T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ VE DİYABETİK RETİNOPATİ İLİŞKİSİ

Dr. Muhittin Doruk TATLI

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ VE DİYABETİK RETİNOPATİ İLİŞKİSİ

Dr. Muhittin Doruk TATLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR 5

SİMGELER VE KISALTMALAR 6

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ 7

ÖZET 8

ABSTRACT 10

1.GİRİŞ VE AMAÇ 12

2.GENEL BİLGİLER 13

2.1. Diyabetes Mellitus 13

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi 13

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri 14

2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması 15

2.1.4. Diyabetes Mellitus Fizyopatoloji / Etiyoloji 15

2.1.4.a. Tip 1 Diyabetes Mellitus 16

2.1.4.a.1. İmmun Aracılı (Tip 1a) Diyabet 16

2.1.4.a.2. İdiopatik Tip 1 Diabet 17

2.1.4.b. Tip 2 Diyabetes Mellitus 18

2.1.5. C-Peptid ve Diabetes Mellitus 19

2.1.6. İnsulin Direnci ve Metabolik Sendrom 20

2.1.6.a. İnsulin Duyarlılığını-Direncini değerlendirme 21

2.1.7. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları 22

2.1.7.1. Akut Komplikasyonlar 23

2.1.7.2. Kronik Komplikasyonlar 23

2.1.7.2.a. Diyabetik Retinopati (DRP) 25

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 28

4.BULGULAR 29

5.TARTIŞMA 34

6.SONUÇ 39

7. KAYNAKÇA 40

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimimin başlangıcından sonuna dek olan süre boyunca bilgi birikimi, tecrübesi ve öğreticiliğiyle; İç Hastalıkları uzman hekimin nasıl olması gerektiğini; bizlere zaman-mekan fark etmeksizin anlatan, öğreten, gösteren, hissettiren ve sadece bilimsel alanda değil gündelik hayatımızda da elinden gelen her türlü desteğini üzerimizden esirgemeyen ve varlığını her zaman hissettiren çok kıymetli Bölüm Başkanım ve Tez Danışmanım Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR hocam başta olmak üzere,

Asistanlığım ve Tezimin hazırlanış süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hiçbir desteklerini esirgemeden yardımcı ve yol gösterici olan çok kıymetli Doç. Dr. Yaşar SERTBAŞ'a ve Prof. Dr. Aydın ATAKAN'a,

Üstün bilgisi ve araştırma merakı ile bir hekimin bilgilerini nasıl güncel tutacağını ve tutması gerektiğini bizlere öğreten değerli Başasistanımız Uzm. Dr. Nalan OKUROĞLU ve üstümüzde emeği olan tüm Uzmanlarımıza,

Eğitimimize bir gün arayla başlayıp, sadece eş kıdem değil aynı zamanda dost olmayı da başarıp, beraber öğrenip, beraber eğlenip-üzüldüğümüz ve sonunda tez savunması ile bitirme sınavına da beraber girecek olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum Dr. Mert ORTAÇ'a ve asistanlığımızın başında kıdemlimiz olarak çalışma şansına erişmiş olduğumuz ve sonrasında da desteklerini ve muhabbetini eksik etmeyen Uzm. Dr. Necat Alper ÇELİKER'e,

Kendileriyle çalışmış olmaktan ve arkadaşlıklarından dolayı kendimi şanslı saydığım Dr. Hatice Cansu ER ve Dr. Tuğçe YILDIZ başta olmak üzere çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezim ile ilgili verilerin toplanmasında katkısı bulunan Dr. Selin ÇINAR'a,

Servisimizin sorumlu hemşiresi Arzu hanım, özellikle bana EKG çektirmeye çalışan kıymetli Elif ablam, kıymetlimiz Gülay'ımız başta olmak üzere beraber çalışma şansına eriştiğim tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Ve tabii ki bugünlere ulaşmamı sağlayan ve beni ben yapmış olan aileme,

Sonsuz minnet, sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Muhittin Doruk TATLI

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

DRP: Diyabetik Retinopati

TC: Total Kolesterol

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)

HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)

TG: Trigliserit

TyG: Trigliserit Glukoz İndeksi

IR: İnsulin Direnci

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

ADA: The American Diabetes Association

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

APG: Açlık Plazma Glukozu

API: Açlık Plazma İnsülini

PG: Plazma Glukozu

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

FSIGT: Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance tests

EHC: Euglycemic-Hyperinsulinemic glucose Clamp

WC: Bel Çevresi

WHtR: Bel-Boy Oranı

WHpR: Bel-Kalça Oranı

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

NPDRP: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

VTDRP: Görmeyi tehdit eden Diyabetik Retinopati

KVS: Kardiyo Vasküler Sistem

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar

Tablo 1: Tip 1 DM evreleri

Tablo 2: Hastaların genel demografik özellik ve laboratuvar bulguları

Tablo 3: DRP olmayan/olan hastaların demografik özellik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 4: TG index – DRP ilişkisi ROC analiz sonucu

Tablo 5: DRP varlığı üzerine etkili faktörlerin regresyon analizi

Tablo 6: Diyabet süresi – DRP ilişkisi ROC analiz sonucu

Şekiller

Şekil 1. Diyabet komplikasyonları

Şekil 2. Diyabetik retinopati patogenezinin şematik akış şeması

Şekil 3. TG index ile DRP ilişkisi ROC analizi

Şekil 4. Diyabet süresi ile DRP ilişkisi ROC analizi

ÖZET

AMAÇ:

Diyabet komplikasyonları; disglisemi ile indüklenen kronik metabolik bozuklukların sonuçları olarak karşımıza çıkar. Bununla birlikte insülin direnci ve B-hücre işlev bozukluğunun diyabetik retinopatinin gelişimindeki önemli risk faktörleri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Trigliserit-Glukoz indeksinin, insulin direncini göstermede kolay ve güvenilir bir yöntem olarak kabul görmektedir. Günümüzde TyG-indeksi ve makrovasküler komplikasyonların ilişkisiyle ilgili çalışmalar mevcut olup, amacımız mikrovasküler komplikasyonlardan olan DRP ile TyG-indeksinin ilişkisini sorgulamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamız Ocak/2021 - Aralık/2021 arasında Fatih Sultan Mehmet E.A.H. İç Hastalıkları, Diyabet ve Endokrinoloji polikliniklerine müracaat etmiş; en az 1 yıldır Tip-2 DM tanılı 350 hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastalarla ilgili veriler dosyaları taranılarak elde edildi. Hastaların müracaat ettiği dönemde bakılmış açlık glukoz ve trigliserid değerleri ile **Ln[açlık trigliserit (mg/dl) × açlık glukoz (mg/dl)/2]** formülü kullanılarak trigliserit-glukoz indeksleri hesaplandı. Hastaların dosyalarında bulunan ve Göz Hastalıkları tarafından değerlendirilmiş olan ön-arka segment renkli resim çekimine göre DRP sınıflandırılması yapıldı. Çalışma hastaları 2 grupta değerlendirildi. Grup1'de DRP saptanmayan (kontrol grubu), grup 2'de ise DRP saptanan hastalar yer aldı (çalışma grubu).

BULGULAR:

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamaları 55,98±9,28 olarak saptandı. Hastaların 158'i (%45,1) erkek ve 192'si (%54,9) kadın hastalardan oluştu. Çalışmaya dahil edilen 350 hastanın 88'inde (%25,14) DRP varken, 262'sinde (%74,86) DRP yoktu. Diyabetik retinopati bulunan ve bulunmayan hastaları karşılaştırdığımızda; DRP'si olan hastaların olmayanlara göre DM süresi (DRP(+):12,05±8,19 ; DRP(-):8,05±5,38: p:0,00) ve TyG-indeksleri (DRP(+):9,33±0.66 ; DRP(-):9,14±0,59 ; p:0,013) belirgin olarak yüksek iken; C-peptid seviyelerini (DRP(+):2,01±1,24 ; DRP(-):2,71±1,46 ; p:0,010) ise anlamlı derecede düşük bulduk.

SONUÇ:

TyG-indeksinin; diyabetik hastaları DRP açısından düşük/yüksek risk gruplarına ayırarak, hastaların takiplerinde maliyet-etkinlik açısından fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Bunun dışında çalışmamızda; DRP gelişiminde en önemli etkenin uzun diyabet süresi olduğunu ve düşük C-peptid düzeylerinin DRP varlığıyla ilgili olduğunu gösteren bulgular elde ettik.

TyG-indeksinin DRP veya diğer komplikasyonların habercisi olarak kullanılması için daha geniş populasyonlu ve ileri düzeyde çalışmaların yapılması önerilir.

ANAHTAR KELİMELER:

Tip 2 Diyabetes Mellitus, Diyabetik Retinopati, Trigliserid Glukoz İndeksi, İnsulin Direnci

ABSTRACT

AIM:

Diabetes complications are considered as the result of chronic metabolic disorders induced by disglycemia. However, there are studies indicating that insulin resistance and B-cell dysfunction are important risk factors in the development of diabetic retinopathy. It is accepted that the triglyceride-glucose index is an easy and reliable indicator of insulin resistance. Currently, there are studies on the relationship between TyG-index and macrovascular complications, and our aim is to question the relationship between DRP, which is one of the microvascular complications, and TyG-index.

MATERIALS AND METHODS:

Our study applied to the Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital Diabetes,Internal Medicine and Endocrinology polyclinics between January 2021 and December 2021; performed retrospectively with 350 patients diagnosed with Type-2 DM for at least 1 year. Data about the patients were obtained by scanning their files. The fasting glucose and triglyceride values measured at the time the patients applied, and the triglyceride-glucose indexes were calculated using the formula **Ln[fasting triglyceride (mg/dl) × fasting glucose (mg/dl)/2].** DRP classification was made according to the anterior-posterior segment color picture taken in the files of the patients and evaluated by Ophthalmology. Study patients were evaluated in 2 groups. Patients with no DRP detected in group 1 (control group) and patients with DRP in group 2 (study group).

RESULTS:

The mean age of the patients in our study was 55.98±9.28 years. Of the patients, 158 (45.1%) were male and 192 (54.9%) were female. While 88 (25.14%) of 350 patients included in the study had DRP, 262 (74.86%) did not have DRP. When we compare patients have or have not diabetic retinopathy; DM duration of patients with DRP compared to patients without DRP (DRP(+):12.05±8.19 ; DRP(-):8.05±5.38: p:0.00) and TyG-indexes (DRP(+):9.33±0.66 ; DRP(-):9.14±0.59 ; p:0.013) were significantly higher but we found C-peptide levels (DRP(+):2.01±1.24 ; DRP(-):2.71±1.46 ; p:0.010) to be significantly lower.

CONCLUSION:

TyG-index; It is thought that by dividing diabetic patients into low/high risk groups in terms of DRP, it will be beneficial in terms of cost-effectiveness in the follow-up of the patients. Apart from this, in our study; We obtained findings showing that the most important factor in the development of DRP is the long duration of diabetes and low C-peptide levels are related to the presence of DRP.
TyG-index; Further studies with larger populations are recommended for use as a precursor to DRP or other complications.

KEYWORDS:

Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Triglyceride Glucose Index, Insulin Resistance

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus, insülinin etkisindeki, salgılanmasındaki veya bunların beraber kusurlu oldukları durumlarda ortaya çıkan ve hiperglisemi ile kendini gösteren metabolik hastalıktır. Diyabetli bir hastanın uzun süre maruz kaldığı düzensiz glisemi ortamı gözler, sinirler, böbrekler, kalp ve kan damarları olmak üzere farklı organlarda meydana gelen hasar ve işlev bozukluğu ile ilişkilidir.[1] Hiperglisemi maruziyetinde, hangi diyabet formuna sahip olursa olsun kişiler benzer komplikasyonları geliştirme riski altında olup, ilerleme oranları farklı olabilir.[2] Diabetes Mellitus komplikasyonları genel kabulde, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar diye iki kategoriye ayrılır.[3]
Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları disglisemi ile indüklenen kronik metabolik bozuklukların sonuçları olarak kabul edilir [4] ve nedensel bir faktör olarak, disglisemi diyabetik komplikasyonlar ve özellikle retinopatiyle güçlü bir şekilde bağlantılıdır [5].
Diyabetik Retinopati (DRP), diyabetik bireylerde yaygın görülen ve spesifik olan bir mikrovasküler komplikasyon olup, çalışma çağındaki insanlarda önlenebilir körlüğün önde gelen nedenidir. DRP; diyabetli bireylerin üçte birinde tanımlanır ve inme, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gibi hayati tehdit oluşturacak sistemik vasküler komplikasyonların riskinin artmasıyla ilişkilidir. Kan şekeri, kan basıncı ve muhtemelen kan lipidlerinin optimum kontrolü, retinopati gelişimi ve ilerlemesi riskinin azaltılmasının temeli olmaya devam etmektedir. [6] Diyabetik retinopatinin taranması ve teşhisi retina fotoğrafçılığına bağlı olup DRP'nin varlığını tahmin etmek için kesin olarak tespit edilebilir bir biyobelirteç yoktur.
Diyabetik Retinopatinin kendisinin ve taramasının maliyetleri göz önüne alındığında maliyet etkinliği artırabilmek adına yol gösterici bir biyobelirteç ihtiyacı mevcuttur.

Kardiyovasküler ve metabolik fonksiyonu değerlendirmek için bir parametre olarak kullanılan TyG indeksinin insülin direnci (IR) ile de ilgili olduğu düşünülmektedir.[7][8] Bugüne kadarki çalışmalar TyG indeksi ile IR arasındaki ilişkinin HOMA-IR ve Hiperinsülinemik Öglisemik klemp testindeki gibi olduğunu gösterdi.[9][10] Dolayısıyla TyG indeksi İnsulin direncini göstermede basit ve güvenilir bir biomarkerdır.[9][10] İnsülin direnci ve B-hücre işlev bozukluğunun diyabetik denekler arasında DRP' nin önemli risk faktörleri olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur[11]. Bununla birlikte, total kolesterol (TC) ve trigliseritlerin (TG) DRP ile olduğu iddia edilen ilişkileri hala tartışmalı olmakla birlikte diyabetik retinopati varlığı ve gelişiminde kan şekeri ve lipitlerin etkisini daha da netleştirmek amacıyla, açlık

glisemi (mg/dL) ve TG'ler (mg/dL) temelinde hesaplanan trigliserit-glikoz (TyG) indeksi kullanılabilir.[7]

Günümüzde TyG indeksi ile Diyabetik retinopati arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, bunların az miktarda oldukları ve sonuçları itibariyle de bazı tutarsızlıklar gösterdikleri görülmüştür. [12][13][14].

Bizde bu çalışma kohortunda Tip 2 diyabetli hastaların TyG indeksleri ile mikrovasküler bir komplikasyon olan DRP arasındaki ilişkiyi irdelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus, insülinin etkisindeki, salgılanmasındaki veya bunların beraber kusurlu oldukları durumlarda ortaya çıkan ve hiperglisemi ile kendini gösteren metabolik hastalıktır. Diyabetin gelişiminde farklı patolojik süreçler rol oynar. Bunlar, pankreasın β-hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı gelişen insülin eksikliğinden; insülin etkisine karşı gelişen dirençle sonuçlanan anormalliklere kadar uzanır. İnsülinin hedef dokularındaki yetersiz etkisi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında görülen anormalliklerin temelidir. Bu yetersiz insülin etkisi, azalmış insülin sekresyonundan ve/veya hormonun etki gösterdiği karmaşık yollarda bir veya daha fazla noktadaki azalmış doku yanıtlarından kaynaklanır. İnsülin sekresyonundaki bozukluk ve insülin etkisindeki kusurlar genelde birlikte bulunur ve hangi kusurun hipergliseminin primer nedeni olduğu genellikle belirsizdir.[1]
Obezite ve sağlıksız yaşam tarzlarındaki küresel yükselişin tetiklediği diyabetle ilgili hastalık yükü her ülkede yüksektir ve yükselmeye de devam etmektedir. En son tahminlere göre, 2013 yılında 382 milyon kişi olan dünya geneli diyabet prevalansının 2035 yılında 592 milyona ulaşması beklenilmektedir. Geniş çapta etyolojik olarak Tip-1 ve Tip-2 şeklinde sınıflandırılan diyabetin total prevalansının %85 ini Tip 2 DM oluşturmaktadır [15]
Türkiye'de 1997-1998 yılları arasında yürütülmüş olan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)' verilerine göre Türk toplumunda kaba diyabet prevalansının %7,2 prediyabet prevalansının %6,7 olduğu ve her iki grupta da; kadınlarda erkeklere oranla ve şehirlerde yaşayanlarda kırsal kesimdekilere oranla daha sık görüldüğü raporlanmıştır.[16]

Bu araştırmadan 12 sene sonra, Ocak/Haziran 2010 tarihlerinde TURDEP-I in yapıldığı çalışma merkezlerinde 'Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıkları Türkiye Epidemiyoloji Araştırması (TURDEP-II)' yapılmış ve bu çalışmanın verilerine göre ise kaba diyabet prevalansı %16,5, prediyabetin kaba prevalansı %30,8 olarak tespit edilmiş ve önceki çalışmaya benzer şekilde kadınlarda erkeklere ve kentte yaşayanlarda kırsal kesimdekilere göre daha sık tespit edilmiştir.[17]

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabetin tanısı, ya açlık plazma glukozuna (APG) ait kriterlere ya 75 g oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde ki plazma glukozuna ait kriterlere ya da HbA1c değerine ait kriterlere göre konulabilir.[18]

Diyabet tanı kriterleri; [18]

- Açlık PG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) (8 saat süreyle kalori alınmamış olması açlık olarak tanımlanır.) *
  Veya
- OGTT de 2. saatteki PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (WHO tarafından önerildiği şekilde, 75 g glikoz veya eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.) *
  Veya
- A1C ≥ %6,5 (48 mmol/mol) sonuçlanması (Test, standardize edilmiş bir yöntemle yapılmalı) *
  Veya
- Diyabet semptomları olan bireyde, rasygele ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

*Hipergliseminin tespit edilemediği durumlarda, testler tekrar edilerek sonuçlar doğrulanmalıdır.

Genel olarak tanı testi amacıyla kullanılacak; APG, 75 g OGTT de 2.saatteki PG ve A1C eşit derecede uygundur. Dolayısıyla dört kriterden herhangi biriyle tanı konulabilir. Açık bir klinik tanının olmadığı durumlarda, geciktirilmeden tercihen aynı (ya da farklı bir) test ile tanı teyit edilmelidir. Eğer başlangıçta farklı iki kriter bakılmış ve sonuçlar tutarsız ise anormal sonuçlanan test tekrar edilmeli ve yine tanısal olarak sonuçlanması halinde diyabet tanısı

konulmalıdır. Bütün testlerin preanalitik ve analitik değişkenliğe sahip olduğu bilinmeli, tekrarlandığında örneğin tanı eşiğinin üzerinde bir sonucun, tanısal kesme noktasının altında bir değer üretmesi olasıdır. Böyle bir senaryo, APG ve 2. saatteki PG için glikoz numuneleri oda sıcaklığında bekletilip ve hemen santrifüj edilmemesi durumunda olasıdır. Dolayısıyla plazma glukoz numunelerinin alındıktan hemen sonra santrifüj edilmesi ve ayrılması çok önemlidir. Hastalarda tanı eşik sınırlarına yakın test sonuçları var ise, ilgili uzman hastayı yakın takibe almalı ve 3-6 ay içinde testi tekrar etmelidir.[18]

2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması

ADA tarafından 2018 yılında yayınlanmış olan 'Standarts of Medical Care in Diabetes-2018' kılavuzuna göre diyabet dört genel sınıfa ayrılabilir;[18]

1. **Tip 1 Diyabet** (genellikle neden mutlak insülin eksikliği ile neticelenmiş otoimmün β-hücre yıkımıdır)
2. **Tip 2 Diyabet** (genellikle neden insülin direnci zemininde gelişen β-hücresi insülin sekresyonunun ilerleyici kaybıdır)
3. **Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)** (gebelik öncesinde diyabeti olmayıp, gebelikte genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde saptanan diyabet)
4. **Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri**, [β-hücre fonksiyonlarında genetik defekt-monogenik diyabet sendromları (MODY vs.), Ekzokrin pankreas bozuklukları (kistik fibröz, pankreatit vs.), endokrinopatiler, kullanılan ilaç veya kimyasal ilaçlara bağlı görülen diyabet (HIV/AIDS tedavisi ya da organ nakli sonrasında kullanılan steroid ilişkili)]

2.1.4. Diyabetes Mellitus Fizyopatoloji / Etiyoloji

Çevresel ve genetik çeşitli faktörlerin etkisiyle birçok farklı yol, klinik olarak hiperglisemi olarak kendini gösteren β-hücre kütlesi[19][20] ve/veya fonksiyonunun[21] ilerleyici kaybıyla sonuçlanır. Çevresel ve genetik risk faktörleri otoimmüniteyi, inflamasyonu ve metabolik stresi etkiler. Bu durumlar da; β-hücre kütlesini ve/veya fonksiyonunu etkiler, öyle ki insülin seviyeleri sonunda insülin taleplerine yeterince cevap veremez ve diyabet teşhisi için yeterli olacak hiperglisemi seviyelerine yol açar. Diyabetin patofizyolojisinden bağımsız olarak, uzun süredir olan yüksek kan şekeri seviyeleri, diyabetli bireylerde morbidite ve mortaliteyi

artıran mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla bağlantılıdır. Bu model, β-hücre yıkımını ve/veya işlev bozukluğunu tüm diyabet formları için gerekli ortak faktör olarak konumlandırır.[2]

2.1.4.a. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip-1 Diyabette mutlak bir insülin eksikliğinden söz edilir. Hastaların %90 kadarında otoimmün, %10 kadarındaysa otoimmünitenin olmadığı bir β-hücre yıkımı vardır. Genetik yatkınlık zemininde bazı çevresel tetikleyici faktörlerin de (virüs, toksin, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite uyarılır ve ilerleyici β-hücre hasarlanması başlar. β-hücre rezervinin %80-90 oranında azaldığı durumda diyabet semptomları klinik olarak kendini gösterir. Otoimmünitenin tetiklenmiş olduğu evre-1 ve 2 de hastaların kliniği genellikle asemptomatik iken, evre 3'de hiperglisemi ile klinik semptomlar kendini gösterir. (Tablo 1) Evre 3 başlangıcında adacık hücre otoantikorları pozitif tespit edilir. Kısa bir süre pozitif kalan bu antikorlar birinci yıldan sonra kaybolmaya başlar.[22]

Tablo 1: Tip 1 DM evreleri [22]

	Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**
Fenotipik Özellikler	Otoimmunite	Otoimmunite	Yeni başlamış hiperglisemi
	Normoglisemi	Disglisemi	Semptomatik
	Presemptomatik	Presemptomatik	
Tanı Kriterleri	Çoklu otoantikorlar	Çoklu otoantikorlar	Klinik semptomlar
	Normal glukoz toleransı	Disglisemi: (BAG / BGT / YRG / ≥%10 A1C artışı)	Standart kriterlerle tanı almış diyabet

BAG: APG 100-125 mg/dL, **BGT:** OGTT 2.st PG 140-199 mg/dL, **YRG:** A1C %5.7-6.4
(BAG: Bozulmuş açlık glukoz, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu).

2.1.4.a.1. İmmun Aracılı (Tip-1a) Diyabetes Mellitus

Başlarda 'insüline bağımlı diyabet' veya 'genç başlangıçlı diyabet' olarak isimlendirilen bu form diyabet, pankreas β-hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır ve diyabetes mellitus'un %5-10 kadarını oluşturur. Otoimmün belirteçler olarak 'adacık hücresi

otoantikorları ve GAD (GAD65) ile insülin, tirozin fosfatazlar IA-2 ve IA-2b ve ZnT8'e karşı otoantikorlar' bulunur. Tip 1 diyabet, adı geçen otoimmün belirteçlerden bir veya daha fazlasının tespit edilmesi ile tanımlanır. İmmün aracılı diyabet genelde çocukluk ya da ergenlikte ortaya çıkmakla birlikte yaşamın 8. ve 9. dekatları da dahil her yaşta görülebilir. Ayrıca Tip 1 DM hastalarında diğer otoimmün bozukluklara da (Graves, Hashimoto, Gluten enteropatisi, Addison, Vitiligo, Otoimmün hepatit, Myastenia gravis ve Pernisiyöz anemi gibi) yatkınlık vardır.[18]

Genetik; Tip-1 diyabetli hastanın yakın akrabalarında hayat boyu tip 1 diyabet görülme riski belirgin şekilde yükselmiştir, çocuklarda ortalama yaklaşık yüzde 6, kardeşlerde yüzde 5 ve tek yumurta ikizlerinde yüzde 50 (aile öyküsü olmayan deneklerde yüzde 0,4'e karşı). Tip 1 diyabetli hastanın monozigotik ikizinin diyabet riski, dizigotik ikizine göre daha yüksektir ancak dizigotik olan ikiz kardeşteki risk ile ikiz olmayan kardeşteki risk benzerdir.[23]

Tip 1A diyabet riskini çoklu genlerin polimorfizmlerinin etkilediği rapor edilmiştir. (HLA-DQ-alfa, HLA-DQ-beta, HLA-DR, pre-proinsülin, PTPN-22 geni, CTLA-4, interferon ile indüklenen helikaz, IL-2 reseptörü (CD25), lektin benzeri gen (KIAA0035), ERBB3e ve 12q'da tanımlanmamış gen).Ek olarak, çölyak hastalığı için ortak risk oluşturan bazı lokuslar (RGS1, IL18RAP, CCR5, TAGAP, SH2B3, PTPN2) tanımlanmıştır.[23]

2.1.4.a.2. İdiopatik Tip-1 Diabetes Mellitus

Tip-1 diyabet formlarının bazılarının ise etiyolojisi aydınlatılamamıştır. Bu hastalarda kalıcı bir insülin eksikliği mevcuttur ve bu hastalar DKA'ya yatkındır ancak β-hücresi otoimmünitesine dair kanıtları yoktur. Çoğu Asya veya Afrika kökenli olan bu kategorideki hastalar Tip-1 diyabetli hastaların sadece küçük bir bölümünü oluştururlar. Bu diyabet formunda olan bireyler epizodik DKA ataklarından muzdariptirler ve bu ataklar arasında gösterdikleri insülin eksikliği değişen derecelerdedir. Güçlü bir şekilde kalıtsal olan bu diyabet türü HLA ile ilişkili değildir ve insülin replasman tedavisi etkilenen hastalarda aralıklı olarak mutlak bir gereklilik haline gelebilir.[18]

2.1.4.b. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip-2 diyabette patogenez çok faktörlüdür. Hastalar tipik olarak değişen derecelerde kusurlu insülin sekresyonu (beta hücre disfonksiyonu) ve insülin direnci kombinasyonu ile başvururlar ve bunların hiçbiri klinik ortamda rutin olarak ölçülemez.[24]

- **İnsulin Direnci;** Altta yatan neden, geleneksel olarak kabul gören genetik ve yaşlanmadan daha az belirgin katkılarla birlikte, genellikle "çevresel" faktörler olarak adlandırılan hareketsiz yaşam, dengesiz beslenme, aşırı kilo ya da obeziteye atfedilmiştir.[24] İnsülin direnci yalnız başına tip 2 DM'nin güvenilir bir tahmincisi değildir. Artan yaş ve kilo ile insülin direncinin daha şiddetli hale gelmesi ve bu nedenle duyarlı bireylerde β-hücre fonksiyonunda altta yatan bir kusurun ortaya çıkması, bozulmuş glukoz toleransına ve nihayetinde aşikar hiperglisemiye neden olması mümkündür. İnsülin direncinin en azından bir kısmı da adipositler (tümör nekrozis faktörü [TNF]-alfa, leptin, adiponektin ve resistin dahil olmak üzere "adipokinler") tarafından salgılanan maddelerle ilgili olabilir.[24]
- **Bozulmuş İnsulin Sekresyonu;** Büyük ölçüde genetik etkiler ve rahimde beta hücre kütlesinin fonksiyonunun ve programlanmasının sonucudur. Bunun dışında uzun süre maruz kalınan hiperglisemi de pankreas β-hücrelerinin fonksiyonunu bozabilir beraberinde insülin direncini arttırabilir ve metabolik durumun bozulmasıyla sonuçlanan hiperglisemi kısır döngüsüne neden olur.[24]
- **İnkretin Hormon Yetersizliği;** Gastrointestinal sistemde bulunan özel hücrelerden gıda alınmasına yanıt olarak salgılanan inkretinler, insülin salgılanmasını uyaran hormonlardır. Gıda alımından sonra salınacak olan toplam insülin miktarının yaklaşık olarak %60'ından sorumlu olduğu düşünülen inkretin hormonlarının yetersizlikleri halinde tip-2 diyabet gelişimine sebep olabilecekleri düşünülmektedir. [22]
- **Bunların dışında;** pankreas adacık hücrelerinde artmış glukagon salınımı, artan lipoliz, artan glukoz geri emilimi ile nörotransmiter disfonksiyonu gibi faktörler de patofizyolojide rol oynamaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda; obezite ve Tip-2 DM benzeri yaygın hastalıkların gelişiminde bağırsak mikrobiyomunun da etkili olduğu bildirilmektedir. [22]

Tip 2 diyabet, çevresel faktörlerle olan karmaşık etkileşimin yanında hastalık riskine katkıda bulunan muhtemelen binlerce genetik faktöre sahip poligenik bir hastalıktır. Tip-2 DM gelişimi üzerindeki genetik etkiyi gösteren gözlemler şunları içerir:[24]

- ✓ Tip-2 diyabetli hastaların yüzde otuz dokuzunda bu hastalığa sahip en az bir ebeveyn bulunur
- ✓ Etkilenmiş bir ikizi olan monozigotik ikiz çiftleri arasında, etkilenmemiş ikizlerin yaklaşık yüzde 90'ı sonunda hastalığı geliştirir
- ✓ Tip-2 diyabetli hastaların birinci derece akrabasındaki yaşam boyu risk, ailesinde diyabet tanısı olmayan, aynı yaş ve kilodaki kişilerden 5-10 kat kadar daha yüksektir.

2.1.5. C-Peptid ve Diabetes Mellitus

C-Peptid 31 amino asitli bir peptidtir. İnsulin biyosentezi sırasında, proinsulin; insülin ve c-peptit e bölünür. Bu ikili pankreas β-hücrelerinin salgı granüllerinde depolanıp, sonunda benzer miktarlarda salınırlar.[25] C-peptid insülinle benzer miktarlarda üretilir ve diyabetli hastalardaki endojen insülin sekresyonunun en iyi ölçüsüdür.[26]

Sağlıklı kişilerde gece boyunca aç bırakılmış durumdaki C-peptidin plazma konsantrasyonu 0.3-0.6 nM'dir ve toklukta seviyeler 1-3 nM'ye yükselebilir. Fazla kilolu bireylerde daha yüksek seviyeler gözlenir[27] Biyolojik yarı ömrü sağlıklı bireylerde ~30 dakika olup tip-2 diyabetli bireylerde daha uzundur.[28] İnsülinin aksine, C-peptid hepatik retansiyondan kaçar ve sonunda esas olarak renal korteks tarafından katabolize edilir, idrarla sadece küçük bir kısmı atılır.[25]

İnsulin sekresyonunun C-peptid tarafından değerlendirilebiliyor olması nedeniyle C-peptid insülin eksikliğinin gösterilmesinde daha objektif bir kriterdir ancak dikkatli yorumlamak gerekir. Dikkat edilmesi gereken nokta, Diyabetin hangi tür olursa olsun, vücudun ihtiyaç duyduğu kadar insülini üretemediği durumlarda ortaya çıkıyor olmasıdır. Örneğin hipergliseminin başlangıcında insülin direnci olan bir insanda yüksek c-peptid düzeyleri mevcutken, insülin duyarlı birinde daha düşük seviyelerde c-peptid gözlenilecektir. Buradaki fark beta hücresinin altta yatan patolojisi değil, bireylerin insülin duyarlılığı ile ilgili bir farktır.[29]

Öte yandan insüline duyarlı kişiler normal kan şekerini korumak için daha az insüline ihtiyaç duyduklarından, bu kişilere diyabet teşhisi konduğunda daha az işleyen beta hücrelerine sahip olacakken, İnsulin direnci olan kişiler tanı anında daha fazla beta hücresine sahiptirler. Bu durum verilecek tedavi seçeneklerini ve süresini etkilemektedir.[29]

2.1.6. İnsulin Direnci ve Metabolik Sendrom;

İnsülin direncinde erken evrelerde pankreas, periferik insülin etkisindeki kusurları telafi edebilmek için insülin salgılanmasını artırır. Bu artan insülin üretimi ihtiyacına bağlı olarak, β-hücre hipertrofisi gelişir. Açlık koşulları altında, kan şekerinin normal aralıkta tutmasında bazal kompanzasyon yeterlidir. Bununla birlikte, bir yemekten sonra, glikoz bağırsaktan hızla emildiğinde, yetersiz kompanzasyona bağlı olarak, dolaşan yüksek glikoz düzeylerine kıyasla göreceli insülin eksikliği tespit edilir. Yenilen yemek veya glikoz yüklemesinden sonra glikozu uygun şekilde alıp atamama, glikoz intoleransı olarak bilinir. [30] Bu insülin direnci, kompansasyon amacıyla artan insülin sekresyonunu gerektirir, bu nedenle açlık plazma insülin seviyeleri artar. İnsülin duyarlılığını ve insülin salgılanmasını birbirine bağlayan gerçek zamanlı geri besleme devresi, birincil kusuru belirlemeye yönelik 'tavuk-yumurta' problemini karmaşıklaştırır; Açık olan, açlık hiperglisemisi ve Tip-2 diyabet gelişiminde; hem β-hücreleri hem de insülinin hedef dokularında kusurların olması gerektiğidir. Çeşitli biyoaktif faktörler kadrosu, kronik hiperinsülinemi gibi insülin duyarlılığını bozabilir. Doku insülin etkisindeki bu kusurlar, kilo verme ve hipokalorik rejimlerle kolaylıkla geri döndürülebilir (Tip 2 DM hastalarında bile), insülin direnci ortamında sürekli aşırı beslenme, hiperinsülinemi ve insülin direnci kısır döngüsü yaratır ve muhtemelen glukoz ve lipid toksisitesinden ve aşikar Tip 2 DM'ye yol açan diğer faktörlerden dolayı nihai β-hücre yetmezliği ile sonuçlanır. [31]
Epidemiyolojik çalışmalar, popülasyonun yaklaşık %25'inin IR'ye sahip olduğunu ve Tip 2 DM'li hastalarda IR prevalansının %80'den fazla olduğunu göstermiştir.[32]

Metabolik sendrom (MS); dislipidemi, obezite, HT ve insülin direncini içeren bir kardiyometabolik risk faktörleri topluluğudur.[30] MS'in anormal lipid metabolizması, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü ile karakterizedir.[33] Haffner ve ark.[34] insülin direncinin; sendromun diğer yönlerinden önce geldiği gerçeğini vurgulamak amacıyla bozukluk için "insülin direnci sendromu" terimini kullandı. Sendromun kriterleri ve kavramı ile ilgili olan önemli tartışmalara rağmen, risk faktörlerinin bu kümelenmesi, kardiyovasküler sistem hastalığı ve Tip-2 Diyabet gelişme riskinde artmayla kesin olarak bağlantılıdır. İnsülin direnci (yani düşük insülin duyarlılığı), metabolik sendrom ile fiziksel hareketsizlik arasındaki temel destekleyici bağlantı olarak öne sürülmüştür.[30] MS ayrıca aşırı mortalite ile ilişkilidir.[33]

2.1.6.a. İnsulin Duyarlılığını-Direncini değerlendirme

Birçok doku (karaciğer, kas ve yağ dokusu vs.) insülin direnci gösterebilir. İnsülin direncine sahip olan kişileri tedavi etmenin klinik faydaları düşünüldüğünde, in vivo olarak insülin duyarlılığını değerlendirmek için bazı teknikler geliştirilmiştir [30]

2.1.6.a.1 Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (EHC); insülini tokluk veya suprafizyolojik seviyelere yükseltmek için sabit bir insülin dozunun enjekte edilmesini ve normal glikoz konsantrasyonlarının glikoz infüzyonu ile korunmasını içerir. Glikoz infüzyon hızı (genellikle M değeri olarak anılır) insülin duyarlılığını yansıtır ve genellikle insülin direncinin ters bir ölçüsü olarak kabul edilir; glikoz yıkılımı da sıklıkla belirlenir.[30]

2.1.6.a.2 Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Tests (FSIGT); Bergman minimal modeli[35] kullanılarak; insülin duyarlılığı ve akut insülin yanıtı tahmin edilebilir. İnsülin duyarlılığı ile insülin sekresyonu arasında hiperbolik bir ilişki verir. Bu iki indeksin çarpımı, β-hücre fonksiyonunun bir belirteci olan ‘düzenleme indeksi’ olarak adlandırılır. [30]

Genel olarak, EHC ve FSIGT'nin kullanımı, insülin duyarlılığının ve/veya β-hücre fonksiyonunun tahmini için altın standart yöntemler olup pahalı olmaları ve kolay uygulanamamaları nedeniyle genellikle standart klinik uygulamada kullanılmazlar.[30]

2.1.6.a.3 The Homeostasis Model Assessment of IR (HOMA-IR); İnsulin direncini gösteren bir indeks olan HOMA-IR’ nin yapılmış olan geniş popülasyonlu çalışmalarda insülin direncini göstermek için sağlam bir araç olduğu kanıtlanmıştır.[32] Beta hücre fonksiyonunu da gösteren HOMA-IR ilk olarak 1985 yılında tanımlanmıştır.[36] HOMA-IR yoluyla IR değerlendirmesi, DM'nin birincil önlenmesi için anahtar bir endeks olup, yüksek risk gruplarının taranması için kılavuzlarda bulunur. Ancak, HOMA-IR'nin eşik değerleri, IR'nin karmaşıklığı nedeniyle farklı ırklar, yaşlar, cinsiyetler, hastalıklar, komplikasyonlar vb. için farklılık gösterir. Bu, farklı yerlerde ve farklı durumlarda HOMA-IR'nin belirli eşik değerlerinin belirlenmesini engeller. IR, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre diyabetik olmayan kişiler için genellikle 75. persentilden büyük bir değer olarak tanımlansa da literatürde bildirilen eşik değerler büyük farklılıklar göstermektedir.[32]

HOMA-IR ve HOMA-%β, aşağıdaki basitleştirilmiş denklemler kullanılarak belirlenir:[32]
HOMA-IR = (API × APG) / 22.5;

HOMA-%β = (20 × API) / (APG - 3.5)

Burada API, açlık plazma insülin konsantrasyonudur (mU/L) ve APG, açlık plazma glukozudur (mmol/L)
Eğer Glukoz mg/dl cinsinde ise HOMA-IR = (API x APG) / 405 ; HOMA-%β = (360 x API) / (APG – 63)

IR'nin HOMA-IR ile belirlenmesi, kararsız bir hormon olduğu gerçeğiyle birlikte standardizasyonu olmayan insülin testini içerir. Bu nedenle, IR'yi ve buna bağlı olarak MS'yi tanımlamak için basit bir araç geliştirmek gereklidir.[33]

2.1.6.a.4 Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG); Trigliserit ve açlık plazma glikozunun (FPG) bir ürünü olan trigliserit-glikoz (TyG) indeksi, doğrudan IR ölçümleriyle korele ve IR ölçümlerinin yerine geçebilecek olduğu bulunan yeni bir araçtır.[33]

TyG indeksi ile HOMA-IR'nin glukoz kıskacı ile belirlenen IR'yi belirlemedeki tahmin yeteneğini karşılaştıran bir çalışmada, TyG, HOMA-IR den daha iyi performans gösterdi.[37]

Ayrıca, TyG indeksi Metabolik Sendromu tanımlamada da HOMA-IR'den daha iyi performans gösterdi.[38] Son olarak, TyG ve bel çevresinin çarpımı (TyG-WC), TyG ve bel-boy oranı (TyG-WHtR), TyG ve bel-kalça oranı (TyG-WHpR) ve TyG gibi TyG ile ilgili parametreler ve vücut kitle indeksi (TyG-VKİ), IR'li kişilerin daha iyi tanımlanmasını sağladı.[39]

TyG indeksi; Ln[açlık trigliserit (mg/dl) × açlık glukoz (mg/dl)/2] şeklinde hesaplanır.[40]

VKİ = ağırlık (kg) / boy (m^2)

WC, normal bir ekspirasyonun sonunda kostal marj ile iliak krestin ortasından ölçülmüş ve WHtR, şu formül kullanılarak hesaplanmış: WHtR = WC (cm)/ boy (cm).[39]

TyG-BMI: TyG indeksi x BMI

TyG-WC: TyG indeksi x WC

TyG-WHtR: TyG indeksi x WHtR 'yi gösterir.[41]

WC: Bel Çevresi, WHtR: Bel-Boy Oranı, WHpR: Bel-Kalça Oranı

2.1.7. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Hiperglisemi maruziyetinde, hangi diyabet formuna sahip olursa olsun, kişiler benzer komplikasyonları geliştirme riski altında olup, ilerleme oranları farklı olabilir.[2]

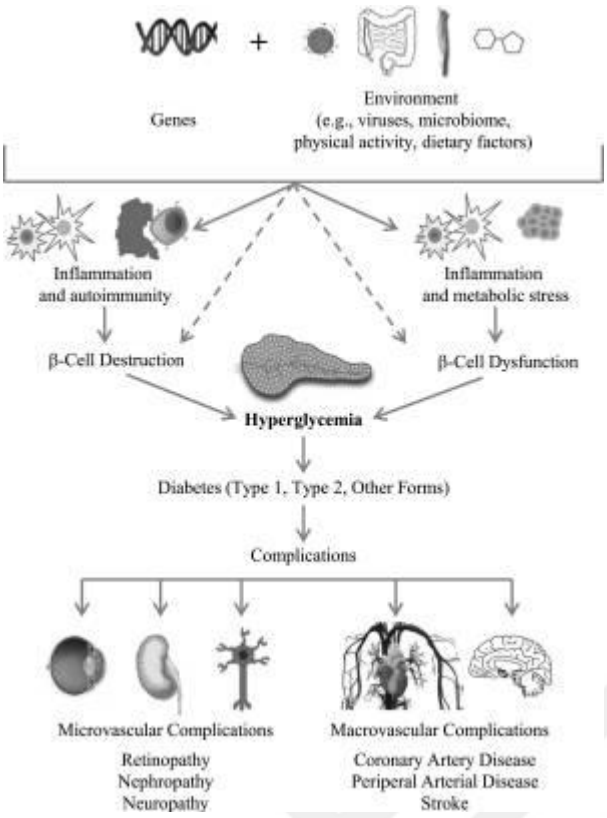
2.1.7.1. Akut Komplikasyonlar

Diabetik acil durumlar olarak kabul edilirler. Bunlardan Hiperglisemik hiperosmolar durumla (HHD), Diyabetik ketoasidozun (DKA) oluşum mekanizmaları hemen hemen aynıdır. DKA'da ön planda insülin eksikliği söz konusu iken HHD'da dehidratasyon daha ön plandadır. DKA'da insülin eksikliğine bağlı lipoliz baskılanamayıp; ketonemi, ketonüri ile sonuçlanır. Diğer taraftan HHD'da az bile olsa mevcut olan insülin lipolizi baskılamaya yetecek miktardadır ve keton cisimleri oluşumunu engeller.

Laktik asidoz; nadir görülen ve mortalitesi yüksek olabilen bir diğer akut tablodur. Genellikle diyabetin yanında ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) komorbiditesi olan bireylerde karşımıza çıkar.

Hipoglisemi; en fazla oranda hayati önem taşıyıp, en kısa sürede müdahale edilmesi gereken bir diğer akut durumdur, genellikle hastanın antidiyabetik tedavisinin göreceli veya mutlak fazlalığı sonucunda görülür.[22]

2.1.7.2. Kronik Komplikasyonlar



Şekil 1. Diyabet komplikasyonları [2]

Diabetes Mellitus komplikasyonları genel kabulde, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar diye iki kategoriye ayrılır.[3]
Makrovasküler komplikasyonlar arasında inme, kardiyovasküler hastalık ve periferik damar hastalığını bulunur. Örneğin periferik vasküler hastalık, iyileşmeyen morluklara veya yaralanmalara, kangrene ve nihayetinde ampütasyona neden olabilir.[42]

Mikrovasküler komplikasyonlar arasında ise nöropati, nefropati ve retinopati bulunur.

Tip 2 DM' nin komplikasyonları çok yaygın olup 'Asya, Avrupa, Güney Amerika ve Afrika' da bulunan 28 farklı ülkeden hastalar dahil edilerek gözlemsel yapılan bir çalışmada, Tip-2 DM'li hastaların yarısı mikrovasküler komplikasyonlara sahipken ve %27'sinde ise makrovasküler komplikasyonlar gösterilmiştir.[43]
Gelişmiş ülkelerde yapılan kohort çalışmaları temelinde, diyabetli hastalarda mikrovasküler bozuklukların göreceli riskinin, diyabeti olmayanlara kıyasla en az 10-20 kat kadar, makrovasküler bozukluklardaki göreceli riskin ise 2-4 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir.[44]

Diyabet ve pre-diyabet vaka sayılarındaki büyüyen artış ile beraber diyabet tedavisindeki ilerlemeler, insanların bu durumla eskisinden daha uzun yaşamasını sağlarken beraberinde diyabet komplikasyonları insidansında ve buna bağlı tedavi maliyetlerinde bir artışa neden olmuştur. Örneğin, Amerika'da Tip-2 diyabetin yaşam boyu tıbbi maliyetlerinin %53 kadarı hastalarda gelişecek olan komplikasyonların tedavisine atfedilmiştir.[45]
Prospektif randomize çalışmalar, daha düşük glisemik hedeflerle takip edilen diyabetik bireylerde komplikasyon görülme oranlarının azaldığını belgelemiştir.[46]

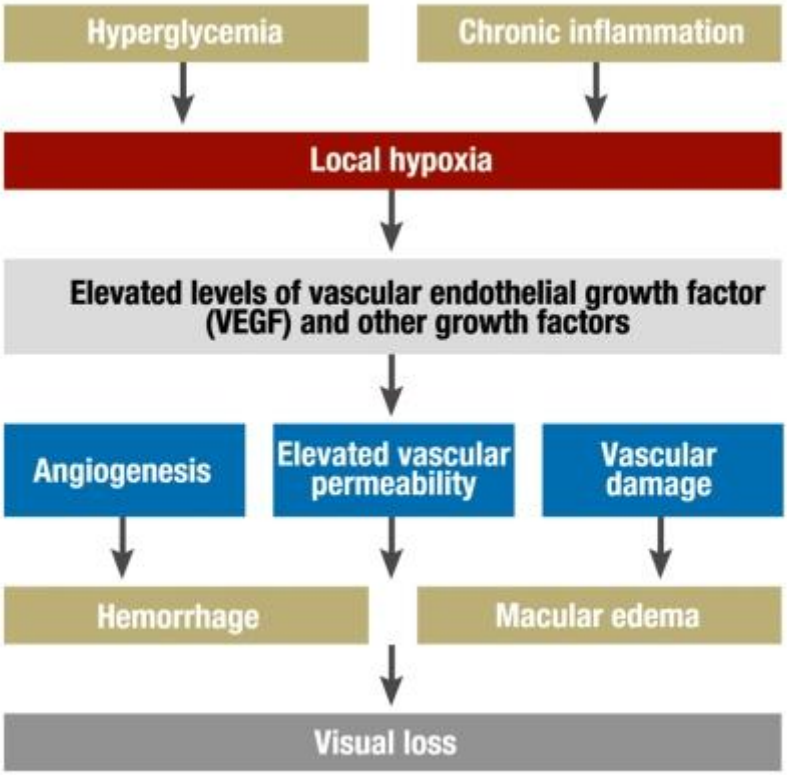
2.1.7.2.a. Diyabetik Retinopati (DRP)

Diyabetik Retinopati (DRP), diyabetik bireylerde yaygın görülen ve spesifik olan bir mikrovasküler komplikasyon olup, çalışma çağındaki insanlarda önlenebilir körlüğün önde gelen nedenidir. 2010 itibariyle, dünyada yüz milyondan fazla hastayı etkilemiş olan bu komplikasyon, 2030 yılına kadar 190 milyon kişiden fazlasını etkileyecek şekilde artmaya devam etmektedir.[47]
Düzenli retina muayenesi, iyi diyabet bakımının temel taşıdır ve diyabetik retinopatiyi görme kaybına neden olmadan önce teşhis etmeyi amaçlar, böylece etkili tedavi verilebilir[48]

Patogenez

Diyabetik ortama uzun süre maruz kalmak, DRP patolojisine katkıda bulunan bir dizi birbirine bağlı biyokimyasal yolun aktivasyonuna yol açar. DRP'nin patogenezinde yer alan anahtar yollar, poliol ve heksozamin yolakları boyunca artan glikoz akışını, protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonunu, plazma kallikrein-kinin (PKK) yolunun aşırı aktivasyonunu ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimini içerir. [49] Bunlar da, gözün ön ve arka segmentlerinde neovaskülarizasyona sebep olan (VEGF) vasküler endotelyal büyüme faktörünü de içeren hücre etkileşimlerine, sızıntı ile sonuçlanan vasküler geçirgenliğin artmasına ve iç kan-retina bariyerinin çökmesine yol açar.[50]

Oksidatif stres, hipergliseminin neden olduğu mitokondriyal aşırı süperoksit üretiminin sonucunda ortaya çıkan ve bu yolların tümünü birbirine bağlayan altta yatan stres etkeni olarak kabul edilmiştir.[51] [52]
Retinal hipoksi ve iskemi hastalığın evriminde anahtar faktördür.[53]



Şekil 2. Diyabetik retinopati patogenezinin şematik akış şeması [50]

Tipik histopatolojik değişiklikler; endotel ve perisit hücrelerinde kayıp, bazal membranda kalınlaşmadır. Mikroanevrizmalar, yani kapiller duvarın dışa doğru balonlaşma bölgeleri patognomoniktir.[50]

Risk Faktörleri

Diyabetik retinopati gelişimi için en ilgili risk faktörleri diyabetin süresi, zayıf glisemik kontrol ve hipertansiyon varlığıdır. Özellikle, kan şekeri kontrolünün diyabetik retinopati geliştirme riski üzerinde kan basıncı kontrolünden daha güçlü bir etkisi vardır.[54]
Diyabetik retinopati için diğer risk faktörleri arasında dislipidemi, yüksek BMI, ergenlik, hamilelik ve katarakt ameliyatı bulunur.[55]
Bununla birlikte, diyabetli hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, diyabetik retinopatinin başlangıcında ve şiddetinde bilinen risk faktörleri tarafından tam olarak açıklanmayan önemli farklılıklar gösterilmiştir[56], ve klinisyenler, glisemi kontrolü zayıf veya kontrolsüz kan basıncı olan tüm hastalarda diyabetik retinopati gelişmediğinin

farkındadır ve benzer şekilde, glisemik kontrolü iyi olan ve hipertansiyonu olmayan bazı hastalarda diyabetik retinopati gelişebilir.[54] Öte yandan normale yakın değerlerde glisemik kontrol (HbA1 $_c$= %7.0), arteriyel hipertansiyonun 130/80 mm Hg'yi aşmayan değerlere sıkı kontrolü ve hiperlipideminin tedavisi diyabetik retinopatinin ortaya çıkışını yıllarca geciktirebilir.[50]
Nitekim diyabetik retinopati semptom verecek düzeye gelmeden önce uzun bir süre ilerler; gözde geri dönüşü olmayan bir hasardan kaçınmak isteniyorsa, bir oftalmolog tarafından düzenli önleyici kontrollerin yapılmasının gerekli olduğu sonucu çıkar. [50]

Taramanın Maliyet Etkinliği

DRP ve özellikle de görmeyi etkilemiş olan DRP taramalarının maliyet-etkinliğine dair dünyada farklı ülkelerde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.[54] Nüfusa dayalı tarama programlarının maliyet etkinliği, büyük ölçüde retina muayenelerinin ve retinal görüntülemenin sıklığına bağlıdır.[57]

Dolayısıyla retinal görüntüleme sıklığını belirleyebilmek ve maliyet etkinliği arttırabilmek adına hastaları düşük/yüksek risk gruplarına ayırıp sınıflandırmak gerekir.[58][54]

İlk göz muayenesinde herhangi bir retinopati kanıtı olmayan diyabetli hastalarda tarama aralığının yıllıktan 2 veya 3 yılda bir uzatılmasının birçok Avrupa çalışmasında maliyet etkin olduğu bildirilen çalışmalar vardır.[57][48][58]

Ülkemizde TEMD e ait son güncel (2020) kılavuzda DRP taramasının;[22]

- ✓ Tip-1 diyabetli kişilerde; tanıdan 5 yıl sonra başlayacak şekilde yılda bir eğer çocuk yaşta tanı almışsa ergenlikte ya da 15 yaştan itibaren senede bir kez yapılmasını,
- ✓ Tip-2 diyabetli hastalarda; ilk tanı alındığında yapılmasını; başlangıçta retinopati yok veya minimal retinopatisi olan hastalara yılda bir, eğer ileri evredeyse 3-6 ayda bir kontrol önerilmektedir. Tanıda muayene bulguları normal olanlar için 1 yıl sonra tekrar değerlendirilme ve bulgular yine normalse, takip aralıklarının iki yıla çıkarılabileceğini önermektedir.[22]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak/2021-Aralık/2021 tarihlerinde Fatih Sultan Mehmet E.A Hastanesi İç Hastalıkları, Diyabet ve Endokrinoloji polikliniklerine müracaat edip tip-2 diyabetes mellitus tanısı ICD kodu alan hastaların dosyası taranarak; En az 1 yıl süreyle Tip-2 Diyabetes Mellitus tanısı olan, lipid düşürücü ilaç kullanıp kullanmadığı Med eczaneden sorgulanılarak ve mevcut hastane sisteminde alınmış notlar incelenilerek, lipit düşürücü ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılacak şekilde, diyabetik retinopati açısından 'ön ve arka segment renkli resim' çekimi yapılmış ve bu çekimler DRP varlığı ya da yokluğu açısından Göz Hastalıkları tarafından değerlendirilmiş olan hastalar alınarak 350 hasta ile yapıldı. Hasta dosyalarından müracaat ettiği dönemde bakılmış açlık glukozu, trigliserid değerleri ile glukoregülasyon durumunu değerlendirmek amacıyla son 6 ayda bakılmış HbA1c değeri, C-peptit düzeyi, Bel çevresi, Diyabet süresi, Cinsiyeti, Vücut kitle indeksi gibi demografik özellikleri kaydedildi. Her iki gruptaki hastalarda; **Ln[açlık trigliserit (mg/dl) × açlık glukoz (mg/dl)/2]** formülü ile trigliserit glukoz indeksi hesaplandı ve hastaların DRP açısından değerlendirilmesi 'centervue model drs s/n 1585' ile ön ve arka segment renkli resim çekiminin Göz Hastalıkları tarafından değerlendirilme notuna göre sınıflandırıldı.

Çalışma hastaları iki ayrı grupta incelendi. İki gruptaki hastalarda en az 1 yıl süreyle Tip-2 Diabetes Mellitus tanısı mevcut olup Grup1'de retinopati saptanmayan hastalar yer alırken (kontrol grubu), grup 2'de ise diyabetik retinopati saptanan (çalışma grubu) hastalar yer aldı.

Çalışmaya Dahil edilme kriteri:

- En az bir yıldır alınmış olan Tip-2 DM tanısı

Çalışmaya Dahil edilmeme kriterleri:

- Tip-1 DM
- Malignite
- Son dönem böbrek hastalığı
- Gebe veya emzirme durumu varlığı
- İleri kalp yetmezliği olması
- Statin ya da Fibrat kullanımı olanlar

4.BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları 55,98 ± 9,28 olan 350 hasta katılmıştır. Hastaların 158'i erkek (%45,1) ve 192'si (%54,9) kadın hastalardan oluşmakta idi. Hastaların genel demografik özellikleri beraberinde laboratuvar bulguları tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Hastaların genel demografik özellik ve laboratuvar bulguları

Demografik Özellik/ Laboratuvar bulguları	**Ortalama ± SD**
Yaş (yıl)	55,98 ± 9,28
VKİ (kg/m^2)	31,4 ± 5,71
Bel Çevresi (cm)	103,77 ± 10,61
DM süresi (yıl)	9,06 ± 6,44
HbA1c (%)	7,85 ± 5,00
C-Peptit (ng/ml)	2,53 ± 1,44
HDL (mg/dL)	47,65 ± 12,62
LDL (mg/dL)	105,76 ± 27,32
TG (mg/dL)	154,53 ± 69,84
Glukoz (mg/dL)	148,25 ± 54,70
TyG İndex	9,18 ± 0,617

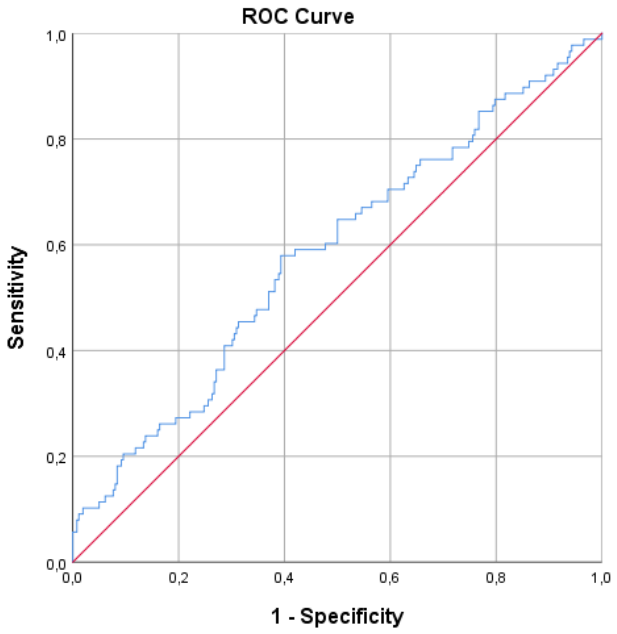
Diyabetik retinopati tespit edilen ve edilmeyen hastalar karşılaştırıldığı zaman (Tablo 3) diyabetik retinopatisi olan hastaların DM süresi ve Trigliserid glukoz indeksleri belirgin olarak yüksek iken C-peptid seviyeleri ise anlamlı oranda düşük bulundu.

Tablo 3: DRP olmayan/olan hastaların demografik özellik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

		DRP (-)	DRP(+)	p
Yaş (yıl)	(Ortalama ± SD)	55,75± 9,13	56,66 ± 9,71	0,428
VKİ (kg/m^2)	(Ortalama ± SD)	31,65 ± 5,76	30,98 ± 5,57	0,365
Bel Çevresi (cm)	(Ortalama ± SD)	103,86 ± 11,08	103,48 ± 9,09	0,836
DM süresi (yıl)	(Ortalama ± SD)	8,05 ± 5,387	12,05 ± 8,19	**0,000**
HbA1c (%)	(Ortalama ± SD)	7,67 ± 5,63	8,38 ± 2,22	0,249
C-Peptit (ng/ml)	(Ortalama ± SD)	2,71 ± 1,46	2,01 ± 1,24	**0,010**
HDL (mg/dL)	(Ortalama ± SD)	47,91 ± 12,77	46,85 ± 12,21	0,496
LDL (mg/dL)	(Ortalama ± SD)	106,30 ± 27,61	104,14 ± 26,52	0,523
TG (mg/dL)	(Ortalama ± SD)	152,49 ± 66,97	160,58 ± 77,85	0,348
Glukoz (mg/dL)	(Ortalama ± SD)	141,13 ± 47,31	169,42 ± 68,42	**0,000**
TyG İndex	(Ortalama ± SD)	9,14 ± 0,5957	9,33 ± 0,661	**0,013**

TyG index ile DRP arasında belirgin ilişkiye istinaden bir cut off noktası belirleyebilmek adına ROC analizi (Şekil 3) yapıldığı zaman AUC 0,582 (%95 CI: 0,528 – 0,634) cut off değeri >9,29173601 üzerinde değerlerde (Tablo 4) % 57,95 sensitivite ve % 60,69 spesifite ile DRP tanısını koyulabileceği görülmektedir.

Şekil 3. TG indeks ile DRP ilişkisi ROC analizi



Tablo 4: TG index – DRP ilişkisi ROC analiz sonucu

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥7,665580034	100,00	95,9- 100,0	0,00	0,0- 1,4	1,00	
>7,782573805	98,86	93,8- 100,0	0,76	0,09- 2,7	1,00	1,49
>7,80849573	98,86	93,8- 100,0	1,15	0,2- 3,3	1,00	0,99
>7,82232453	98,86	93,8- 100,0	1,53	0,4- 3,9	1,00	0,74
>7,826842098	98,86	93,8- 100,0	1,91	0,6- 4,4	1,01	0,60
>8,03728467	97,73	92,0- 99,7	4,20	2,1- 7,4	1,02	0,54
>8,062180632	97,73	92,0- 99,7	4,58	2,4- 7,9	1,02	0,50
>8,069638098	97,73	92,0- 99,7	4,96	2,7- 8,3	1,03	0,46
>8,08147504	97,73	92,0- 99,7	5,34	3,0- 8,8	1,03	0,43
>8,194881026	94,32	87,2- 98,1	7,25	4,4- 11,1	1,02	0,78
>8,595930432	88,64	80,1- 94,4	18,32	13,8- 23,5	1,09	0,62
>8,597542006	87,50	78,7- 93,6	18,32	13,8- 23,5	1,07	0,68
>8,839763529	76,14	65,9- 84,6	31,68	26,1- 37,7	1,11	0,75
>8,841289157	76,14	65,9- 84,6	32,06	26,5- 38,1	1,12	0,74
>9,093699808	68,18	57,4- 77,7	43,51	37,4- 49,8	1,21	0,73
>9,0942222	67,05	56,2- 76,7	43,51	37,4- 49,8	1,19	0,76
>9,105962706	67,05	56,2- 76,7	43,89	37,8- 50,1	1,19	0,75
>9,250109973	59,09	48,1- 69,5	56,87	50,6- 62,9	1,37	0,72
>9,259268622	59,09	48,1- 69,5	57,25	51,0- 63,3	1,38	0,71
>9,274376579	57,95	47,0- 68,4	58,02	51,8- 64,1	1,38	0,72
>9,283079551	57,95	47,0- 68,4	58,40	52,2- 64,4	1,39	0,72
>9,286467732	57,95	47,0- 68,4	58,78	52,6- 64,8	1,41	0,72
>9,287005073	57,95	47,0- 68,4	59,16	52,9- 65,2	1,42	0,71
>9,288871938	57,95	47,0- 68,4	59,54	53,3- 65,5	1,43	0,71
>9,290998275	57,95	47,0- 68,4	59,92	53,7- 65,9	1,45	0,70
>9,29118276	57,95	47,0- 68,4	60,31	54,1- 66,3	1,46	0,70
>9,29173601	**57,95**	**47,0- 68,4**	**60,69**	**54,5- 66,6**	**1,47**	**0,69**
>9,292562549	56,82	45,8- 67,3	60,69	54,5- 66,6	1,45	0,71
>9,302244759	55,68	44,7- 66,3	60,69	54,5- 66,6	1,42	0,73
>9,305250472	54,55	43,6- 65,2	60,69	54,5- 66,6	1,39	0,75
>9,317659967	54,55	43,6- 65,2	61,07	54,9- 67,0	1,40	0,74
>9,694616661	27,27	18,3- 37,8	80,15	74,8- 84,8	1,37	0,91
>9,700161334	27,27	18,3- 37,8	80,53	75,2- 85,1	1,40	0,90
>9,852638896	20,45	12,6- 30,4	88,55	84,1- 92,1	1,79	0,90
>9,852739373	20,45	12,6- 30,4	88,93	84,5- 92,5	1,85	0,89
>9,857967037	20,45	12,6- 30,4	89,31	84,9- 92,8	1,91	0,89
>9,858647078	20,45	12,6- 30,4	89,69	85,4- 93,1	1,98	0,89
>9,86116704	20,45	12,6- 30,4	90,08	85,8- 93,4	2,06	0,88
>9,870858467	20,45	12,6- 30,4	90,46	86,2- 93,7	2,14	0,88
>10,0226918	12,50	6,4- 21,3	93,51	89,8- 96,2	1,93	0,94
>10,036039653	12,50	6,4- 21,3	93,89	90,3- 96,5	2,05	0,93
>10,044607268	11,36	5,6- 19,9	93,89	90,3- 96,5	1,86	0,94
>10,482905968	5,68	1,9- 12,8	100,00	98,6- 100,0		0,94
>10,555203178	3,41	0,7- 9,6	100,00	98,6- 100,0		0,97
>10,604518078	2,27	0,3- 8,0	100,00	98,6- 100,0		0,98
>10,877839624	0,00	0,0- 4,1	100,00	98,6- 100,0		1,00

Çalışmada DRP ile ilişkili olabileceğini belirlediğimiz diyabet süresi, c peptid seviyesi ve TyG indexi ile regresyon analizi yaptığımız zaman bu faktörlerden DRP üzerine en etkili olanın diyabet süresi olduğu görülmüştür (Tablo 5)

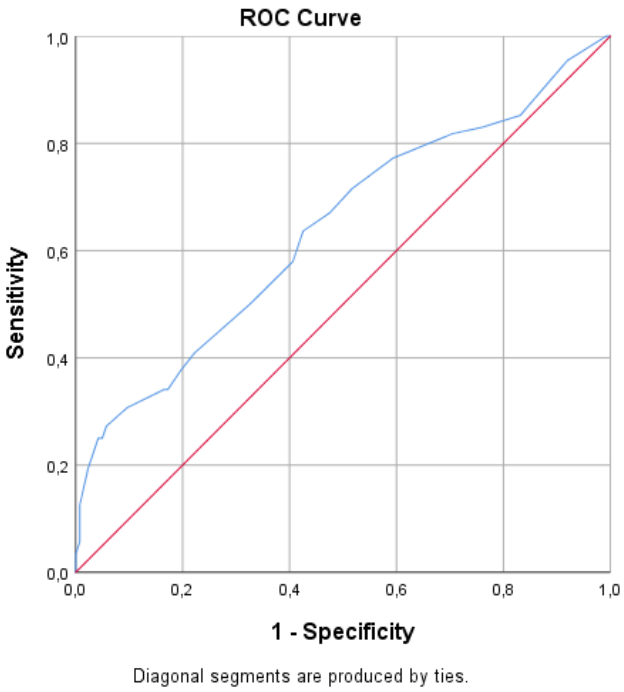
Tablo 5: DRP varlığı üzerine etkili faktörlerin regresyon analizi

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1[a]	Diyabet süresi	,100	,030	11,361	1	,001	1,105
	Constant	-2,281	,422	29,207	1	,000	,102

✓ Variable(s) entered on step 1: Diyabet süresi

Diyabet süresinin DRP varlığında en etkili faktör görünmesi dolayısı ile sınır değer belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldığı zaman AUC 0,639 (%95 CI: 0,568 – 0,710) cut off > 9 değerlerde % 57,95 sensitivite ve % 59,39 spesifite ile DRP tanısı konulabildiği görülmektedir (Şekil 4) (Tablo 6).

Şekil 4. Diyabet süresi ile DRP ilişkisi ROC analizi



Tablo 6: Diyabet süresi – DRP ilişkisi ROC analiz sonucu

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥0	100,00	95,9 - 100,0	0,00	0,0 - 1,4	1,00	
>0	100,00	95,9 - 100,0	0,77	0,09 - 2,7	1,01	0,00
>1	95,45	88,8 - 98,7	8,05	5,0 - 12,0	1,04	0,56
>2	85,23	76,1 - 91,9	16,86	12,5 - 22,0	1,03	0,88
>3	82,95	73,4 - 90,1	24,14	19,1 - 29,8	1,09	0,71
>4	81,82	72,2 - 89,2	29,50	24,0 - 35,4	1,16	0,62
>5	77,27	67,1 - 85,5	40,61	34,6 - 46,8	1,30	0,56
>6	71,59	61,0 - 80,7	48,28	42,1 - 54,5	1,38	0,59
>7	67,05	56,2 - 76,7	52,49	46,2 - 58,7	1,41	0,63
>8	63,64	52,7 - 73,6	57,47	51,2 - 63,5	1,50	0,63
>9	**57,95**	**47,0 - 68,4**	**59,39**	**53,2 - 65,4**	**1,43**	**0,71**
>10	50,00	39,1 - 60,9	67,43	61,4 - 73,1	1,54	0,74
>11	40,91	30,5 - 51,9	77,78	72,2 - 82,7	1,84	0,76
>12	37,50	27,4 - 48,5	80,46	75,1 - 85,1	1,92	0,78
>13	34,09	24,3 - 45,0	82,76	77,6 - 87,1	1,98	0,80
>14	34,09	24,3 - 45,0	83,52	78,5 - 87,8	2,07	0,79
>15	30,68	21,3 - 41,4	90,42	86,2 - 93,7	3,20	0,77
>16	27,27	18,3 - 37,8	94,25	90,7 - 96,7	4,75	0,77
>17	25,00	16,4 - 35,4	95,02	91,6 - 97,3	5,02	0,79
>18	25,00	16,4 - 35,4	95,79	92,6 - 97,9	5,93	0,78
>19	23,86	15,4 - 34,1	96,17	93,1 - 98,1	6,23	0,79
>20	19,32	11,7 - 29,1	97,70	95,1 - 99,2	8,40	0,83
>21	12,50	6,4 - 21,3	99,23	97,3 - 99,9	16,31	0,88
>22	11,36	5,6 - 19,9	99,23	97,3 - 99,9	14,83	0,89
>24	7,95	3,3 - 15,7	99,23	97,3 - 99,9	10,38	0,93
>25	5,68	1,9 - 12,8	99,23	97,3 - 99,9	7,41	0,95
>26	4,55	1,3 - 11,2	99,62	97,9 - 100,0	11,86	0,96
>27	3,41	0,7 - 9,6	100,00	98,6 - 100,0		0,97
>28	2,27	0,3 - 8,0	100,00	98,6 - 100,0		0,98
>30	1,14	0,03 - 6,2	100,00	98,6 - 100,0		0,99
>41	0,00	0,0 - 4,1	100,00	98,6 - 100,0		1,00

5.TARTIŞMA

Çalışmamız Diyabetik retinopati ile Trigliserit-Glukoz İndeksi arasında açık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bunun yanında çalışmamızdaki veriler DRP ile diyabet süresi ve c-peptid seviyesi arasında da açık bir ilişki olduğunu göstermektedir.
Bulgularımıza göre; Diyabetik retinopatisi olan hastaların DM süresi ve Trigliserit-glukoz indeksleri DRP'si olmayanlara göre belirgin olarak yüksek iken C-peptid seviyeleri ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Bugüne kadarki süreçte yapılan Epidemiyolojik çalışmalar; İnsulin direnci (kompansatuar hiperinsulinemi) ve Beta hücre fonksiyon bozukluğunun (insülin sekresyonunun azalması ve kötüleşmiş hiperglisemi) Tip 2 diyabet geliştirme riski ile güçlü bir manada ilişkili olduğunu ve Tip 2 DM nin ana özellikleri olduğunu göstermiştir. [59] [60]
Diyabetli bir hastanın uzun süre maruz kaldığı düzensiz glisemi ortamı gözler, sinirler, böbrekler, kalp ve kan damarları olmak üzere farklı organlarda meydana gelen hasar ve işlev bozukluğu ile ilişkilidir.[1] Diabetes Mellitus komplikasyonları genel kabulde mikrovasküler ve makrovasküler şeklinde ikiye ayrılır.[3] Diyabetik Retinopati (DRP), diyabetik bireylerde yaygın görülen ve spesifik olan bir mikrovasküler komplikasyon olup, çalışma çağındaki insanlarda önlenebilir körlüğün önde gelen nedenidir.[6] DRP'nin patogenezi çok faktörlüdür; uzun süreli diyabet, zayıf glisemik kontrol, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[59] Ek olarak, insülin direnci ve B-hücre işlev bozukluğunun diyabetik denekler arasında DRP'nin önemli risk faktörleri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.[11][61] Örneğin Suzuki ve ark. tarafından yapılan çalışmada [61] bildirilen β-hücre kapasitesi azalmış kişilerde Proliferatif DRP prevalansındaki artış; ekstravasküler hedef dokulara yeterli düzeyde ulaşamayan insülinin eksikliği sonucunda meydana gelen hiperglisemiyle açıklanmış ve benzer şekilde İnsulin direncinde de ekstravasküler hedef dokularda insülin etkisinin azlığına bağlı meydana gelecek disgliseminin DRP prevalansını arttıracağı değerlendirilmiştir. [61]

Genel olarak, insülin duyarlılığı-direnci ve/veya β-hücre fonksiyonunun tahmini için Öglisemik Hiperinsulinemik Klemp testi (EHC) ve Sık Örneklenen İntravenöz Glukoz Tolerans Testinin (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Tests:FSIGT) kullanımı, altın standart yöntemler olup pahalı olmaları ve uygulanmalarının kolay olmaması nedeniyle standart klinik uygulamalarda kullanılmazlar.[30]

Alternatif olarak İnsulin direncini gösteren bir indeks olan HOMA-IR ile yapılmış olan geniş popülasyonlu çalışmalarda insülin direncini göstermek için sağlam bir araç olduğu kanıtlanmıştır.[32] Ancak İnsulin direncinin HOMA-IR ile belirlenmesi; İnsulinin kararsız bir hormon olması gerçeğinin yanında ölçüm testinin de standardizasyonunun olmaması nedeniyle, IR'yi tanımlamak için daha basit bir araç geliştirme ihtiyacını doğuruyor.[33] Bugüne kadar TyG indeksi ile IR arasındaki ilişkinin; HOMA-IR ve Hiperinsülinemik Öglisemik klemp testlerindeki gibi olduğunu gösteren çalışmalar mevcut.[9][10] Dolayısıyla TyG indeksi İnsulin direncini göstermede basit ve güvenilir bir biomarkerdır.[9][10] Bununla birlikte, total kolesterol (TC) ve trigliseritlerin (TG) DRP ile olduğu iddia edilen ilişkileri hala tartışmalı olmakla birlikte diyabetik retinopati varlığı ve gelişiminde kan şekeri ve lipitlerin etkisini daha da netleştirmek amacıyla, açlık glisemi (mg/dL) ve açlık TG'ler (mg/dL) temelinde hesaplanan trigliserit-glikoz (TyG) indeksi kullanılabilir.[7]

Günümüze kadar olan süreçte diyabetin makrovasküler komplikasyonlarından ‘periferik arter hastalığı, inme, koroner arter hastalığı insidansı’ ve TyG indeksi ilişkisinin incelendiği ve gösterildiği çok sayıda çalışma yapılmıştır. Mesela;

Sanchez-İnigo ve ark.[62]; 5014 hasta ile yapmış oldukları çalışmada TyG indeksinin kardiyovasküler olay geçirme riski yüksek bireyleri erken tanımada faydalı olabileceğini gösterdiler. Benzer şekilde Da Silva ve ark.[63]; 2330 hasta ile Brezilya’da yapmış oldukları çalışmada daha yüksek TyG indeksinin Semptomatik koroner arter hastalığı ile ilişki olduğunu gösterdiler ve bu daha yüksek TyG indeks düzeylerinde semptomatik olay görünmesini bozulmuş metabolizmanın sonucu olarak yorumlayıp, kalp hastalığı olan hastaların taranmasında tamamlayıcı bir test olarak TyG indeksinin kullanılabileceğini önerdiler.

Diğer taraftan Gao ve ark.[64]; 12.320 hastayla 1987-2013 tarihleri arasında 5 kez kontrole çağrılacak şekilde yapmış oldukları çalışmalarında Periferik arter hastalığında, TyG indeksi yüksekliği bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildi.

Zhao Y. ve ark.[65] yapmış oldukları prospektif bir çalışmada ise; 2007-2008 döneminde yapılan ilk muayenelerinde inme veya kardiyovasküler hastalığı olmadığı bilinen hastaların; 2013-2014 yıllarındaki ilk kontrol muayenelerine katılanlarının alındığı ve toplamda 11.777

hasta alınan çalışmanın analizinde genel popülasyonda yüksek TyG indeksinin iskemik inme için bağımsız bir öngörücü olabileceğini yorumladılar.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonlarının TyG indeksi ile ilişkisinin gösterilmiş olduğu çalışmaların örneklenmesi arttırılabilir benzer şekilde mikrovasküler komplikasyonlardan Diyabetik Nefropati ile TyG indeksinin ilişkisini gösteren çalışmalarda mevcut iken örneğin; Liu L. ve ark. tarafından Çin'de yatarak tedavi görmekte olan 682 Tip-2 DM tanılı hastayı aldıkları ve TyG indeksi ile Diyabetik Nefropati ilişkisini araştırdıkları çalışmada diyabetik nefropatinin bağımsız bir risk faktörü olarak artmış TyG indeksi gösterilmiştir.[66]

DRP ile TyG indeksi ilişkisinin araştırıldığı çalışmaları incelediğimizde ise bunların az sayıda ve sonuçları itibarı ile de bazı farklılıklar gösterdiği görülmektedir;

TyG index ve DRP arasındaki ilişkinin incelenmiş olduğu günümüze kadar yayınlanmış olan ilk çalışma; 2020 yılında Chiu H. ve ark.[67] tarafından retrospektif kesitsel olarak yapılmış ve TyG indeksi ile Tip 2 DM hastalarındaki mikro-makroanjiyopati ilişkisini araştırmışlar. 2002-2004 yılları arasında Tayvan'daki yerel hastanelere başvuran 1990 kişiyi dahil ettikleri çalışmada elde etmiş oldukları verilere göre Albuminüri (>30 mg/gün) ve Serebrovasküler olaylarla, artan TyG indeksinin ilişkili olduğunu göstermişler ancak başka çalışmalarla çelişen şekilde; DRP, Periferik arter tıkayıcı hastalık ve koroner arter hastalığı ile TyG indeks düzeyinin ilişkili olmadığına dair veriler elde etmişler.
Sonradan Srinivasan ve ark. [12] TyG indeksi ile Diyabetik Retinopati ve Nefropati ilişkisini beraber inceledikleri 1413 hastayı almış oldukları kesitsel gözlemsel çalışmalarında, bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde; DRP varlığının daha yüksek TyG indeksi ve uzun diyabet süresiyle ilişkili olduğunu, Diyabetik Nefropatinin ise yine; daha yüksek TyG indeksi ve ayrıca ileri yaş, insulin kullanımı, yüksek sistolik kan basıncı, ve DRP varlığı ile ilişkili olduğunu gösterdiler.
Sonuçları ile farklılık gösteren bir başka çalışma olarak Yao ve ark. [13] tarafından Çin'de 596'sı (%28) DRP li 1516'sı (%72) kontrol grubu olacak şekilde 2112 kişiyi almış oldukları TyG indeksi ile DRP ilişkisini araştırdıkları vaka-kontrol çalışmasında hastaları; DRP olmayan, hafif NonProliferatif DRP (NPDRP), Orta NPDRP ve görmeyi tehdit eden DRP (VTDRP) olarak sınıflara ayırıp karşılaştırmışlar. Çalışmadaki kişilerin TyG indekslerini genel çalışma popülasyonunda: 9,41±0,81 olarak, diğer gruplarda sırasıyla DRP olmayan: 9,44±0,83, Hafif NPDRP: 9,39±0,78, Orta NPDRP: 9,28±0,73, VTDRP:9,08±0,54 şeklinde

hesaplamışlar. Sonuçları itibariyle hem bizim çalışmamızla hem de Srinivasan ve ark. [12] çalışmasıyla uyuşmayan nokta; DRP olmayanlarda TyG indeksini daha yüksek hesaplamış olmaları ve DRP şiddeti arttıkça TyG indeksini daha düşük düzeylerde tespit etmiş olmalarıdır. Haricinde bu çalışmada da herhangi bir şiddetteki DRP ile TyG indeksinin anlamlı ilişki gösterdiği vurgulanmıştır.
Ve son olarak Pan ve ark.[14] tarafından yapılan çalışmada; Tip-2 Diyabet tanılı olup hastanede yatan hastalardaki diyabet komplikasyonları ile TyG indeksi ilişkisini incelemişler. Ocak/2015 – Kasım/2020 arasında Kunshan Hastanesi Endokrin servisinde yatmış olan 4721 Tip 2 DM hastasının verilerine göre daha yüksek TyG indeksi ile artan kardiyovasküler risk ve mikroalbuminürinin ilişkili olduğunu ancak kronik böbrek hastalığı ve DRP ile TyG indeksinin ilişkisinin anlamlı olmadığını ifade etmişler.

Görüldüğü gibi TyG indeksi ile DRP arasındaki ilişkinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda sonuçlar itibariyle bazı farklılıklar mevcuttur.

Bilindiği gibi günümüzde Diabetes Mellitus tanılı hasta sayısındaki büyük artış ve diyabet tedavisindeki ilerlemeler; insanların bu durumla eskisinden daha uzun süre yaşayabilmesini sağlamakla birlikte diyabet komplikasyonlarının insidansında ve buna bağlı tedavilerin maliyetlerinde bir artışa sebep olmaktadır. Örneğin, Amerika'da Tip-2 diyabetin yaşam boyu tıbbi maliyetlerinin %53 kadarı hastalarda gelişecek olan komplikasyonların tedavisine atfedilmiştir.[45] Bu komplikasyonlardan olan Diyabetik retinopatinin taranması ve teşhisi retina fotoğrafçılığına bağlı olup DRP'nin varlığını tahmin etmek için kesin olarak tespit edilebilir bir biyobelirteç yoktur ve dolayısıyla retinal görüntüleme sıklığını belirleyebilmek ve maliyet etkinliği arttırabilmek için hastaları düşük/yüksek riskli gruplar şeklinde sınıflandırmak gerekir.[58][54]

Hastaları DRP açısından risk gruplarına ayırarak maliyet-etkinliği arttırmak amacıyla TyG indeksinin yol gösterici olabileceğini düşünmekle birlikte; Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur. Bunlardan biri; retrospektif-kesitsel olarak yapılmış olan çalışmamızda hastalarımızın insulin düzey sonuçlarının bulunmaması nedeniyle IR açısından genel kabul görmüş olan HOMA-IR ve dolayısıyla TyG indeksi ile karşılaştırılması yapılamamıştır. Ancak belirttiğimiz gibi güncel çalışmalarda HOMA-IR ile TyG indeksi arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir.

İkinci sınırlama; Hastalarımızın göz dibi incelemelerinin DRP açısından şiddet sınıflaması yapılmadan var/yok şeklinde tanımlanmasıdır. Bu da DRP şiddeti ve TyG indeksi arasındaki ilişkiyi anlamamıza engel olmuştur. Ancak belirtildiği gibi amaç hastaları DRP açısından düşük/yüksek risk grubuna ayrılmasını sağlayıp maliyet-etkinliği arttırmaktı.
Bir diğer sınırlama ise çalışmamıza dahil edilmiş olan hasta sayısının daha kabul görecek önermelerde bulunulması açısından yetersiz olmasıdır.

Çalışmamızda; DRP ile ilişkili olabileceğini belirlediğimiz diyabet süresi, c peptid seviyesi ve TyG indexi ile regresyon analizi yaptığımız zaman bu faktörlerden DRP üzerine en etkili olanın diyabet süresi olduğunu tespit ettik.

Diyabet süresiyle ilgili; Örneğin Ulbig ve ark.[50] tarafından 1981 yılından itibaren seçici literatür taramaları yapılarak 2010 yılında yayınladıkları çalışmada DRP oluşumu ve ilerlemesinde ana faktörlerin; diyabet süresi ile birlikte kontrol altında olmayan kan şekeri ve tansiyon düzeyleri olduğunu tespit etmişlerdir.

C-peptit seviyesi ve DRP ilişkisi ile ilgili; Kuo J. ve arkadaşlarının [68] 585 orta Amerikalı latin kökenli Tip 2 DM tanılı hastayla yaptıkları çalışmada, DRP'si olan 329 (%56) ve olmayan (-kontrol grubu) 256 kişiyle (%44) iki ayrı grup oluşturulmuş ve gruplar karşılaştırıldığında DRP li hastalarda, c-peptit seviyeleri anlamlı oranda daha düşük tespit edilmiş.
Wang Y. ve ark.[69] tarafından Çin'de 4793 diyabet tanılı hastayla yapılmış başka bir çalışmada C-peptit düzeyi ile DRP prevalansının ters orantılı bir ilişki gösterdiğini tespit etmişler ve yüksek C-Peptit seviyelerinin KVH için risk faktörü olabileceğini belirtilirken, DRP ilerlemesine karşı koruyucu bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir.
Daha farklı bir çalışmada ise Johansson ve ark.[70] Stockholm bölgesindeki 5 farklı hastaneye başvurmuş olan toplamda 700 Tip 1 DM hastasının dosyasını tarayıp bunların arasından diyabetik nefropati belirtileri olan 44 hastadan; 20 ile 40 yaş arasındaki 5 ile 20 yıl arasında diyabet süresi olan, 20 ile 300 mg/dk mikroalbuminürisi olan ve açlık c-peptit düzeyi;<0,1 nmol/lt olan hastaları seçerek totalde 21 hasta ile tamamlayabildikleri ve çift kör/randomize olarak; her bir çalışma kolu 3 ay sürerek totalde 6 ayda tamamladıkları çalışmalarında hastaların kendi insülin tedavilerine devam edilerek bir gruba fizyolojik düzeyde biyosentetik insan c-peptiti (günde 3 kez ve totalde 600 nmol olacak şekilde) verip diğer gruba plasebo uygulanmış, 3-6. Ayların sonunda hastaların 24 saat hastane yatışı yapılarak idrarda albümin

atılımı, GFR, otonomik ve duysal sinir fonksiyonu, göz dibi bakısı yapılmış; c-peptit verilenlerde mikroalbuminüride %40 lık bir düşüş gözlenilmiş, 3 aylık süre sonunda büyük çaplı sinir liflerinin işlevi değişmeden kalırken küçük çaplı sinir liflerinin (örneğin sıcaklık algısı) işlevini iyileştirdiği, kan-retina bariyerinde ise c-peptit verilenlerde iyileşme olduğu görülmekle birlikte plasebo grubuna göre anlamlı değişiklik gözlenilmemiş. Ancak c-peptit uygulanan daha kısa diyabet süreli ve daha genç yaştaki bireyler ile totalde 21 hasta ile 1992 yılında yapmış oldukları bir önceki çalışmalarında [71] kan-retina bariyeri üzerinde olumlu etkilerin olduğunu gösterdikleri çalışmaları da mevcut.

6.SONUÇ

Tip 2 DM ve onun önemli bir mikrovasküler komplikasyonu olan DRP çalışma çağındaki insanlarda önlenebilir görme kaybının önemli bir nedenidir. Diyabetin kendisi ve komplikasyonlarının neden olduğu iş göremezlik ve maliyetler düşünüldüğünde maliyet etkinlik açısından basit ve güvenilir bir hesaplama ile tespit edilen TyG indeksinin hastaları DRP açısından düşük/yüksek risk gruplarına ayırarak takiplerinde maliyet-etkinlik açısından yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Yaptğımız çalışmada elde ettiğimiz diğer veriler ışığında diyabet süresinin DRP gelişiminde en önemli parametre olduğu ve düşük C-peptid düzeyleri ile DRP varlığının ilişkili olabileceğini gösteren bulgular elde edilmiş olup; Hem TyG indeksi hem de C-peptid düzeyleri ile DRP veya diğer mikro-makrovasküler komplikasyonların habercisi olarak kullanılmasının ve bu değerlerle alakalı cut-off değerler belirlenmesi açısından daha geniş populasyonlu ve ileri düzeyde çalışmaların yapılması ihtiyacı mevcuttur.

7. KAYNAKÇA

[1] A. D. Association, "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus," *Diabetes Care*, vol. 36, no. Supplement_1, pp. S67–S74, Dec. 2012, doi: 10.2337/dc13-S067.

[2] J. S. Skyler *et al.*, "Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis," *Diabetes*, vol. 66, no. 2, pp. 241–255, Feb. 2017, doi: 10.2337/DB16-0806/-/DC1.

[3] Y. Zheng, S. H. Ley, and F. B. Hu, "Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications," *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 14, no. 2, pp. 88–98, 2018, doi: 10.1038/nrendo.2017.151.

[4] J. Škrha, J. Šoupal, J. Škrha, and M. Prázný, "Glucose variability, HbA1c and microvascular complications," *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 17, no. 1, pp. 103–110, Mar. 2016, doi: 10.1007/S11154-016-9347-2.

[5] H. C. Gerstein and G. H. Werstuck, "Dysglycaemia, vasculopenia, and the chronic consequences of diabetes," *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 1, no. 1. pp. 71–78, Sep. 2013. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70025-1.

[6] N. Cheung, P. Mitchell, and T. Y. Wong, "Diabetic retinopathy," *Lancet*, vol. 376, no. 9735, pp. 124–136, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.

[7] L. E. Simental-Mendía, M. Rodríguez-Morán, and F. Guerrero-Romero, "The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects," *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, vol. 6, no. 4, pp. 299–304, Dec. 2008, doi: 10.1089/met.2008.0034.

[8] T. Du, G. Yuan, M. Zhang, X. Zhou, X. Sun, and X. Yu, "Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance," *Cardiovascular Diabetology*, vol. 13, no. 1, 2014, doi: 10.1186/s12933-014-0146-3.

[9] N. S. Mohd Nor, S. Lee, F. Bacha, H. Tfayli, and S. Arslanian, "Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic–euglycemic clamp," *Pediatric Diabetes*, vol. 17, no. 6, pp. 458–465, Sep. 2016, doi: https://doi.org/10.1111/pedi.12303.

[10] D. K. Song, H. Lee, Y. A. Sung, and J. Y. Oh, "Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Can Predict Impaired Glucose Tolerance in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome," *Yonsei Med J*, vol. 57, no. 6, pp. 1404–1411, Nov. 2016, doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1404.

[11] K. Suzuki, K. Watanabe, T. Motegi, and H. Kajinuma, "High prevalence of proliferative retinopathy in diabetic patients with low pancreatic B-cell capacity," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 6, no. 1, pp. 45–52, Jan. 1989, doi: 10.1016/0168-8227(89)90056-9.

[12] S. Srinivasan, P. Singh, V. Kulothungan, T. Sharma, and R. Raman, "Relationship between triglyceride glucose index, retinopathy and nephropathy in Type 2 diabetes," *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, vol. 4, no. 1, Jan. 2021, doi: 10.1002/EDM2.151.

[13] L. Yao *et al.*, "The Triglyceride–Glucose Index is Associated with Diabetic Retinopathy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Hospital-Based, Nested, Case–Control Study," *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, vol. 14, p. 1547, 2021, doi: 10.2147/DMSO.S294408.

[14] Y. Pan *et al.*, "Association between Diabetes Complications and the Triglyceride-Glucose Index in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes," *Journal of Diabetes Research*, vol. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/8757996.

[15] N. G. Forouhi and N. J. Wareham, "Epidemiology of diabetes," *Medicine (Abingdon)*, vol. 42, no. 12, pp. 698–702, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007.

[16] I. Satman *et al.*, "Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 9, pp. 1551–1556, Sep. 2002, doi: 10.2337/diacare.25.9.1551.

[17] I. Satman *et al.*, "Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults," *Eur J Epidemiol*, vol. 28, no. 2, pp. 169–180, Feb. 2013, doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.

[18] A. D. Association, "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018," *Diabetes Care*, vol. 41, no. Supplement_1, pp. S13–S27, Nov. 2017, doi: 10.2337/dc18-S002.

[19] A. v. Matveyenko and P. C. Butler, "Relationship between β-cell mass and diabetes onset," *Diabetes Obes Metab*, vol. 10, no. 0 4, p. 23, 2008, doi: 10.1111/J.1463-1326.2008.00939.X.

[20] M. Campbell-Thompson *et al.*, "Insulitis and β-cell mass in the natural history of type 1 diabetes," *Diabetes*, vol. 65, no. 3, pp. 719–731, Mar. 2016, doi: 10.2337/DB15-0779/-/DC1.

[21] E. Ferrannini, A. Gastaldelli, Y. Miyazaki, M. Matsuda, A. Mari, and R. A. DeFronzo, "β-Cell Function in Subjects Spanning the Range from Normal Glucose Tolerance to Overt Diabetes: A New Analysis," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 90, no. 1, pp. 493–500, Jan. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1133.

[22] T. K. TEMD-2020 DM VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu*. [Online]. Available: www.bayt.com.tr

[23] M. Massimo Pietropaolo, "Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus - UpToDate." https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?search=diyabetes%20mellitus%20patogenez&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (accessed Jun. 18, 2022).

[24] Mdm. S. U. M. P. R Paul Robertson, "Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus - UpToDate." https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=diyabetes%20mellitus%20tip%202%20patogenez&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed Jun. 08, 2022).

[25] G. L. C. Yosten, C. Maric-Bilkan, P. Luppi, and J. Wahren, "Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide," *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 307, no. 11, p. E955, Dec. 2014, doi: 10.1152/AJPENDO.00130.2014.

[26] A. G. Jones and A. T. Hattersley, “The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes,” *Diabetic Medicine*, vol. 30, no. 7, p. 803, Jul. 2013, doi: 10.1111/DME.12159.

[27] K. S. Polonsky, B. D. Given, and E. van Cauter, “Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects.,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 81, no. 2, p. 442, 1988, doi: 10.1172/JCI113339.

[28] O. K. Faber *et al.*, “Kinetics of human connecting peptide in normal and diabetic subjects.,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 62, no. 1, p. 197, 1978, doi: 10.1172/JCI109106.

[29] E. A. M. Gale, “Latent autoimmune diabetes in adults: A guide for the perplexed,” *Diabetologia*, vol. 48, no. 11, pp. 2195–2199, Nov. 2005, doi: 10.1007/S00125-005-1954-5/FIGURES/2.

[30] C. K. Roberts, A. L. Hevener, and R. J. Barnard, “Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training,” *Compr Physiol*, vol. 3, no. 1, pp. 1–58, Jan. 2013, doi: 10.1002/cphy.c110062.

[31] M. C. Petersen and G. I. Shulman, “Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance,” *Physiol Rev*, vol. 98, no. 4, pp. 2133–2223, Oct. 2018, doi: 10.1152/physrev.00063.2017.

[32] Q. Tang, X. Li, P. Song, and L. Xu, “Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future,” *Drug Discoveries & Therapeutics*, vol. 9, no. 6, pp. 380–385, 2015, doi: 10.5582/ddt.2015.01207.

[33] T. H. Raimi *et al.*, “Triglyceride-Glucose Index and Related Parameters Predicted Metabolic Syndrome in Nigerians,” *Metab Syndr Relat Disord*, vol. 19, no. 2, pp. 76–82, Mar. 2021, doi: 10.1089/met.2020.0092.

[34] S. M. Haffner, R. A. Valdez, H. P. Hazuda, B. D. Mitchell, P. A. Morales, and M. P. Stern, “Prospective Analysis of The Insulin-Resistance Syndrome (Syndrome X),” *Diabetes*, vol. 41, no. 6, pp. 715–722, Jun. 1992, doi: 10.2337/DIAB.41.6.715.

[35] R. N. Bergman, “Toward Physiological Understanding of Glucose Tolerance: Minimal-Model Approach,” *Diabetes*, vol. 38, no. 12, pp. 1512–1527, Dec. 1989, doi: 10.2337/diab.38.12.1512.

[36] D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, and R. C. Turner, “Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man,” *Diabetologia*, vol. 28, no. 7, pp. 412–419, Jul. 1985, doi: 10.1007/BF00280883.

[37] A. C. J. Vasques *et al.*, “TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 93, no. 3, pp. e98–e100, Sep. 2011, doi: 10.1016/J.DIABRES.2011.05.030.

[38] S. H. Khan, F. Sobia, N. K. Niazi, S. M. Manzoor, N. Fazal, and F. Ahmad, “Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance,” *Diabetol Metab Syndr*, vol. 10, p. 74, Oct. 2018, doi: 10.1186/s13098-018-0376-8.

[39] J. Lim, J. Kim, S. H. Koo, and G. C. Kwon, “Comparison of triglyceride glucose index, and related parameters to predict insulin resistance in Korean adults: An analysis of the 2007-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey,” *PLoS One*, vol. 14, no. 3, pp. e0212963–e0212963, Mar. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0212963.

[40] F. Guerrero-Romero *et al.*, “The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 95, no. 7, pp. 3347–3351, Jul. 2010, doi: 10.1210/jc.2010-0288.

[41] S. Zheng *et al.*, “Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study,” *J Transl Med*, vol. 14, no. 1, p. 260, Sep. 2016, doi: 10.1186/s12967-016-1020-8.

[42] A. D. Deshpande, M. Harris-Hayes, and M. Schootman, “Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications,” *Phys Ther*, vol. 88, no. 11, pp. 1254–1264, Nov. 2008, doi: 10.2522/ptj.20080020.

[43] L. Litwak, S.-Y. Goh, Z. Hussein, R. Malek, V. Prusty, and M. E. Khamseh, “Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study,” *Diabetol Metab Syndr*, vol. 5, no. 1, p. 57, Oct. 2013, doi: 10.1186/1758-5996-5-57.

[44] E. W. Gregg, N. Sattar, and M. K. Ali, “The changing face of diabetes complications,” *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 4, no. 6, pp. 537–547, 2016, doi: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30010-9.

[45] X. Zhuo, P. Zhang, and T. J. Hoerger, “Lifetime Direct Medical Costs of Treating Type 2 Diabetes and Diabetic Complications,” *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 45, no. 3, pp. 253–261, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.AMEPRE.2013.04.017.

[46] S. E. Inzucchi *et al.*, “Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered ApproachPosition Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD),” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 6, pp. 1364–1379, Jun. 2012, doi: 10.2337/DC12-0413.

[47] Y. Zheng, M. He, and N. Congdon, “The worldwide epidemic of diabetic retinopathy,” *Indian J Ophthalmol*, vol. 60, no. 5, pp. 428–431, 2012, doi: 10.4103/0301-4738.100542.

[48] C. D. Jones, R. H. Greenwood, A. Misra, and M. O. Bachmann, “Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 3, pp. 592–596, Mar. 2012, doi: 10.2337/dc11-0943.

[49] A. W. Stitt *et al.*, “The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy,” *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 51, pp. 156–186, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.PRETEYERES.2015.08.001.

[50] M. W. Ulbig and A. N. Kollias, “Diabetic Retinopathy: Early Diagnosis and Effective Treatment,” *Deutsches Arzteblatt International*, vol. 107, no. 5, p. 75, Feb. 2010, doi: 10.3238/ARZTEBL.2010.0075.

[51] M. Brownlee, “The Pathobiology of Diabetic ComplicationsA Unifying Mechanism,” *Diabetes*, vol. 54, no. 6, pp. 1615–1625, Jun. 2005, doi: 10.2337/DIABETES.54.6.1615.

[52] J. Lechner, O. E. O’Leary, and A. W. Stitt, “The pathology associated with diabetic retinopathy,” *Vision Research*, vol. 139, pp. 7–14, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.VISRES.2017.04.003.

[53] A. Moreno, M. Lozano, and P. Salinas, “Diabetic retinopathy.”

[54] S. Vujosevic *et al.*, “Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges,” *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 8, no. 4, pp. 337–347, Apr. 2020, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30411-5.

[55] J. W. Y. Yau *et al.*, “Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 3, pp. 556–564, Mar. 2012, doi: 10.2337/dc11-1909.

[56] J. M. Lachin, S. Genuth, D. M. Nathan, B. Zinman, B. N. Rutledge, and for the D. R. Group, “Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial—Revisited,” *Diabetes*, vol. 57, no. 4, pp. 995–1001, Apr. 2008, doi: 10.2337/db07-1618.

[57] P. H. Scanlon, “Screening Intervals for Diabetic Retinopathy and Implications for Care,” *Curr Diab Rep*, vol. 17, no. 10, p. 96, Sep. 2017, doi: 10.1007/s11892-017-0928-6.

[58] S. Vujosevic *et al.*, “A decade-long telemedicine screening program for diabetic retinopathy in the north-east of Italy,” *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 31, no. 8, pp. 1348–1353, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.JDIACOMP.2017.04.010.

[59] J. H. Liu *et al.*, “A community-based epidemiologic study of gender differences in the relationship between insulin resistance/beta-cell dysfunction and diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in Kinmen, Taiwan,” *Ophthalmologica. Journal international d’ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*, vol. 220, no. 4, pp. 252–258, Jun. 2006, doi: 10.1159/000093080.

[60] D. LeRoith, “β-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities,” *The American Journal of Medicine*, vol. 113, no. 6, pp. 3–11, Oct. 2002, doi: 10.1016/S0002-9343(02)01276-7.

[61] K. Suzuki, K. Watanabe, T. Motegi, and H. Kajinuma, “High prevalence of proliferative retinopathy in diabetic patients with low pancreatic B-cell capacity,” *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 6, no. 1, pp. 45–52, Jan. 1989, doi: 10.1016/0168-8227(89)90056-9.

[62] L. Sánchez-Íñigo, D. Navarro-González, A. Fernández-Montero, J. Pastrana-Delgado, and J. A. Martínez, “The TyG index may predict the development of cardiovascular events,” *Eur J Clin Invest*, vol. 46, no. 2, pp. 189–197, Feb. 2016, doi: 10.1111/ECI.12583.

[63] A. da Silva *et al.*, “Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care,” *Cardiovascular Diabetology*, vol. 18, no. 1, p. 89, Jul. 2019, doi: 10.1186/S12933-019-0893-2.

[64] J. W. Gao *et al.*, “Triglyceride-glucose index in the development of peripheral artery disease: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study,” *Cardiovascular Diabetology*, vol. 20, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S12933-021-01319-1.

[65] Y. Zhao *et al.*, “Elevated triglyceride-glucose index predicts risk of incident ischaemic stroke: The Rural Chinese cohort study,” *Diabetes Metab*, vol. 47, no. 4, Jul. 2021, doi: 10.1016/J.DIABET.2021.101246.

[66] L. Liu *et al.*, “Association between the triglyceride–glucose index and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study,” *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 12, no. 4, p. 557, Apr. 2021, doi: 10.1111/JDI.13371.

[67] H. Chiu *et al.*, “Associations between Triglyceride-Glucose Index and Micro- and Macro-Angiopathies in Type 2 Diabetes Mellitus,” *Nutrients*, vol. 12, no. 2, p. 328, Feb. 2020, doi: 10.3390/NU12020328.

[68] J. Z. Kuo *et al.*, “Research: Association of fasting insulin and C peptide with diabetic retinopathy in Latinos with type 2 diabetes,” *BMJ Open Diabetes Research & Care*, vol. 2, no. 1, p. e000027, Oct. 2014, doi: 10.1136/BMJDRC-2014-000027.

[69] Y. Wang *et al.*, “Association of C-peptide with diabetic vascular complications in type 2 diabetes,” *Diabetes Metab*, vol. 46, no. 1, pp. 33–40, Feb. 2020, doi: 10.1016/J.DIABET.2019.04.004.

[70] B. L. Johansson, K. Borg, E. Fernqvist-Forbes, A. Kernell, T. Odergren, and J. Wahren, “Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus,” *Diabet Med*, vol. 17, no. 3, pp. 181–189, 2000, doi: 10.1046/J.1464-5491.2000.00274.X.

[71] B. L. Johansson, S. Sjöberg, and J. Wahren, “The influence of human C-peptide on renal function and glucose utilization in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients,” *Diabetologia*, vol. 35, no. 2, pp. 121–128, Feb. 1992, doi: 10.1007/BF00402543.