Zaman | Başlama | Pik | Süre |
|---|---|---|---|
| **Hızlı etkili İnsülinler** | | | |
| Lispro | 15-30 dk | 30-90 dk | 3-5 saat |
| Aspart | 15-30 dk | 30-90 dk | 3-5 saat |
| **Kısa etkili İnsülinler** | | | |
| Regüler | 30-60 dk | 2-4 saat | 6-8 saat |
| **Orta etkili insülinler** | | | |
| NPH | 1-4 saat | 5-10 saat | 10-16 saat |
| Lente | 3-4 saat | 6-12 saat | 12-18 saat |
| **Uzun etkili İnsülinler** | | | |
| Ultralente | 1-4 saat | 8-16 saat | 18-22 saat |
| **Pik yapmayan uzun etkili insülinler** | | | |
| İnsülin Detemir | 1-2 saat | Belirgin pik yok | 20 saat>0,4 µ/kg |
| İnsülin Glargin | 1-2 saat | Belirgin pik yok | 20-24 saat |

### 2.2.7. İzlemde Amaç ve Hedefler

ADA 2022 Kılavuzu'na göre Tip 1 diyabetli kişiler, en az yılda 2 kez klinik olarak belirtilen sıklıkta glikoz düzeylerini değerlendirilmelidir. Tedavisi değişen veya glisemik hedeflere ulaşamayanlarda glisemik durum en az 3 ayda bir değerlendirilmelidir. Diyabetik kronik komplikasyonların azaltılması için glisemik hedefler hastanın bireysel özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak, Tip 1 diyabetli hastalarda, hipoglisemi riskini arttıran özel bir durum yoksa, özellikle mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1c'nin <%7 olması, çocuk ve adölesanlarda <%7,5 ve açlık kan şekerinin 80-130 mg/dL aralığında, tokluk kan şekerinin ise <180 mg/dL olması önerilmektedir.

Tip 1 diyabetli bireyler ayrıca otoimmün tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar ve Addison hastalığı dahil olmak üzere diğer otoimmün hastalıkların gelişimi için yüksek risk altındadır. Addison hastalığı, myastenia gravis, otoimmün hepatit, dermatomiyozit gibi eslik edebilen diger otommün hastalklar eger klinik gereklilik mevcut ise taranmalidir. Asemptomatik olgularda rutin taranmalar önerilmemektedir.

Tip 1 diyabetik hastalara tanıdan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren yılda bir göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Retinopatisi olan hastalar yilda en az 1 kez kontrol edilmelidir. Yine diyabetik nefropati taraması amacıyla tanıdan en az 5 yıl sonra başlayarak yılda bir kreatinin, idrarda albümin/kreatinin oranı bakılmalı ve GFR ölçümü yapılmalıdır. Hastalar diyabetik nöropati açısından, tanıdan 5 yıl sonra başlanarak en az yılda bir kez semptom, anamnez, nabız ve nöropati muayenesi ile alt ekstremite arteryel hastalık açısından taranmalı ve diyabetik ayak ülserleri için rutin fizik muayene yapılmalıdır.

## 2.3. DİYABET KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak iki grupta incelenebilir. ( **Tablo 5**)

**Tablo 5. Diabetes Mellitus"un akut ve kronik komplikasyonları**

| **Akut Komplikasyonlar** | **Kronik Komplikasyonlar** |
|---|---|
| Diyabetik ketoasidoz | **Makrovasküler komplikasyonlar** |
| Hiperozmolar hiperglisemik durum | Serebrovasküler hastalıklar |
| Laktik asidoz | Kardiyovasküler hastalıklar |
| Hipoglisemi | Periferik damar hastalıkları |
| | **Mikrovasküler komplikasyonlar** |
| | Nefropati (diyabetik böbrek hastalığı) |
| | Retinopati |
| | Nöropati |

### 2.3.1. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diabetes mellitus yalnızca bir karbonhidrat metabolizması bozukluğu değil, vasküler hastalıktır ve aynı zamanda tüm tip ve boyuttaki damarları etkiler.[45] Diyabetli hastalarda ortaya çıkan morbidite, hastaneye yatış ve ölümlerin çoğundan vasküler komplikasyonlar sorumludur.[46]

Diyabetle ilişkili makrovasküler komplikasyonların altında glukoz merkezli mekanizmalara ek olarak hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri yatmaktadır. İnsülin direncinin diyabet tanısı konmadan yıllar önce var olduğu düşünülmektedir. Lipidlerin kas ve karaciğerde ektopik birikimi ile başlayıp obeziteye kadar ilerleyen bir süreçte, insülinin karaciğer, kas, endotel hücreleri ve kalp dokusunda yağ asitlerinde artışa neden olarak yağ dokusu lipolizini gerektiği gibi engelleyememesi dokularda trigliseritlerin, digliseritlerin ve seramidlerin birikime neden olur.[47]

#### 2.3.1.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik bireylerde makrovasküler komplikasyon oluşumunda en önemli etkenler endotel disfonksiyonu ve hızlanmış ateroskleroz varlığı olarak düşünülmektedir. Ayrıca postprandial hipergliseminin, aterosklerozun gelişiminde risk faktörü olarak gösterildiği çalışmalar mevcuttur.[48] Karakteristik olarak diyabetik hastalarda HDL azalmakta, trigliserit değerleri yükselmekte ve aterojenik küçük ve yoğun LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyal duvarlara bağlanabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar yaratma kapasitesine ulaşmaktadır. Bununla birlikte okside LDL immun sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lökosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak da düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir.[49]

**A. Kardiyovasküler Hastalık**

Diyabet, koroner arter hastalığı yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Akut koroner sendrom, stabil ve unstabil angına, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak, periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. Kalp

yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan bir diğer önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Diyabet hastaları, hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite/fazla kilolu olma, sigara, ailede erken KAH öyküsü ve albuminüri varlığı gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından yılda en az 1 kez taranmalı ve gereklilik halinde tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalık açısından risk sınıflaması Tablo 6'da gösterilmiştir.[16]

**Tablo 6: Diyabet Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık Açısından Risk Sınıflaması**

| **Çok Yüksek Riskli**<br>**10 yıllık KV Ölüm Riski>%10** | **Yüksek Riskli**<br>**10 yıllık KV Ölüm Riski 5-10** | **Orta Riskli**<br>**10 yıllık KV ölüm riski %1-5** |
|---|---|---|
| Makrovasküler hastalık (sessiz Mİ, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay) | Diyabet süresi>10 yıl; Hedef organ hasarı olmayan ve herhangi bir ek KV risk faktörü olan | Diyabet süresi< 10 yıl ve herhangi bir risk faktörü olmayan;<br><35 yaş Tip1 diyabet<br><50 yaş Tip 2 diyabet |
| Diğer hedef organ hasarı (özellikle nefropati ve retinopati) | | |
| KVH açısından 3 veya daha fazla sayıda risk faktörü bulunması (yaş, HT, dislipidemi, obezite, sigara, ailede erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay) | | |
| >20 yıl tip 1 diyabet | | |

Diabetes mellitus hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların önlenebilmesi için öncelikle diyabet dışı kardiyovasküler risk faktörleri saptanmalı ve bu risk faktörler gerekirse tedavi edilmelidir. Bu risk faktörlerinin başında gelen faktörlerden biri hiperlipidemidir. Geleneksel olarak diyabetik hastalarda hedeflenen lipid değerleri; HDL-c için 50 mg/dL üstünde, trigliserit için 150mg/dL ve LDL kolesterol için 100 mg/dl değerlerinin altında, olmalıdır. Ancak Tablo 6'da gösterilen

çok yüksek riskli hastalarda LDL-kolesterol %50'den daha fazla düşürülmeli ve bu kişilerde hedef <55 mg/dl iken, yüksek riskli kişilerde hedef <70 mg/dl, orta riskli kişilerde hedef <100 mg/dl olmalıdır.[16]

Hipertansiyon, sıklıkla santral obezite ve dislipidemiyi de içeren insülin direncine bağlı olup metabolik sendromun bir parçasıdır. Metabolik sendromun bileşenlerinin düzeltilmesinin, çok sayıda çalışmada kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)"nin çalışmasında diyabetik hastalarının ortalama kan basınçlarında 10 mmHg"lik düşme mikrovasküler komplikasyonlarda %13, diyabete bağlı ölümlerde %15'lik bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[50]

**B. Serebrovasküler Hastalık**

Diyabetin makrovasküler komplikasyonlarından biri de serebrovasküler hastalıklardır. Diyabet, inme ve serebrovasküler hastalık riskinin koroner arter hastalığında olduğu gibi güçlü bir bağımsız belirleyicisidir.[51] Diyabette beyine kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar ve bu damarlarda tromboz oluşumu, hiperkoagülabilite yaratan faktörlerin de yardımı ile diyabetiklerde sıklıkla görülür.

Bu hastalarda inme ile ilişkili demans ve rekürrens ile inme ile ilişkili mortalite riski yüksektir.[52] Diyabet, inmeye bağlı ölümlerin %7"sinin sebebidir. Gözlemsel çalışmalar, tip 1 diyabetli hastalarda serebrovasküler mortalite oranının her yaşta yükseldiğini göstermiştir.[53]

**C. Periferik Arter Hastalığı ve Diyabetik Ayak**

Periferik vasküler hastalıklar (PVH, periferik arter hastalıkları) hem tip 1 hem de tip 2 diyabette sık görülen, alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkayıcı hastalığı ile karakterize bir komplikasyondur. Diyabetik hastalarda periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve enfeksiyonlar nedeniyle ayak sorunlarına non diyabetiklere göre daha sık rastlanır, daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve daha ciddi ve yaygın seyreder. Bu hastalarda eşlik eden HT, hiperlipidemi, sigara kullanımı PAH olma olasılığını arttırmaktadır. PVH gelişen diyabetli bir hastada beş yıllık takipte yaklaşık %4

oranında ampütasyon, %20 ölümcül olmayan kardiyovasküler olay (miyokard infarktüsü veya inme) ve %30 ölüm görülebilir. Mortalite yaklaşık %75 oranında olup kardiyovasküler nedenlidir.

#### 2.3.1.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

#### A. Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)

Diyabetik nefropati, küresel olarak kronik böbrek hastalığının ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) önemli bir nedenidir. Nefropatinin patofizyolojisi, bazal membran kalınlaşması ve mikronanevrizma oluşumuna ek olarak, glomerüler hiperfiltrasyon, hücre dışı matrisin genişlemesi ve tübüler ve glomerüler sklerozun ilerlemesi ile ilişkilidir. Bu değişiklikler albüminüriye neden olur. 30-299 mg/gün kalıcı albüminüri geliştiğinde mikroalbüminüri olarak tanımlanır ve yeni başlayan nefropatinin ilk bulgusudur. Diyabetik nefropati, diabetes mellitus tanısı konulduğunda T2DM'li hastaların %7'sinde mevcut olup, T1DM'li hastaların ≤%12'sinde 7 yıl içinde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir.[54] SDBY geliştirme riski, makroalbüminüriye ilerleyen hastalarda daha yüksektir.[55] Tip 1 diyabetli hastalarda mikroalbüminüri varlığının diğer faktörlerle birlikte değerlendirilerek insülin direnci ile ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur.[54,56]

#### B. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, sistemik hastalığa bağlı olarak gelişen, ilerleyici, retinada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere yol açan nörovasküler bir hastalıktır. Dünyada halen önlenebilen orta veya ciddi derecede görme kaybı nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır.[57] Erken tanı, zamanında tedavi diyabete bağlı görme kaybı riskini önleme açısından çok önemlidir.

ADA 2022 Kılavuzu'nda hiperglisemininin başlangıcından sonra retinopatinin gelişmesinin en az 5 yıl alacağı tahmin edildiğinden, tip 1 diyabetli hastaların diyabet tanısından sonraki 5 yıl içinde kapsamlı bir göz muayenesinden geçmesi önerilmektedir.[58]

### C. Diyabetik Nöropati

Diyabetin en sık görülen uzun dönemli komplikasyonlarından biri olan nöropati, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetin periferik ve otonom sinirlerde hasara yol açtığı oldukça heterojen bir klinikle seyreden bozukluklar diyabetik nöropati olarak tanımlanır. Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetik periferik nöropati prevalansı; başlangıçta %6 iken 13-14 yıllık takip sonrası %30'a çıktığı gözlemlenmiştir.[59] Diyabetli yetişkinlerin yaklaşık %50'sinin yaşamları boyunca diyabetik periferik nöropatiden etkileneceği tahmin edilmektedir.[60]

Diyabetik otonom nöropati, diyabetin ciddi ve yaygın bir komplikasyonudur, sıklıkla gözden kaçmaktadır. Kardiyovasküler otonomik nöropati, diyabetli hastalarda diğer nedenlerin dışlanmasından sonra kardiyovasküler sistemin otonom kontrolünün bozulması olarak tanımlanır ve diyabetik otonom nöropatinin en önemli klinik formudur.[61] Diğer sistemlerde en sık karşılaşılan sorunlar ise konstipasyon, gastroparezi, kolesistit, diyare, hipoglisemik otonom yetersizlik ve erektil fonksiyon bozukluğudur.

Diyabetik nöropatide nöron hasarını tamamen ortadan kaldıran bir tedavi yöntemi henüz olmamakla beraber ağrılı diyabetik periferik nöropati ve otonom nöropati semptomlarının giderilmesi ve yaşam kalitesinin arttırılması amacıyla farmakolojik ve farmakolojik olmayan terapötik stratejiler kullanılabilir. Glisemik kontrol, tip 1 diyabette diyabetik periferik nöropatiyi ve kardiyak otonom nöropatiyi etkin bir şekilde önleyebilmektedir.[62]

## 2.4 İNSÜLİN DİRENCİ

### 2.4.1 Tanım

İnsülin direnci, klinik olarak, miktarı bilinen eksojen veya endojen insülinin, glikoz alımını ve kullanımını bir bireyde normal bir popülasyonda olduğu kadar arttıramaması olarak tanımlanır.[63] Himsworth 1939'da ilk kez diyabet hastalarında uygulanan insülin miktarına karşı oluşan yetersiz yanıta dayanarak 'insülin duyarlı' ve 'insülin duyarsız' terimlerini kullanmıştır. [64]

### 2.4.2 Patogenez

İnsülin direnci, iskelet kası ve adipositler gibi insüline bağımlı hücrelerin normal dolaşımdaki insülin seviyelerine uygun şekilde yanıt vermediği patolojik bir durumdur. İnsülin, glukozun hücrelere girişinde anahtar bir rol oynadığından, insülin sinyal iletimindeki herhangi bir bozulma, hücrelerin glukozu alamamasından dolayı hiperglisemi ile ilişkilidir.[65] İnsülin direnci, metabolik sendrom, hipertansiyon ve ateroskleroz, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYK), tip 2 DM ve bazı tip 1 DM vakaları gibi çoğu metabolik hastalıkların ortak bir özelliğidir.[66]

İnsülin sinyal iletimi, birçok enzimi ve modülatör proteini içeren karmaşık bir sistem olduğundan, bu ajanların ekspresyonu/fonksiyonundaki herhangi bir kusur, periferik dokularda insülin direncine yol açan normal insülin sinyalleşmesini bozabilir. Hepatositlerde insüline direnç, glikojen sentezinin azalması nedeniyle plazmadaki glukoz seviyesini arttırır.[67] Bu etki, iskelet kası ve adipositlerin glikozu alamamaları ile birleşir. İnsülin direncinin patofizyolojisi net olarak aydınlatamamış olmakla birlikte, aşağıda özetlendiği gibi, insülin sinyal iletimindeki kusurlar önemli bir rol oynamaktadır. 117 numaralı kromozomun kısa kolunda kodlanan ve öncü molekülü olan proinsülin şeklinde langherhans pankreas adacık beta hücrelerinde sentez edilen insülinin sekresyonundaki en önemli uyaran glukozdur. Glukozun etkileri otonom sinir sistemindeki kolinerjik etkiler ile birleşerek insülin sekresyonu sağlanır. Adacık hücrelerinden portal damarlara olan sekresyon karakteristik olarak pulsatildir ve milyonlarca adacık hücresinden koordine şekilde aynı anda salgılanır. İlk hızlı bir insülin sekresyon aşaması sonrası ardından hormonun daha az yoğun fakat daha uzun süre kalıcı olarak salgılanması ile bifazik insülin sekresyonu gerçekleşir. [68] İnsülin, tirozin kinaz bağımlı insülin reseptörlerine bağlanması ile reseptör aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler bir dizi protein-protein etkileşimi ile glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açar. Etkileşmelerdeki uygunsuzluk insülin direncine yol açabilir. Protein-protein etkileşimlerinin iki ana kademesi, hücre içi insülinin etki etmesine sebep olur; bu yollardan biri, metabolizmanın düzenlenmesinde (protein, karbonhidrat ve lipit metabolizması) yer alır ve diğeri, büyüme, farklılaşma, DNA sentezi gibi mitojenik süreçlerin kontrol edilmesinde bir rol oynar. [69]

Dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve TNF-alfa'daki artış reseptör substrat fosforilasyon ve yapısında bozukluklara neden olabilmektedir.[70] Makrofajlarda üretilen pluripotent bir sitokin olan TNF-alfa'nın önemli bir endojen üretim yeri de yağ dokusudur. Bu sitokinin üretimi ve ekspresyonu obezitede artar ve bu artan ekspresyon periferik insülin direncinde önemli bir yer tutar. TNF-alfa'nın IRS-1 serin fosforilasyonunu inhibe ettiği ve glukoz taşıyıcı protein 4 (GLUT4)'ün ekspresyonunu azaltarak insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir. TNF-alfa artışının, normoglisemi varlığında bile hiperinsülinemi ile birlikte olduğu gösterilmiştir.[71]

İnsülin Reseptör Substrat molekülleri ile aktifleşen Fosfoinositol-3 fosfat yolağı insülinin metabolik etkilerinden sorumlu iken; Ras-mitojen aktive protein yolağı ise insülinin büyüme, gelişme, mitojenik ve vasküler etkilerinden sorumludur. Prereseptör, reseptör ya da postreseptör düzeyinde kromozomun kodlanmasından hücre içi sinyal ileti sistemlerine kadar olan herhangi bir basamakta meydana gelen bozukluklar insülin direncine neden olmaktadır. İnsülin Reseptör Substrat 1 ve İnsülin Reseptör Substrat 2 normalde sitoplazmada Foxa1, Foxo1 transkripsiyonel faktörlerini inhibe ederler ve karaciğerdeki lipid ve glukoz metabolizmasını düzenlerler. İnsülin Reseptör Substrat yolağındaki zayıflama Foxo1 faktörü üzerindeki inhibisyonu ortadan kaldırır ve bu da karaciğerde glukoneogenez ve lipogenezin artmasına neden olur. İnsülin direncinin bu yolla hepatosteatoz oluşturduğu bilinmektedir [72]

### 2.4.3 İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İnsülin direncinin ve β-hücre fonksiyonunun ölçülmesi, DM ve MS gibi metabolik bozuklukların araştırılmasında önemli bir yer tutar.[73] İnsülin direncini tahmin etmek için basit indekslerden karmaşık tekniklere kadar değişen birçok yöntem mevcuttur. ( Tablo-7) [74]

Hiperinsülinemik-öglisemik klempleme yöntemi, insülin direncini ölçmek için altın standart yöntem olarak kabul edilir. [75] Hasta insülin kullanmaktaysa 24 saat öncesinden kesilir ve 12 saat açlık sonrası teste başlanır. Sürekli insülin infüzyonu ile hiperinsülinemik bir durum oluşturulur ve glukoz konsantrasyonunu sabit tutmak amacıyla da devamlı glukoz infüzyonu uygulanır. Test sırasında

arteriyovenöz glukoz farkı, insülin sensitizasyonu ve insülin infüzyonu nedeniyle artar. Böylece insülin sensitizasyonu glukoz infüzyon hızı kullanılarak tahmin edilir. İnsülin direnci olan bireylerde glukoz kullanım hızının azalmış olduğu gözlenmiştir. Bu yöntem erken ve geç faz insülin sekresyonu hakkında bilgi almak için kullanılan güvenilir bir yöntemdir. [75,76] Günlük pratik için uygun olmayan ve araştırma amacıyla kullanılan bu test invaziv, maliyetli, zaman alan bir yöntemdir ve bu konuda deneyimli kişilerce yapılmalıdır. [77]

Oral Glukoz Tolerans Testi, Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA) Minimal Model İle Frequently Sampled İntravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT), İnsülin Tolerans Testi gibi dinamik testler, HOMA (Homeostasis Model Assesment) ve QUICKY (Quantative Insülin Sensitivity Check Index) gibi basit indeksler ve bir takım biyokimyasal belirteçler de insülin direncinin ölçülmesinde kullanılan diğer yöntemlerdir. [78,79,80]

Tahmini glukoz kullanım hızı (eGDR), günlük pratikte insülin direncini ölçmek için uygulaması kolay alternatif bir yöntem olarak önerilmiştir. eGDR skoru orijinal olarak Pittsburgh EDC çalışmasından T1DM'li 24 katılımcıdan oluşan bir alt grupta öglisemik-hiperinsülinemik klemp ile geliştirilmiş ve doğrulanmıştır.[81] Bu çalışmada başlangıçta bel-kalça oranı (BKO), hipertansiyon varlığı ve HbA1c gibi klinik faktörler kullanılarak eGDR hesaplaması yapılmıştır. Bununla birlikte, beden kitle indeksi veya bel çevresi ile de insülin direnci ile benzer bir ilişki sağladığı da gösterilmiştir.[81,82]

T2DM'li hastalarda, HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) ve Matsuda indeksi gibi dolaylı yöntemlerin insülin direncinin değerlendirilmesi için yararlı olduğu gösterilmiştir ancak her ikisi de korunmuş bir β-hücre fonksiyonu gerektirdiğinden T1DM'li hastalarda kullanımları sınırlıdır. [74] Bu nedenle T1DM hastalarında insülin direncinin değerlendirilmesi için başka formüller önerilmiştir. [83]

Williams ve arkadaşlarının hiperinsülinemik- öglisemik klempleme çalışmaları ve sonuçlarını değerlendirerek oluşturdukları eGDR formülü aşağıdaki gibidir. [81]

eGDRbko= 24.31 - (3.29 x HT) - (0.57 x HbA1c) -- (12.22 x BKO)

eGDRbç= 21.158 - (3.407 x HT) - (0.55 x HbA1c) -- (0.09 x BÇ)

Düşük değerler insülin direnci varlığını göstermektedir. Bu özellikle önemlidir, çünkü eGDR'deki bir azalma, artan nefropati[84], periferik vasküler hastalık[85], koroner arter hastalığı[86] ve ölüm[86,87] riski ile ilişkilidir ve daha düşük değerler daha büyük risk varlığının bir göstergesidir. DCCT'den (Diabetes Control And Complications Trial) elde edilen sonuçlar ayrıca düşük eGDR ile hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyon riskinin artması arasındaki ilişkiyi desteklemekte ve Double diyabeti ( Çift/Hibrid Diyabet) tanımlamak için metabolik sendromun kullanımına kıyasla eGDR'nin komplikasyonları öngörmedeki üstünlüğünü göstermektedir. [88] Metabolik sendroma benzer şekilde, eGDR ağırlık ve kan basıncını içerir, ancak belirli bir tedavinin etkinliğinin izlenmesine izin veren ve klinik kullanım için çekici kılan sürekli bir değişkendir.

## 2.5. METABOLİK SENDROM

### 2.5.1. Tanım

İnsülin direnci, abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde yer alan "metabolik sendrom" (MS) ilk olarak 1988 Banting dersinde "Sendrom X" olarak tanımlandı. Reaven, sendromun insülin direncinin varlığına bağlı olduğunu ve glukoz intoleransı, hipertansiyon ve dislipidemi ile sonuçlandığını öne sürdü.[89] MS'un ilk resmi tanımı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1998'de yapıldı. Günümüze kadar ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu , insülin direnci sendromu ve polimetabolik sendrom, gibi çeşitli tanımlamalar da önerildi. [90] Tanımlamalar ve tanı kriterleri birtakım farklılıklar içerse de genel görüş, insülin direncinin metabolik sendrom gelişmesinde temel etken olarak kabul edildiğidir.

### 2.5.2. Epidemiyoloji

Küresel bir epidemi olarak kabul edilen metabolik sendrom sıklığı yıllar içinde giderek artmakta ve yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığına göre değişmekle birlikte kullanılan kriterlere ve toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Türkiye'de 20 yaş ve üstü yetişkinlerde NECP/ATP III kriterleri kullanılarak yapılan

METSAR çalışmasında MS prevalansı %33.9 (erkeklerde %28 ve kadınlarda %39.6), İDF kriterleri ile elde edilen verilerde ise %42.6 olarak bulunduğu görülmektedir.[91] Yine ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında MS varlığının kadınlarda yaş ile artarak 60-69 yaş grubunda %56'ya kadar yükseldiğini ve erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44 düzeylerine ulaştığı bildirilmiştir. [92] Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan NHANES III (1988 - 1994) kohort çalışmasında hastaların %22'sinde metabolik sendrom varlığı saptanmıştır. NHANES 2011 ve 2016 kohort verilerinde ise %34,7'sinin kriterleri karşıladığı ve metabolik sendrom sıklığında artış meydana geldiği görülmektedir. [93]

### 2.5.3. Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısı için günümüze kadar çeşitli tanı kriterleri belirlenmiştir. Bunlardan Dünya Sağlık Örgütü-1999, National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001 ve International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri en sık kullanılanlardır.[94,95]

**Tablo 7: Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

| |
|---|
| Aşağıdakilerden en az biri;<br>• İnsülin direnci<br>• Bozulmuş glukoz toleransı<br>• Aşikâr diabetes mellitus<br>ve<br>Aşağıdakilerden en az ikisi:<br>• Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)<br>• Dislipidemi (trigliserid düzeyi> 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl)<br>• Abdominal obezite (BKİ> 30 kg/m2 veya bel/kalça oranı erkekte> 0.90, kadında><br>0.85)<br>• Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı> 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı> 30 mg/g) |

**Tablo 8: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

| |
|---|
| Aşağıdakilerden en az üçü;<br>• Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde> 102 cm, kadınlarda> 88 cm)<br>• Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)<br>• Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)<br>• Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg)<br>• Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl) |

**Tablo 9: International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

| |
|---|
| • Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)<br>ve<br>Aşağıdakilerden en az ikisi<br>• Trigliserid ≥ 150 mg/dl<br>• HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl<br>• Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg<br>• Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM |

### 2.4.3. Tedavi

Metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar dahil non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), polikistik over sendromu (PCOS), obstrüktif uyku apnesi (OSA), non-alkolik steatohepatit (NASH), kanser gibi birçok hastalığın patogenezinde rol almaktadır. Tedavide amaç öncelikli olarak altta yatan insülin direncinin düzeltilmesi ve bu gibi hastalıkların gelişme riskini azaltmaktır. [96]

Metabolik sendrom tedavisinde ilk ve temel basamak, yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliğinin yetersiz olduğu ya da ek tedavi gerektiği durumlarda bireyselleştirilmiş hasta hedefleri gözetilerek obezite, hipertansiyon ve dislipideminin farmakolojik olarak da tedavi edilmesi mümkündür. [97]

Başlı başına ciddi ve bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olan hipertansiyon, metabolik sendromun temel komponentlerinden biridir. Yüksek tansiyona sahip hastaların insülin direncine de yatkınlık gösterdiği gösterilmiştir. [98] [99] Kan basıncı hedeflerine ulaşılmaması halinde ACE inhibitörleri, ARB'ler, beta-

blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretikler tedavide kullanılan 5 büyük ilaç grubudur. [100]

Kardiyovasküler hastalık riski daha yüksek olan MS hastalarında aterotrombotik olayları önlemek ve birincil korunma amacıyla düşük doz aspirin kullanımı önerilmektedir. [101,102]

## 2.6. DOUBLE DİYABET (TİP-3 DİYABET, DUBLE DİYABET, ÇİFT DİYABET, HİBRİD DİYABET)

Tip 2 diyabet (T2DM), genellikle temelinde insülin direnci olan ve kademeli olarak ilerleyen pankreatik β-hücre yetmezliği ile gelişen yaygın görülen bir metabolik bozukluktur. Buna karşılık, pankreas adacık hücrelerinin immun aracılı yıkımı ve mutlak veya göreceli insülin yokluğu olarak tanımlanabilen tip 1 diyabetin (T1DM), tek tip bir fenotipe sahip olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte, T1DM'li bireylerde insülin direncinin gelişmesi, farklı bir karışık T1DM ve T2DM fenotipinin veya "Double Diyabet"in (DD) ortaya çıkmasına yol açmıştır.[103]

Son yıllarda aşırı kilolu, ailesinde tip 2 diyabet öyküsü ve/veya insülin direncinin klinik özellikleri olan tip 1 diyabetli (T1DM) bireyleri belirtmek için ’Tip 3 diyabet’, ’Double diyabet’ veya b’Dual diyabet’ olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır.[103] Double diyabet (DD), obezite ve insülin direnci gibi tip 2 diyabetin klinik belirtilerini gösteren tip 1 diyabetli bireyleri tanımlamak için kullanılan yeni bir terimdir.[104]

Double diyabet terimi hafif kilolu, ailesinde T2DM öyküsü bulunan T1DM’li hastaların yüksek insülin dozlarında bile yeterli glisemik kontrole sahip olmamalarının gözlemlenmesi ile ilk kez 1991 yılında ortaya çıkmıştır.[105] Tip 1 diyabetli bu alt grupta sayılabilecek hastaların β-hücre yıkımı geliştirmemiş olsaydı, muhtemelen yaşam boyu bazılarına tip 2 diyabet teşhisi konacağı ileri sürülmüştür.[106]

Çeyrek asırdan fazla bir süre önce “double diyabet” terimi ilk kez kullanılmasına rağmen, bu birey grubunu tanımlamak için hala net kriterler bulunmamaktadır. Prevalansı net bilinmemekle beraber az sayıda epidemiyolojik veri çalışmaları mevcuttur. Merger ve ark. büyük bir epidemiyolojik çalışmada, T1DM'li hastaların toplam %25.5'inin ek olarak metabolik sendroma da sahip olduğunu gözlemlemiştir.[104] Benzer şekilde, Doğu Delhi'den ve komşu Hindistan bölgesinden

gelen genç başlangıçlı diyabet hastalarını içeren bir çalışmada, araştırmacılar bireylerin %7'sini DD hastaları olarak sınıflandırmışlardır.[107]

T2DM aile öyküsü olan T1DM'li bireylerin, aile öyküsü olmayanlara göre daha fazla insülin dozu kullandığı, daha yüksek beden kitle indeksine ve daha kötü glisemik kontrole sahip olduğu ve bu hastalarda mikro ve makrovasküler komplikasyonların arttığı gösterilmiştir.[108]

Tip 1 diyabetlilerde insülin direncinin, zayıf glisemik kontrole ve artan aterojenik lipit profiline neden olarak, en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için daha yüksek bir risk oluşturduğu düşünülmektedir. Böylece mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının tanı ve tedavisinde, insülin direncinin tespiti ve tedavisi önem kazanmaya başlamıştır.[109]

Tip 1 diyabetli hastalara uygulanan insülinin titrasyonu, double diyabetli hastaların tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca double diyabetli hastaların tedavisinde etkin kilo kaybı ve kompleks diyetlerle beraber erken yaşta, morbiditeyi azaltmaya ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olacak kan basıncını düşürücü, anti-hiperlipidemik ve anti-trombotik ajanlar gibi daha agresif vasküler koruyucu stratejilerin gerekli olup olmadığına yönelik çalışmaların arttırılması önerilmektedir.[103]

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya,1 Ocak 2022- 30 Haziran 2022 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından tip 1 DM tanısı ile takip edilen 83 kadın, 76 erkek olmak üzere toplam 159 hasta dahil edilmiştir. Araştırmamız; endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalarla yapılmış prospektif, tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilme şartları; 18 yaşın üzerinde olması, tip 1 diabetes mellitus tanısı olmasıdır. 18 yaş altı, gebelik ve emzirme döneminde olan, çalışmaya katılım onamı vermeyen ve hastane otomasyon sistemindeki teknik nedenlerle tez verisi toplanamayan hastalar dışlanmıştır.

Demografik ve antropometrik özelliklerde yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aile öyküsü, sigara kullanımı, boy (cm), kilo (kg) , bel çevresi (cm) , bel kalça oranı, beden kitle indeksi ($kg/m^2$) değerleri alındı. Klinik verilerde eşlik eden hastalıklar, diyabet süresi, günlük toplam insülin dozu (IU/kg/gün), mikrovasküler komplikasyonlar( nöropati, retinopati, nefropati), makrovasküler komplikasyonlar ( koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) varlığı kaydedildi. Diyabetik nefropatiyi araştırmak için albuminüri ölçümü ile birlikte eGFR hesaplanmıştır. Sabah alınan spot idrar örneklerinde mikroalbümin/kreatinin oranı <30 mg/g normoalbuminüri,30-299 mg/g arası mikroalbuminüri, >300 mg/g makroalbuminüri olarak kabul edildi. eGFR hesabı için CKD-EPI formülü tercih edildi, kronik böbrek yetersizliği varlığı eGFR sonucuna göre değerlendirildi. Diyabetik retinopati (DRP) için gözdibi muayenesi ile retinopati taraması yapılmış hastaların sonuçları kaydedildi, taraması yapılmayanların retinopati açısından değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların diyabetik nöropati taraması, klinik yakınma ve fizik muayene sırasında 10 gramlık bası yapan monofilaman ve diyapazon ile yapıldı, otonom nöropatinin semptom ve bulguları değerlendirilip kaydedildi.

Metabolik sendrom varlığını tespit etmek için IDF 2005 kriterleri kullanıldı. Diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci varlığı hastalarımızın hepsinde pozitif kriter olarak kabul edildi. Hastalar hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif

kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) ve abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) varlığı kriterlerinden en az iki kriteri sağlaması açısından değerlendirildi.

İnsülin direnci varlığı estimated glucosal disposal rate (eGDR) formülü ile hesaplandı. eGDR için bel-kalça oranı (BKO) kullanıldığında eGDRbko şeklinde, bel çevresi (BÇ) kullanılarak hesaplandığında ise eGDRbç şeklinde kısaltılmıştır.

Formüller;

eGDRbko= 24.31 - (3.29 x HT) - (0.57 x HbA1c) -- (12.22 x BKO)

eGDRbç= 21.158 - (3.407 x HT) - (0.55 x HbA1c)- (0.09 x BÇ) olacak şekilde hesaplandı.

Formülde yer alan hipertansiyon var ise 1, yok ise 0 olarak kabul edildi. HbA1c için son başvurudaki değer alındı.

İnsülin direnci varlığını tayin etmede kullanılması öngörülen eGDR değeri bu formüller kullanılarak hesaplandı. Hesaplanmış bu değerlerin diyabetik komplikasyonlar ve metabolik sendrom ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 28.12.2021 tarihli izin alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. (EK-1).

### 3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum ve IQR değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın sebebi araştırılırken, Benferroni çoklu karşılaştırma testinden

faydalanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır ve kategorik değişkenlerin analizi Ki-Kare (Exact) Testi ile gerçekleştirilmiştir. Nicel değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Spearman Korelasyon testinden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

# 4. BULGULAR

Araştırmamıza 1 Ocak 2022- 30 Haziran 2022 tarihleri arasında insülin direnci varlığının ve sıklığının estimated glucose disposal rate (eGDR) kullanılarak saptanması ve diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisinin incelenmesi amacıyla Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından tip 1 DM tanısı ile takip edilen 83 kadın, 76 erkek olmak üzere toplam 159 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların demografik verileri Tablo 10'de gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Hastaların demografik verilerinin dağılımı

| | **n** | **%** |
|---|---|---|
| **Cinsiyet (n:159)** | | |
| Erkek | 76 | 52,2 |
| Kadın | 83 | 47,8 |
| **Eğitim Durumu** | | |
| Okuma yazma yok | 2 | 1,26 |
| İlköğretim | 46 | 28,93 |
| Lise | 69 | 43,4 |
| Lisans ve Üstü | 42 | 26,42 |
| **Aile Öyküsü** | | |
| Anne | 32 | 20,13 |
| Baba | 22 | 13,84 |
| Erkek Kardeş | 10 | 6,29 |
| Kız Kardeş | 21 | 13,21 |
| **Diyabet süre (yıl)** | | |
| Toplam | 159 | 11,53±8,88 |
| **İnsülin Kullanımı** | | |
| Toplam doz | 159 | 48,96±20,33 |
| Kilo başı insülin dozu (IU/kg/gün) | 159 | 0,75±,27 |
| **Sigara Kullanımı** | | |
| Evet | 44 | 27,67 |
| Hayır | 115 | 72,33 |
| **Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü** | | |
| Evet | 7 | 4,40 |
| Hayır | 152 | 95,60 |

Hastaların yaş ortalaması 34,14±11,48 yıl olup %52,2'si kadındır. Diyabet sürelerinin ortalaması 11,53±8,88 iken tip 1 dm tanı yaşı ortalaması 22,61±10,60 olarak hesaplanmıştır. Eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde, %28,9'u ilköğretim, %43,4'ü lise ve %26,4'ü lisans ve lisansüstü mezunu olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Bireylerin %27,6'sı sigara kullanmaktadır ve hastaların %4,4'ünde kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmaktadır. İnsulin toplam doz ortalaması 48,96±20,33, kg başına kullandığı insülin ortalaması 0,75±,27 IU/kg/gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların %20,1'inin annesinde DM, %13,8'inin babasında DM, %6,2'sinin erkek kardeşinde DM, %13,2'sinde kız kardeşinde DM tanısı vardır (Tablo 10).

Hastaların komplikasyon taramalarının sonuçları Tablo 12 de gösterilmiştir. Hastalarda makrovasküler komplikasyon görülme sıklığı %4,4, mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığı %54,7 olarak bulunmuştur. %67,3 oranında retinopati bulgusu yokken, %20,1'inde non-proliferatif diyabetik retinopati, %12,5'inde ise proliferatif diyabetik retinopati bulunmuştur. Hastaların %13,8'inde mikroalbuminüri, %5,6'sında makroalbuminüri ve %8,8'inde kronik böbrek yetmezliği olduğu bulunmuştur. Hastaların %39,6'sında diyabetik periferal nöropati olduğu görülmüştür. (Tablo 11)

**Tablo 11.** Çalışma hastalarında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların dağılımı

| | **n** | **%** |
|---|---|---|
| **Makrovasküler Komplikasyonlar** | | |
| Var | 7 | 4,40 |
| Yok | 152 | 95,60 |
| **Makrovasküler Komplikasyonlar** | | |
| Var | 87 | 54,72 |
| Yok | 72 | 45,28 |
| **Retinopati** | | |
| Proliferatif | 20 | 12,58 |
| Non-proliferatif | 32 | 20,13 |
| Yok | 107 | 67,30 |
| **Nefropati** | | |
| Kronik Böbrek Yetmezliği | 14 | 8,81 |
| Makroalbuminüri | 9 | 5,66 |
| Mikroalbuminüri | 22 | 13,84 |
| **Nöropati** | | |
| Var | 63 | 39,62 |
| Yok | 96 | 60,38 |

Diğer değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri de Tablo 12'te verilmiştir.

**Tablo 12.** Çalışma hastalarına ait antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları ve eGDR değerleri

| | **n/ Ort.±s.s.** | **%/ Medyan (Min-Mak)** |
|---|---|---|
| **Antropometrik Ölçümler** | | |
| Kilo (kg) | 65,25±13,00 | 65 (35-114) |
| Boy (cm) | 166,31±10,68 | 165 (145-191) |
| Bel çevre (cm) | 83,61±11,96 | 81 (55-128) |
| Kalça çevre (cm) | 100,07±10,13 | 100 (73-125) |
| Bel kalça oranı | 0,84±,08 | 0,83 (0,6-1,1) |
| BMI kg/m2) | 23,57±4,00 | 23,39 (14,68-35,19) |
| **Laboratuvar Bulguları** | | |
| HbA1c (%) | 10,24±2,27 | 10,1 (5,8-16,8) |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,82±,79 | 0,7 (0,29-7,7) |
| LDL( mg/dl) | 107,52±36,51 | 99 (54-223) |
| HDL (mg/dl) | 54,21±17,35 | 52 (24-112) |
| TG (mg/dl) | 109,21±73,47 | 95 (28-655) |
| Spot malb/kre (mg/gr) | 188,23±803,37 | 11 (1,7-6059) |
| Spot mpro/kre (mg/gr) | 361,86±997,41 | 109 (5-5680) |
| **eGDR** | | |
| eGDRbc | 7,61±2,03 | 7,94 (-0,82-11,8) |
| eGDRbko | 7,9±2,05 | 8,05 (0,24-12,44) |

Kısaltmalar: Ort, ortalama; SS, Standart sapma; BMI, Beden kitle indeksi; Spot malb/kre, Spot mikroalbumin/kreatinin oranı; Spot mpro/kre, spot mikroprotein/kreatinin oranı; eGDR, estimated glucose disposal rate. Kategorik değişkenler sayı (%) şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± SS olarak gösterilmiştir.

eGDRbc düzeylerinin diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). Kby olanların eGDRbc puanı (M=4), olmayanlara göre (M=7,99) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, kardiyovasküler hastalık öyküsü olan grupta eGDRbc ölçüm düzeyi anlamlı düzeyde düşük gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Retinopati açısından proliferatif diyabetik retinopati grubunun eGDRbc ölçüm puanı (M=5,34) diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşüktür. Nefropati açısından makroalbuminüri ve kronik böbrek yetmezliği olan gruplar nefropati olmayan gruba göre düşüktür. Nöropati, makrovasküler, mikrovasküler, metabolik sendrom varlığı olan grupta eGDRbc ölçüm puanı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (Tablo 13)

**Tablo 13.** Çalışma gruplarında $eGDR_{BÇ}$ düzeyleri arasındaki ilişki analizi

| | **$eGDR_{bç}$** | |
|---|---|---|
| | **Ort. ± s.s.** | **p** |
| **Cinsiyet** | | |
| Kadın | 7,74±2,32 | 0,086 |
| Erkek | 7,46±1,66 | |
| **Makrovaskuler** | | |
| Yok | 7,77±1,80 | **0,003** |
| Var | 4,1±3,40 | |
| **Kardiyovasküler hastalık öyküsü** | | |
| Yok | 7,77±1,80 | **0,003** |
| Var | 4,1±3,40 | |
| **Mikrovaskuler** | | |
| Yok | 8,12±1,55 | **0,010** |
| Var | 7,18±2,27 | |
| **Retinopati** | | |
| Yok | 7,98±1,56 | **<0,001** |
| Non-proliferatif diyabetik retinopati | 7,8±2,02 | |
| Proliferatif diyabetik retinopati | 5,29±2,74 | |
| **Nefropati** | | |
| Yok | 8,02±1,59 | **0,001** |
| Mikroalbuminüri | 7,35±2,41 | |
| Makroalbuminüri | 5,85±2,10 | |
| Kronik böbrek yetmezliği | 5,75±2,91 | |
| **Nöropati** | | |
| Yok | 8,17±1,55 | **<0,001** |
| Var | 6,74±2,36 | |
| **Metsen. varlığı** | | |
| Yok | 8,1±1,53 | **<0,001** |
| Var | 5,86±2,57 | |

eGDRbko düzeylerinin diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi değerlendirildiğinde ise yine istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). Kby olanların eGDRbko puanı (M=3,79), olmayanlara göre (M=8,11) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, kardiyovasküler hastalık öyküsü olan grupta eGDRbko ölçüm düzeyi anlamlı düzeyde düşük gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Retinopati açısından proliferatif diyabetik retinopati grubunun eGDRbko ölçüm puanı (M=6,21) diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşüktür. Nefropati açısından makroalbuminüri ve kronik böbrek yetmezliği olan gruplar nefropati olmayan gruba göre düşüktür. Nöropati, makrovasküler, mikrovasküler, metabolik sendrom varlığı olan grupta eGDRbko ölçüm puanı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuçlar eGDRbc ile benzerdir (Tablo 14).

**Tablo 14.** Çalışma gruplarında $eGDR_{Bko}$ düzeyleri arasındaki ilişki analizi

| | **$eGDR_{bko}$** | |
|---|---|---|
| | **Ort. ± s.s.** | **p** |
| **Cinsiyet** | | |
| Kadın | 8,05±2,27 | 0,155 |
| Erkek | 7,73±1,77 | |
| **Makrovaskuler** | | |
| Yok | 8,03±1,86 | **0,011** |
| Var | 5,08±3,65 | |
| **Kardiyovasküler hastalık öyküsü** | | |
| Yok | 8,03±1,86 | **0,011** |
| Var | 5,08±3,65 | |
| **Mikrovaskuler** | | |
| Yok | 8,45±1,70 | **0,002** |
| Var | 7,44±2,20 | |
| **Retinopati** | | |
| Yok | 8,3±1,70 | **<0,001** |
| Non-proliferatif diyabetik retinopati | 7,86±1,84 | |
| Proliferatif diyabetik retinopati | 5,8±2,78 | |
| **Nefropati** | | |
| Yok | 8,31±1,73 | **<0,001** |
| Mikroalbuminüri | 7,52±2,44 | |
| Makroalbuminüri | 6,33±1,55 | |
| Kronik böbrek yetmezliği | 6,14±2,66 | |
| **Nöropati** | | |
| Yok | 8,39±1,72 | **<0,001** |
| Var | 7,14±2,28 | |
| **Metsen. varlığı** | | |
| Yok | 8,29±1,71 | **<0,001** |
| Var | 6,51±2,53 | |

eGDRbc ile yaş, kilo, bel çevre, bel kalça oranı, BKİ, HbA1c, Trigliserid düzeyi ve Spot idrarda mikroprotein/kreatinin oranı değişkenleri arasında orta düzeyde, negatif yönlü ve anlamlı ilişkiler vardır ($0,30<r<0,70$; $p<0,05$). eGDRbc ile tip1 dm tanı yaşı, insülin toplam doz, kalça çevre, kreatinin, LDL ve Spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı değişkenleri arasında düşük düzeyde, negatif yönlü ve anlamlı ilişkiler vardır ($r<0,30$; $p<0,05$). Ayrıca, eGDRbc ile HDL ve GFR değişkenleri arasında düşük düzeyde, pozitif yönlü ve anlamlı ilişkiler olduğu gözlemlenmiştir.(Tablo 15).

**Tablo 15.** $eGDR_{bç}$ ile çalışma hastalarının biyokimyasal ve klinik verileri ile korelasyonu

| | | **eGDRbc** |
|---|---|---|
| Yaş | r | -0,315** |
| | p | **0,000** |
| Diyabet süre(yıl) | r | -0,132 |
| | p | 0,098 |
| Tip 1 dm tanı yaşı | r | -0,235** |
| | p | **0,003** |
| Sigara | r | -0,146 |
| | p | 0,066 |
| İnsulin toplam doz (IU/gün) | r | -0,188* |
| | p | **0,018** |
| Kiloyains (IU/kg/gün) | r | -0,067 |
| | p | 0,405 |
| Kilo (kg) | r | -0,316** |
| | p | **0,000** |
| Boy (cm) | r | -0,008 |
| | p | 0,918 |
| Bel çevresi (cm) | r | -0,497** |
| | p | **0,000** |
| Kalça çevresi (cm) | r | -0,280** |
| | p | **0,000** |
| Bel kalça oranı | r | -0,476** |
| | p | **0,000** |
| BKİ ($kg/m^2$) | r | -0,314** |
| | p | **0,000** |
| HbA1c (%) | r | -0,607** |
| | p | **0,000** |
| Kreatinin(mg/dl) | r | -0,175* |
| | p | **0,027** |
| LDL (mg/dl) | r | -0,242** |
| | p | **0,002** |
| HDL (mg/dl) | r | 0,239** |
| | p | **0,002** |
| Trigliserid (mg/dl) | r | -0,393** |
| | p | **0,000** |
| Spotmalbkre (mg/gr) | r | -0,251** |
| | p | **0,001** |
| Spotmprokre (mg/gr) | r | -0,327* |
| | p | **0,022** |
| GFR (ml/dak/1.73 m2) | r | 0,240** |
| | p | **0,002** |

eGDRbko ile bel kalça oranı, HbA1c, trigliserid ve Spot idrarda mikroprotein/kreatinin oranı değişkenleri arasında orta düzeyde, negatif yönlü ve anlamlı ilişkiler vardır (0,30<r<0,70; p<0,05). eGDRbko ile yaş, tip1 dm tanı yaşı, sigara, bel çevre, LDL ve Spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı değişkenleri arasında düşük düzeyde, negatif yönlü ve anlamlı ilişkiler vardır (r<0,30; p<0,05). Ayrıca, eGDRbko ile HDL arasında ise düşük düzeyde, pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (Tablo 16)

**Tablo 16.** eGDRbko ile çalışma hastalarının biyokimyasal ve klinik verileri ile korelasyonu

| | | **eGDRbko** |
|---|---|---|
| **Yaş** | r | -0,195 |
| | p | **0,014** |
| **Diyabet süre (yıl)** | r | -0,059 |
| | p | 0,458 |
| **Tip 1 dm tanı yaşı** | r | -0,157 |
| | p | **0,048** |
| **Sigara** | r | -0,156 |
| | p | **0,049** |
| **İnsulin toplam doz (IU/gün)** | r | -0,018 |
| | p | 0,825 |
| **Kiloyains ( IU/kg/gün)** | r | -0,020 |
| | p | 0,800 |
| **Kilo (kg)** | r | -0,066 |
| | p | 0,409 |
| **Boy (cm)** | r | 0,048 |
| | p | 0,547 |
| **Bel çevresi (cm)** | r | -0,274 |
| | p | **0,000** |
| **Kalça çevresi (cm)** | r | 0,091 |
| | p | 0,253 |
| **Bel kalça oranı** | r | -0,560 |
| | p | **0,000** |
| **BKİ ( kg/m$^2$)** | r | -0,057 |
| | p | 0,479 |
| **HbA1c %** | r | -0,698 |
| | p | **0,000** |
| **Kreatinin (mg/dl)** | r | -0,112 |
| | p | 0,159 |

| | | |
|---|---|---|
| **LDL mg/dl)** | r | -0,204 |
| | p | **0,010** |
| **HDL mg/dl)** | r | 0,265 |
| | p | **0,001** |
| **Trigliserid mg/dl)** | r | -0,385 |
| | p | **0,000** |
| **Spotmalbkre (mg/gr)** | r | -0,272 |
| | p | **0,001** |
| **Spotmprokre (mg/gr)** | r | -0,415 |
| | p | **0,003** |
| **GFR (ml/dak/1.73 m2)** | r | 0,133 |
| | p | 0,095 |

# 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Tip 1 DM hastalarında insülin direncinin varlığı araştırılmış ve insülin direncinin diyabetin kronik komplikasyonları ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmadan bulduğumuz en önemli sonuç Tip 1 diyabet hastalarında metabolik sendrom sıklığının %22 bulunması ve de bu hastalarda insülin direncinin belirlenmesinde kullanılan eGDR'nin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların varlığı ile güçlü bir ilişki göstermesidir.

Tip 1 DM, yıllar boyunca patofizyolojisinde insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği olan Tip 2 DM ve metabolik sendromdan açık bir şekilde farklı konumlandırılmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla, geleneksel olarak normal ya da düşük kilolu olması beklenen T1DM'li bireylerin önceden kabul edilmeyen obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi MS belirtileri gösterdiği ve bu kişilerin genellikle ailelerinde tip 2 diyabet ve/veya hipertansiyon öyküsü olduğu gözlemlenmiştir.[88,110] Obezite görülme sıklığının artması, yoğun insülin tedavisi ve azalmış fiziksel aktivite gibi nedenlerle her iki diyabet formunun belirtilerini bir arada gösteren kişilerin sıklığı giderek artmaktadır. Bu da beraberinde temelinde insülin direnci yatan ve kardiyovasküler riski arttıran metabolik sendromu getirmektedir.

Tip 1 DM hastalarında MS, farklı tanımlamalar dikkate alınarak birçok çalışmada incelenmiş olup yaşa, çalışılan popülasyona ve tanıma bağlı olarak prevalansı %8 ile %45 arasında değiştiği gözlemlenmiştir.[104] Killpatrick ve ark. 2007 yılında yaptığı çalışmasında 1337 tip 1 DM tanılı yetişkin hastadan 291'ini (%22) IDF kriterlerine göre metabolik sendromlu olarak tanımlamıştır.[111] Davis ve ark'larının çalışmasında 127 T1DM'li hasta dahil edilmiş, MS sıklığı çalışmanın yapıldığı diyabeti olmayan popülasyonda %42 iken T1DM'li hastalarda DSÖ kriterlerine göre %44,9, ATP3'e göre %42,1 ve IDF'e göre %39,4 olarak saptanmıştır.[112] 2021 yılında Lam-Chung ve ark'ları tarafından yapılan güncel bir çalışmada 70 T1DM tanılı hasta incelenmiş ve %30 (n:21) 'unun MS kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir. Lee ve arkadaşlarının ortalama yaşları 44.3 ± 15.6 olan, 2120 Tip 1 diyabetli erişkinde WHO kriterleri ile metabolik sendrom prevalansı araştırılmış ve %30 oranında bulunmuştur, ayrıca hipertansiyon oranındaki artışın

yaşla birlikte arttığını gözlemlemiştir. (<40 yaşındakilerde %21, 40-60 yaşındakilerde %35 ve >60 yaşındakilerde %44)[113] Bizim çalışmamızda tip 1 DM hastalarında IDF kriterleri ile metabolik sendrom görülmesi literatürle benzer oranda % 22 (n:35) olarak bulundu. Hipertansiyon varlığı ise hastaların %11,3'ünde tespit edildi.

Metabolik sendrom varlığı insülin direnci için iyi bir işarettir, ancak metabolik sendrom tanı kriterlerinde hipergliseminin bulunması T1DM hastalarında MS prevalansını potansiyel olarak fazla tahmin ettirmektedir. Bu nedenle T1DM hastalarında insülin direnci tahmin ve tayininde MS varlığının kullanımı sınırlanmaktadır. Bu da T1DM popülasyonunda insülin direnci için daha uygun bir ölçümün gerekli olduğu fikrini desteklemektedir. Hiperinsülinemik-öglisemik klempleme yöntemi ve sonuçları değerlendirilerek geliştirilen ve günlük pratikte kullanılabilir olan eGDR formülü kullanılarak T1DM'de insülin direnci belirlenebilmektedir.[81] Formülde yer alan parametrelerden biri olan HbA1c, diyabet hastalarında son 8-12 haftalık dönemdeki diyabet kontrolü parametrelerinden en iyisi olarak kabul edilir. Diyabet komplikasyonlarının en güçlü belirleyicisi glisemik kontroldür ve normal glikolize hemoglobine ulaşmak diyabet yönetiminde birincil hedef olarak kabul edilir.[114] Amerikan Diyabet Derneği 2022 kılavuzunda, Tip 1 diyabetli çoğu hasta için HbA1c hedefinin %6.5-7.5 olmasını önermektedir.[115] Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki on dokuz ülkedeki tip 1 diyabet kayıtlarından elde edilen veriler ( n=324.501), hastaların %84'ünün bu hedefin üzerinde HbA1c saptandığını göstermiştir.[116] Çalışmamızda yer alan T1DM'li hastaların HbA1c ortalamaları 10,24±2,27 olarak bulunmuş olup metabolik kontrol değerlerinin üstünde olduğu görülmektedir. Çalışma grubumuzdaki hastaların %89,3'ünün HbA1c değerleri hedef değerin üstündedir. Hastaların Covid-19 pandemi dönemi sırasında fiziksel aktivitelerinin ve kontrol sıklıklarının azalması, tıbbi ilaç ve cihazlara ulaşımlarının aksamasının, metabolik kontrol hedeflerine ulaşılamamasına ek nedenler oluşturduğu düşünülebilir.

Helliwell ve arkadaşları 2021 yılında Birleşik Krallık'ta 2151 T1DM'li hasta alınarak yaptıkları çalışmadaki hastalarının %21,5'ünde retinopati, %18,4'ünde nefropati, %4,7'sinde kardiyovasküler hastalık varlığı bildirilmiştir. Çalışma

sonucunda eGDR değeri yüksek(>8 mg/kg.dk) ve düşük(<4 mg/kg.dk) hastalar kıyaslanmış ve istatiksel olarak anlamlı bir şekilde komplikasyon varlığında farklılık saptanmıştır. En yüksek(>8 mg/kg.dk) eGDR değerlerine sahip olan hastaların HbA1c düzeylerinden bağımsız olarak en düşük komplikasyon oranlarına sahip oldukları saptanmıştır.[117]

Pop ve arkadaşlarının Romanya'da 2016 yılında 272 T1DM'li hasta ile yaptığı çalışmalarında, diyabetin kronik komplikasyonlarına sahip olan hastalarda bel-kalça oranı alınarak hesaplanan eGDR düzeyleri daha düşük olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada eGDR değerleri retinopati için 6,1'e karşı 6,9 mg/kg.dk,nefropati için 6,3'e karşı 7,3 mg/kg.dk, nöropati için 6,5'a karşı 7,6 mg/kg.dk ve kardiyovasküler komplikasyonlar için 5.2'ye karşı 7.5 mg/kg.dk olarak bulunmuştur. Tüm değişkenli analizlerde de eGDR ile bu diyabetik komplikasyonlarla arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.[118]

T1DM'li hastalar için insülin direnci varlığı her ne kadar yeni bir kavram gibi görünse de diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm diyabetin kronik komplikasyonları için güçlü bir gösterge olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Geniş bir gözlemsel kohort çalışması olan Pittsburgh Diyabet Komplikasyonları Epidemiyolojisi Çalışması, başlangıçta düşük eGDR düzeylerinin T1DM'li hastalarda periferik arter hastalığı, nefropati ve koroner arter hastalığının gelişimini öngördüğünü göstermiştir.[119] Yine DCCT çalışmasında da başlangıçta insülin direnci varlığının, yani düşük eGDR düzeyi olanların diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve 9 yıllık takipten sonra kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi için güçlü bir öngörücü olduğu gözlemlenmiştir.[88]

Lam-Chung ve arkadaşlarının 2021 yılında T1DM hastalığı olan 29 erkek ve 41 kadın yetişkin hastalar ile yapılan çalışmaya göre diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatisi olan hastaların eGDR düzeyleri komplikasyonsuz hastalarla kıyaslandığında önemli ölçüde daha düşük olarak saptanmıştır. Bel-kalça oranı alınarak formülize edilen eGDR değerleri bu çalışmada, retinopati için 6,45 retinopati olmayanlarda 9,50 mg/kg.dk,nefropati için 6,75-9,53 mg/kg.dk, nöropati için 5,56-9,49 mg/kg.dk olarak bildirilmiştir. Chillarón ve ark.'nın yaptıkları çalışmada eGDR düzeyi ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Mikrovasküler komplikasyonları olan hastaların diyabetik retinopati için 5.97±1.2 mg/kg.dk, diyabetik nöropati için 5.06±0.4 mg/kg.dk ve diyabetik nefropati için 5.79±1.5 mg/kg.dk gibi oldukça düşük eGDR seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır.[120]

Tip 1 DM' de puberteden sonra ve tanıdan beş yıl sonra metabolik kontrol ile ilişkili olarak mikrovasküler komplikasyonlarda artış görülmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın diyabet süre ortalamaları 11,53±8,88 olarak bulunmuş ve hastaların %28,3'ünde nefropati, %39,6'sında nöropati, %32,7'sinde retinopati saptanmıştır.

eGDR kullanılarak saptanan insülin direnci ile hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların varlığı arasındaki ilişki, bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak istatiksel olarak anlamlı saptandı.(mikrovasküler komplikasyonlar için $P$ = 0,002, makrovasküler komplikasyonlar için $P$ = 0,011) Diyabetin kronik komplikasyonlarına sahip olan hastaların eGDR değerleri istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü.

Çalışma grubumuz retinopati açısından değerlendirildiğinde proliferatif diyabetik retinopati olanlar %12,5, non-proliferatif diyabetik retinopati olanlar %20,1, retinopati olmayanlar %67,3'ünü oluşturmaktaydı. Retinopati olmayanların eGDRbç ort. 7,98±1,56, eGDRbko ort. 8,3±1,70, non-proliferatif diyabetik retinopati olanların eGDRbç ort. 7,8±2,02, eGDRbko ort. 7,86±1,84, proliferatif diyabetik retinopatisi olanların eGDRbç ort. 5,29±2,74, eGDRbko ort. 5,8±2,78 olarak saptanmıştır. Retinopati açısından her iki ölçüm yöntemiyle de değerlendirdiğimizde istatiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi. ($p<0,001$) Helliwell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla gösterdiği retinopati varlığı ile eGDR arasında kuvvetli ilişki, çalışmamızda da gözlemlenmiştir.[117]

Nefropatisi olan hastalar çalışma grubumuzun %28,3'ünü oluşturmaktaydı. Hastalarımızın GFR ortalamaları 114,87±23,40 mL/dk/1.73 m2 olarak bulundu. Çalışmamızda mikroalbuminürisi olanlar %13,8, makroalbumünirisi olanlar %5,6 olarak saptanmış ve yine bu hastalarda da eGDR anlamlı olarak düşük bulunmuştur. ($p=0,001$) eGDR ve nefropati arasındaki ilişki analiz edilirken, yapılan diğer çalışmalarla benzer olarak düşen eGDR ile nefropati varlığı arasında güçlü bir ilişki gözlemlendi. Güncel ama bizim çalışmamızdan daha küçük bir hasta grubuyla yapılan kesitsel bir çalışmada ise albüminürisi olan hastalar, albüminürisi olmayan

hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir eGDR saptanmıştır. Bu çelişkili durumun Lam-Chaung ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.[121]

Hasta grubumuzun %4,4'ünde kardiyovasküler hastalık öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda yaptığımız analiz sonucunda bu hastaların eGDR ortalamaları 5,08±3,65 olarak bulunmuş ve istatiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır.(p:0,011) 2017 yılında İsveç'te ülke çapında tip 1 diyabetli 17.050 hastayı kapsayan bir prospektif çalışma, 7,1 yıllık bir takip süresi boyunca eGDR ile kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümler arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışma ayrıca eGDR ≥ 8 mg/kg.dk olan bireylerin diyabeti olmayan bireylere benzer sağkalım oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir.[122]

Çalışmamızın sınırlamalarından biri çalışılan grubun tek merkezli olması ve bunun sonucunda kısıtlı etnik çeşitliliği, sonuçların genellenebilirliğini sorgulanabilir hale getirmektedir. Birden fazla merkezi ve farklı ülkeyi içeren daha büyük çalışmalar, rutin klinik uygulamada insülin direncinin saptanması ve eGDR'nin potansiyel rolünün tam olarak anlaşılmasını sağlayabilir. Ek olarak, çalışmamızda makrovasküler komplikasyon prevalansı düşüktü, bu da örneklem büyüklüğünün küçük olması ile açıklanabilir. Ayrıca hemoglobinopatiler ve ileri böbrek yetmezliği gibi HbA1c'deki değişikliklerle ilişkili koşullarda eGDR'nin geçerliliği de bilinmemektedir.

# 6. SONUÇ

Tip 1 diyabetli 159 yetişkin insülin direnci varlığı ve diyabetin kronik komplikasyonları ile ilişkisinin değerlendirilmesi için incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların %52,2'si kadın (n=83), %47,8'i erkek (n:76) olan yetişkinlerin yaş ortalaması 34,14±11,48, BKİ 23,57±4,00 kg/m2 bulundu.
2. Hastaların diyabet tanı anından itibaren geçen süre ort. 11,53±8,88'dir.
3. Çalışma grubundaki hastaların HbA1c ortalamaları 10,24±2,27 olarak saptanmış, metabolik beklenen hedef değerin üstündedir.
4. Çalışmamızda T1DM hastalarında metabolik sendrom araştırılmış ve prevalansı %22 (n:35) olarak bulunmuştur. Hem eGDRbç hem eGDRbko metabolik sendromu olan T1D'lilerde olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (p<0,001).
5. Hastaların %22,7'sinde retinopati, %28,3'ünde nefropati, %39,6'sında nöropati saptanmış olup her üç mikrovasküler komplikasyonlar için eGDR, komplikasyonları olan T1DM'lilerde komplikasyonları olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (her üçü için p<0,001).
6. Hasta grubumuzun %4,4 'ünde kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmaktaydı, bu hastaların eGDRbç ort. 4,1±3,40, eGDRbko ort. 5,08±3,65 olarak bulundu ve istatiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı(p:0,003,p:0,011).

Sonuç olarak, T1DM'li hastalarda yapılan bu çalışma, insülin direncinin saptanmasında kullanılan eGDR'nin hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların varlığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu aynı zamanda eGDR'nin rutin uygulamada risk sınıflandırması için de yararlı bir ek gösterge olabileceğini düşündürmektedir. T1DM'li kişilerde insülin direnci varlığının saptanması ve komplikasyonların önlenmesi amacıyla gelecekte bu alanda geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Prinz, N. *et al.* Trajectories of Body Mass Index from Childhood to Young Adulthood among Patients with Type 1 Diabetes-A Longitudinal Group-Based Modeling Approach Based on the DPV Registry. *J. Pediatr.* **201**, 78-85.e4 (2018).

2. Gingras, V., Leroux, C., Fortin, A., Legault, L. & Rabasa-Lhoret, R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab.* **43**, 217–222 (2017).

3. H., H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497-499, 70. (1996).

4. Zajac, J., Shrestha, A. & Poretsky, L. The Main Events in the History of Diabetes Mellitus. *Princ. Diabetes Mellit.* 19–37 (2004) doi:10.1007/978-1-4757-6260-0_1.

5. Lakhtakia, R. The History of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* **13**, 368 (2013).

6. MacCracken, J. & Hoel, D. From ants to analogues. Puzzles and promises in diabetes management. *Postgrad. Med.* **101**, (1997).

7. FRANK, L. L. Diabetes mellitus in the texts of old Hindu medicine (Charaka, Susruta, Vagbhata). *Am. J. Gastroenterol.* **27**, 76–95 (1957).

8. Bliss, M. Banting's, Best's, and Collip's accounts of the discovery of insulin. *Bull. Hist. Med.* **56**, 554–568 (1982).

9. Webber, S. *International Diabetes Federation*. *Diabetes Research and Clinical Practice* vol. 102 (2013).

10. Chatterjee, S., Khunti, K. & Davies, M. J. Type 2 diabetes. *Lancet* **389**, 2239–2251 (2017).

11. Satman, I. *et al.* Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* **25**, 1551–1556 (2002).

12. Satman, I. *et al.* Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur. J. Epidemiol.* **28**, 169–180 (2013).

13. Gümüş, E., Satman, I., Yetkin, İ., Hatun, Ş. & Çakır, B. Türkiye Diyabet Programı 1. 1–66 (2015).

14. World Health Organization. The top ten causes of death. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#.

15. Committee, A. D. A. P. P. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* **45**, S17–S38 (2022).

16. TEMD. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. (2020).

17. Committee, A. D. A. P. P. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* **45**, S17–S38 (2022).

18. Lee Goldman AIS, Goldman's Cecil Medicine 25th Edition International Edition Vol. 2. 2016: Elsevier Saunders.

19. McLaughlin, K. A. *et al.* Identification of Tetraspanin-7 as a Target of Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Diabetes* **65**, 1690–1698 (2016).

20. Tuomi, T. *et al.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* **42**, 359–362 (1993).

21. Mayer-Davis, E. J. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes* **19 Suppl 27**, 7–19 (2018).

22. Yeşilkaya, E. *et al.* First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet. Med.* **34**, 405–410 (2017).

23. Epstein, F. H., Atkinson, M. A. & Maclaren, N. K. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **331**, 1428–1436 (1994).

24. Atkinson, M. A. & Eisenbarth, G. S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet (London, England)* **358**, 221–229 (2001).

25. Hemminki, K., Li, X., Sundquist, J. & Sundquist, K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* **52**, 1820–1828 (2009).

26. Steck, A. K. *et al.* Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* **28**, 296–300 (2005).

27. Warram, J. H., Krolewski, A. S., Gottlieb, M. S. & Kahn, C. R. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N. Engl. J. Med.* **311**, 149–152 (1984).

28. Haller, M. J., Atkinson, M. A. & Schatz, D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr. Clin. North Am.* **52**, 1553–1578 (2005).

29. Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. R. & Virtanen, S. M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet (London, England)* **358**, 1500–1503 (2001).

30. Dabelea, D. *et al.* Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* **133**, (2014).

31. Thomas, N. J. *et al.* Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *lancet. Diabetes Endocrinol.* **6**, 122–129 (2018).

32. Hope, S. V. *et al.* Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients

treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *Br. J. Gen. Pract.* **66**, e315–e322 (2016).

33. Association, A. D. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* **45**, S1–S2 (2022).

34. DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C. & Oram, R. A. Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)* **391**, 2449 (2018).

35. Holt, R. I. G. *et al.* The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **44**, 2589–2625 (2021).

36. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* **42**, S46–S60 (2019).

37. Özer E. Karbonhidrat Sayımı. Türkiye Diyabet Vakfı, Gri Tasarım, İstanbul. (2003).

38. Nadeau, K. J. *et al.* Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 513–521 (2010).

39. Yardley, J. E., Hay, J., Abou-Setta, A. M., Marks, S. D. & McGavock, J. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **106**, 393–400 (2014).

40. Plotnikoff, R. C. *et al.* Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med. Sci. Sports Exerc.* **38**, 1526–1534 (2006).

41. Zinman, B., Ruderman, N., Campaigne, B. N., Devlin, J. T. & Schneider, S. H. Physical Activity/Exercise and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **26**, s73–s77 (2003).

42. Hirsch, I. B., Juneja, R., Beals, J. M., Antalis, C. J. & Wright, E. E. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices.

*Endocr. Rev.* **41**, 733–755 (2020).

43. Türkiye Diyabet Vakfı. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi-2021*. (2021).

44. Karges, B. *et al.* Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA* **318**, 1358–1366 (2017).

45. Beckman, J. A. & Creager, M. A. Vascular Complications of Diabetes. *Circ. Res.* **118**, 1771–1785 (2016).

46. Tseng, C. H. Mortality and Causes of Death in a National Sample of Diabetic Patients in Taiwan. *Diabetes Care* **27**, 1605–1609 (2004).

47. J. Larry Jameson DLK, Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, S-tephen L. Hauser, J. L. Diabetes Mellitus Complications. in *Harrison's Principle of Internal Medicine: Mc Graw Hill Education* 2875–83 (2018).

48. Ceriello, A. Postprandial Hyperglycemia and Diabetes ComplicationsIs It Time to Treat? *Diabetes* **54**, 1–7 (2005).

49. WB, K. & DL, M. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* **241**, 2035–2038 (1979).

50. Turner, R. *et al.* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ Br. Med. J.* **317**, 703 (1998).

51. Lehto, S., Rönnemaa, T., Pyörälä, K. & Laakso, M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* **27**, 63–68 (1996).

52. Fowler, M. J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin. Diabetes* **26**, 77–82 (2008).

53. Laing, S. P. *et al.* Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* **34**, 418–421 (2003).

54. Chaturvedi, N. *et al.* Microalbuminuria in type 1 diabetes: Rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int.* **60**, 219–227 (2001).

55. Lim, A. K. H. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* **7**, 361–381 (2014).

56. Yip, J. *et al.* Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* **342**, 883–887 (1993).

57. Aiello, L. M. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **136**, 122–135 (2003).

58. Committee, A. D. A. P. P. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* **45**, S185–S194 (2022).

59. Martin, C. L., Albers, J. W. & Pop-Busui, R. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* **37**, 31 (2014).

60. Boulton, A. J. M. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb. Clin. Neurol.* **126**, 97–107 (2014).

61. Verrotti, A., Prezioso, G., Scattoni, R. & Chiarelli, F. Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* **5**, (2014).

62. Ang, L., Jaiswal, M., Martin, C. & Pop-Busui, R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr. Diab. Rep.* **14**, 1–15 (2014).

63. Lebovitz, H. E. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **109 Suppl 2**, (2001).

64. Himsworth, H. P. Diabetes mellitus. Its differentiation into insolin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* **230**, 127–130 (1936).

65. Samuel, V. T. & Shulman, G. I. The pathogenesis of insulin resistance:

integrating signaling pathways and substrate flux. *J. Clin. Invest.* **126**, 12–22 (2016).

66. Hirosumi, J. *et al.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* **420**, 333–336 (2002).

67. Sesti, G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **20**, 665–679 (2006).

68. Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. *Berne and levy physiology e-book. Elsevier Health Sciences:Amsterdam.* (2017).

69. Dodson, G. & Steiner, D. The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **8**, 189–194 (1998).

70. BOLU, Ş. E. & TAŞLIPINAR, A. İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizmaları. *Türkiye Klin. Dahili Tıp Bilim. Derg.* **2**, 8–17 (2006).

71. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87–91 (1993).

72. Gelece, T. E. N. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus İçinde: Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları*. (2015).

73. Pacini, G. & Mari, A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β-cell function. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **17**, 305–322 (2003).

74. Türk Diyabet Vakfı, İnsülin Direnci Çalıştayı Sonuç Raporu. (2017).

75. Robert, J. J. [Methods for the measurement of insulin resistance. Hyperinsulinemic euglycemic clamp]. *Presse Med.* **24**, 730–734 (1995).

*76. Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001:839-52.*

77. Borai, A., Livingstone, C., Kaddam, I. & Ferns, G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med. Res. Methodol.* **11**, (2011).

78. Katz, A. *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 2402–2410 (2000).

79. Wallace, T. M., Levy, J. C. & Matthews, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* **27**, 1487–1495 (2004).

80. Journal, A. Y. İ. direncinde tanı testleri., Clinic Medicine, metabolik sendrom özel sayısı. & İstanbul, 2005:12-8. *No Title*.

81. Williams, K. V., Erbey, J. R., Becker, D., Arslanian, S. & Orchard, T. J. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* **49**, 626–632 (2000).

82. Epstein, E. J. *et al.* Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **36**, 2280–2285 (2013).

83. Ferreira-Hermosillo, A., Ibarra-Salce, R., Rodríguez-Malacara, J. & Molina-Ayala, M. A. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with Double Diabetes. *BMC Endocr. Disord.* **20**, 1–9 (2020).

84. Orchard, T. J., Chang, Y. F., Ferrell, R. E., Petro, N. & Ellis, D. E. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int.* **62**, 963–970 (2002).

85. Olson, J. C. *et al.* Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism.* **51**, 248–254 (2002).

86. Orchard, T. J. *et al.* Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict

coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* **26**, 1374–1379 (2003).

87. Pambianco, G., Costacou, T. & Orchard, T. J. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care* **30**, 1248–1254 (2007).

88. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S. & Atkin, S. L. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: 'double diabetes' in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* **30**, 707–712 (2007).

89. Haffner, S. M. *et al.* Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* **41**, 715–722 (1992).

90. Arslan, M., Beyhan, Z. & Bolu, E. Metabolık sendrom kilavuzu. *Turkish J. Endocrinol. Metab.* (2009).

91. Kozan, O. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur. J. Clin. Nutr.* **61**, 548–553 (2007).

92. Onat, A. & Can, G. *Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı*. *Tekharf 2017* (2017).

93. Ford, E. S., Giles, W. H. & Dietz, W. H. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* **287**, 356–359 (2002).

94. Alberti, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **120**, 1640–1645 (2009).

95. Alberti, K. G. M. M. *et al.* Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* **23**, 469–480 (2006).

96. Lam, D. W. & LeRoith, D. Metabolic Syndrome. in (eds. Feingold, K. R. et al.) (2000).

97. Grundy, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* **112**, 2735–2752 (2005).

98. E, F. *et al.* Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* **317**, 1253–1257 (1987).

99. Swislocki, A. L. M., Hoffman, B. B. & Reaven, G. M. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am. J. Hypertens.* **2**, 419–423 (1989).

100. Laurent, S. *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

101. Cleeman, J. I. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **285**, 2486–2497 (2001).

102. Association, A. D. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* **44**, S125–S150 (2021).

103. Kietsiriroje, N., Pearson, S., Campbell, M., Ariëns, R. A. S. & Ajjan, R. A. Double diabetes: A distinct high-risk group? *Diabetes. Obes. Metab.* **21**, 2609–2618 (2019).

104. Merger, S. R. *et al.* Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **119**, 48–56 (2016).

105. Teupe, B. & Bergis, K. Epidemiological evidence for ‘double diabetes’. *Lancet (London, England)* **337**, 361–362 (1991).

106. Wilkin, T. J. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int. J. Obes. (Lond).* **33**, 716–726 (2009).

107. Mishra, B. K., Shukla, P., Aslam, M., Siddiqui, A. A. & Madhu, S. V. Prevalence of double diabetes in youth onset diabetes patients from east Delhi and neighboring NCR region. *Diabetes Metab. Syndr.* **12**, 839–842 (2018).

108. Purnell, J. Q. *et al.* Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* **52**, 2623–2629 (2003).

109. Bjornstad, P. *et al.* Metformin Improves Insulin Sensitivity and Vascular Health in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* **138**, 2895–2907 (2018).

110. Erbey, J. R., Kuller, L. H., Becker, D. J. & Orchard, T. J. The Association Between a Family History of Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease in a Type 1 Diabetes Population. *Diabetes Care* **21**, 610–614 (1998).

111. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S. & Atkin, S. L. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Complication Risk in Type 1 Diabetes“Double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* **30**, 707–712 (2007).

112. Davis, T. M. E., Bruce, D. G. & Davis, W. A. Prevalence and prognostic implications of the metabolic syndrome in community-based patients with type 1 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **78**, 412–417 (2007).

113. Lee, A. S., Twigg, S. M. & Flack, J. R. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet. Med.* **38**, e14376 (2021).

114. Turton, J. L., Raab, R. & Rooney, K. B. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS One* **13**, (2018).

115. Association, A. D. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin. Diabetes* **40**, 10–38 (2022).

116. Mcknight, J. A. *et al.* Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: An international comparison. *Diabet. Med.* **32**, 1036–1050 (2015).

117. Helliwell, R. *et al.* Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: Beyond glycated haemoglobin. *Diabet. Med.* **38**, (2021).

118. Pop, A. *et al.* Insulin resistance is associated with all chronic complications in type 1 diabetes. *J. Diabetes* **8**, 220–228 (2016).

119. Olson, J. C. *et al.* Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism.* **51**, 248–254 (2002).

120. Chillarón, J. J. *et al.* Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 3530–3534 (2009).

121. Lam-Chung, C. E. *et al.* Association of estimated glucose disposal rate and chronic diabetic complications in patients with type 1 diabetes. *Endocrinol. Diabetes Metab.* **4**, e00288 (2021).

122. Nyström, T., Holzmann, M. J., Eliasson, B., Svensson, A. M. & Sartipy, U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes. Obes. Metab.* **20**, 556–563 (2018).