



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA DİYABETİK RETİNOPATİ GELİŞİMİ İLE KÜMÜLATİF LİPİD YÜKÜ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Betül BİLDİK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA DİYABETİK RETİNOPATİ GELİŞİMİ İLE KÜMÜLATİF LİPİD YÜKÜ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Betül BİLDİK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……ii

SİMGELER VE KISALTMALAR ……iii

TABLOLAR LİSTESİ……vi

ÖZET…… 1

ABSTRACT …… 4

1.GİRİŞ VE AMAÇ……...7

2.GENEL BİLGİLER ……9

2.1. Tip 2 Diyabet Mellitus……9
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanım ve Epidemiyoloji……...9
2.1.2. Diyabetes Mellitus Etyoloji ve Patofizyoloji……11
2.1.3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ……13
2.1.4. Diyabetes Melitus Sınıflaması……...14

2.2. Diyabetik Komplikasyonlar……..15
2.2.1. Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları……..15
2.2.2. Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları……..17
2.2.2.a - Makrovasküler Komplikasyonlar……17
2.2.2.b- Mikrovasküler Komplikasyonlar……..18

2.3. Diyabetik Retinopati……..20
2.3.1. Diyabetik Retinopati Tanımı ve Epidemiyolojisi……..20
2.3.2. Diyabetik Retinopati Patogenezi……21
2.3.3. Diyabetik Retinopati Sınıflandırması……..23
2.3.4. Diyabetik Retinopati Tanı Yöntemleri……24
2.3.5. Diyabetik Retinopati Taraması……24

2.4. Lipid Metabolizması ve Dislipidemi……...25
2.4.1. Temel Lipid Bileşenleri……...25
2.4.2. Dislipidemi ve Diyabet İlişkisi……26
2.4.3. Dislipideminin Göz ve Retina Üzerine Etkileri……...27

2.5. Kümülatif Lipid Yükü……28
2.5.1. Kümülatif Lipid Yükü Tanımı ve Kavramsal Gelişimi……28
2.5.2. Kümülatif Lipid Yükü Nasıl Hesaplanır……..29
2.5.3. Kümülatif Lipid Yükü ile Kronik Hastalıklar Arasındaki İlişki……...29
2.5.4. Diyabetik Retinopati ile Olası Etkileşimi……30

3. GEREÇ VE YÖTEMLER ……31

4.BULGULAR ……...33

5.TARTIŞMA……43

6.SONUÇ ……...48

7.KAYNAKÇA ……..49

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana gerek tıbbi bilgi birikimim gerek hekimliğe bakış açım adına bildiğim herseyi öğreten ve meslek hayatım boyunca bu öğrettikleri ile yol göstericim olmaya devam edecek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Ali Özdemir'e,

Asistanlık yıllarım boyunca her aşamada yanımda olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen bilgisi çalışkanlığı ve hekimlik anlayışı ile bana hem hocalık hem rehberlik eden Doç. Dr. Nalan Okuroğlu'na,

Tez sürecime çok büyük katkıları olan değerli fikirleri ile çalışmama yön veren Prof. Dr. Yaşar Sertbaş'a,

Eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Meltem Sertbaş, Prof. Dr. Aydın Atakan ve aramızdan ayrılmış olsa da öğrettikleri ile hiç unutulmayacak olan Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan'a

Birlikte çalıştığım ve her birinden çok şey öğrendiğim tüm uzmanlarıma, mesleği berber öğrendiğimiz, yan yana çalışmaktan çok keyif aldığım ve 4 yıl boyunca hayatı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman saygı sevgi ve dayanışma içinde çalıştığımız ve tanımış olmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm hemşire arkadaşlarıma,

Kendimi bildiğimden beri yanımda olan berber büyüdüğüm kardeşim Av. Ömer Faruk Bildik'e ve eşi Dr. Nemire Bildik ve minik kızları yeğenim Zülal Vera'ya

Ve tabi ki hayatım boyunca her daim koşulsuz sevgi ve destekleri ile en büyük şansım olan, bugün olduğum kişinin mimarları; annem Dr.Sezgin Bildik ve babam Prof. Dr. Nejdet Bildik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association- Amerikan Diyabet Birliği

BAT: Bozulmuş Açlık Toleransı

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

CARDIA: Coronary Artery Risk Development in Young Adults- Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi Çalışması

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

DMÖ: Diyabetik Maküla Ödemi

DRP: Diyabetik Retinopati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FFA: Floresan Anjiyografi

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

HDL: High- Dansity Lipoprotein- Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

ICO: International Council of Ophthalmology- Uluslararası Oftalmoloji Konseyi

IDEC: International Diabetes Experts Consortium- Uluslararası Diyabet Uzmanları Komitesi

IDF: International Diabetes Federation- Uluslararsı Diyabet Federasyonu

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

LADA: Latent Otoimmun Diyabet

LDL: Low- Dansity Lipoprotein- Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MODY: Maturity-onset Diabetes of the Young

NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

OAD: Oral Antidiyabetik

OCT: Optik Koherens Tomografi

OCTA: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TG: Trigliserit

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

UWFA: Fundus Floresan Anjiyogramı

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

VKI: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Very Low- Dansity Lipoprotein- Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

YRG: Yüksek Risk Grubu

TABLOLAR

Tablo 1. Çalışmaya katılanların temel demografik ve klinik verileri

Tablo 2. DRP (+) ve DRP (–) gruplarında demografik özellikler ile kümülatif lipid maruziyetlerinin karşılaştırılması

Tanlo 3. Diyabetik retinopati (DRP) alt tiplerine göre demografik özellikler ve kümülatif lipid maruziyetlerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 5. Fenofibrat kullanan ve kullanmayan hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

ÖZET

AMAÇ:

Diyabetik retinopati (DRP) diyabetin en yaygın mikrovaskuler komplikasyonlarından ve dünya çapında geri dönüşsüz görme kaybının en yaygın nedenlerinden biridir. Diyabetik retinopatinin; diyabet süresi, hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişkili olduğu liateratürde belirtilmektedir. Hiperlipideminin diyabetik retinopati ile ilişkisi daha önce incelenmiş olup dislipideminin DRP progresyonunda en önemli risk faktörlerinden olduğu saptanmıştır. Yüksek lipid seviyelerinin nitrik oksit biyoyararlanımını bozarak endotel disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir ve bu endotel disfonksiyonunun DRP'de retinal eksüda oluşumunda anahtar rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak bu alanda kümülatif lipid yükü ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Kümülatif lipid yükü, ateroskleroz riskini belirlemede kullanılan güncel parametrelerden biridir. Ateroskleroz, lipid düzeylerinden etkilenen yavaş seyirli bir hastalık olduğundan uzun vadeli lipid maruziyet oranı güncel lipid düzeylerine oranla hastalık gelişimini daha güçlü bir şeklide etkileyebilir. Kümülatif lipid yükünün tip 2 diyabet üzerine etkisi daha önce incelenmiş bir konu olup kümülatif trigliserit yükünün Tip 2 diyabet gelişme riskiyle doğru orantılı olduğu görülmüştür. Kümülatif lipid yükü ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma ise daha önce yapılmamıştır.

Bu çalışmada kümülatif lipid yükünün DRP üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ YÖNTEM:

Bu çalışma retrospektif olarak Nisan 2023- Nisan 2025 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları başvurmuş Tip2 DM tanılı çalışma kriterlerine uygun 456 hasta ile gerçekleştirildi. Olguların yaş, cinsiyet,

beden kitle indeksi, diyabet yılı, ve biyokimyasındaki Hba1c, glukoz ölçümleriyle beraber lipid maruziyet düzeyini hesaplamak için geriye dönük 10 yıllık lipid profillerinin tamamı kaydedildi. Hastaların fenofibrat ve statin kullanıp kullanmadığı e-nabız veya e-eczane kayıtlarından öğrenilip, lipid maruziyetininin hem tüm hastalarda bir bütün olarak, hem de ilaç kullanımı olanlar alt grup olarak analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortalaması 59,06 ± 8,66 yıl olan toplam 456 diyabetik hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların %46,5'i erkek (n=212) ve %53,5'i kadın (n=244) idi. Çalışma grubunun ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 30,98 ± 5,65 kg/m², ortalama HbA1c düzeyi 7,87 ± 4,51% olarak saptandı. Lipid profili incelendiğinde ortalama LDL kolesterol düzeyi 105,21 ± 31,81 mg/dL, HDL kolesterol 47,37 ± 12,53 mg/dL, trigliserit 171,61 ± 122,94 mg/dL ve total kolesterol 187,35 ± 40,18 mg/dL olarak bulundu. Hastalar diyabetik retinopatisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Katılımcıların %25,7'sinde diyabetik retinopati (DRP +) saptanırken, %74,3'ünde retinopati bulunmadı (DRP –) Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p = 0,173$ ve $p = 0,322$). Diyabet süresi, DRP (+) grubunda belirgin olarak daha uzundu (15,91 ± 7,91 yıl) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). HbA1c düzeyleri de DRP (+) grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (8,35 ± 1,98%) ve DRP (–) grubunda 7,70 ± 5,09% olarak saptandı ($p < 0,001$). Kümülatif lipid maruziyet şiddetleri kıyaslandığında DRP (+) ve DRP (-) gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığa ulaşan sonuçlar bulunmadı. Aynı zamanda retinopatisi olan hastalar da non-proliferatif ve proliferatif olarak bölünüp çalışma 3 gruba ayrılarak detaylandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 456 hastanın %74,3'ünde diyabetik retinopati (DRP) saptanmadı, %18,4'ü non-proliferatif DRP (NPDR) ve %7,2'si proliferatif DRP (PDR) olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Diyabet süresi bakımından gruplar arasında belirgin fark izlendi ($p<0,001$). Gruplar arasında HbA1c düzeyleri de anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Retinopati şiddetine göre yapılan karşılaştırmalarda lipid parametreleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Analizlere göre LDL kolesterol (p = 0,030), non-HDL kolesterol (p = 0,025) ve total kolesterol (p = 0,021) düzeyleri retinopati grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Trigliserit (p = 0,110) ve HDL kolesterol (p = 0,091) düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Genel olarak bu veriler, retinopati şiddeti arttıkça total kolesterol, LDL ve non-HDL maruziyetinin de arttığını, buna karşın trigliserit ve HDL düzeylerinin belirgin rol oynamadığını göstermektedir. Bulgular, kümülatif aterojenik lipid yükünün özellikle proliferatif evredeki diyabetik retinopati gelişimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Bu araştırmada kümülatif lipid yükü maruziyetinin diyabetik retinopati üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bulgular lipid yükündeki artış ile diyabetik retinopati şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon ortaya koymuştur. Diyabetik retinopati gelişiminde diyabet süresi ve HbA1c düzeyinin de bağımsız birer risk faktörü olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın bulguları, DRP nin yalnızca glisemik kontrol değil, aynı zamanda uzun dönemli lipid yüküyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle diyabet yönetiminde glisemik regülasyon kadar lipid parametrelerin erken dönemde optimize edilmesi, retinopati progresyonunu önlemede önemli bir adım olabilir.

ANAHTAR KELİMELER

Diyabetik retinopati, dislipidemi, diyabetes mellitus, fenofibrat, Kümülatif lipid yükü, statin

ABSTRACT

AIM

Diabetic retinopathy (DRP) is one of the most common microvascular complications of diabetes and one of the most common causes of irreversible vision loss worldwide. The literature shows that diabetic retinopathy is associated with diabetes duration, hyperglycemia, hypertension, and hyperlipidemia. The relationship between hyperlipidemia and diabetic retinopathy has been previously investigated, and dyslipidemia has been identified as one of the most important risk factors for the progression of DRP. It is known that high lipid levels cause endothelial dysfunction by impairing nitric oxide bioavailability, and it has been suggested that this endothelial dysfunction plays an important role in the formation of retinal exudates in DRP. However, there are no studies conducted in this field using cumulative lipid load.

Cumulative lipid load is one of the parameters currently used to determine the risk of atherosclerosis. Since atherosclerosis is a slowly progressing disease affected by lipid levels, the long-term rate of lipid exposure may have a stronger effect than current lipid levels. The effect of cumulative lipid load on type 2 diabetes has been previously investigated, and cumulative triglyceride load has been found to be positively associated with the risk of developing type 2 diabetes. However, there are no studies investigating the relationship between cumulative lipid load and diabetic retinopathy.

This study aimed to investigate the effect of cumulative lipid load on DRP.

METARIALS AND METHODS

This study was conducted retrospectively between April 2023 and April 2025 with 456 patients diagnosed with Type 2 DM who met the study criteria and visited the Internal Medicine and Ophthalmology Outpatient Clinics at Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital. The patients' age, gender, body mass index, diabetes duration, and biochemical parameters, including HbA1c and glucose measurements, were recorded,

along with their lipid exposure levels calculated from their complete 10-year retrospective lipid profiles. The use of fenofibrate and statins by patients was determined from “e-nabız” or “e-eczane” records, and lipid exposure was analyzed both in all patients as a whole and in the subgroup of those using medication.

RESULTS

Our study included a total of 456 diabetic patients with a mean age of 59.06 ± 8.66 years. 46.5% of the participants were male (n=212) and 53.5% were female (n=244). The mean Body Mass Index (BMI) of the study group was 30.98 ± 5.65 kg/m², and the mean HbA1c level was 7.87 ± 4.51%. When the lipid profile was examined, the mean LDL cholesterol level was 105.21 ± 31.81 mg/dL, HDL cholesterol 47.37 ± 12.53 mg/dL, triglycerides 171.61 ± 122.94 mg/dL, and total cholesterol 187.35 ± 40.18 mg/dL. Patients were divided into two groups: those with diabetic retinopathy and those without. Diabetic retinopathy (DRP+) was detected in 25.7% of participants, while 74.3% had no retinopathy (DRP–). There was no significant difference between the groups in terms of age and gender distribution ($p = 0.173$ and $p = 0.322$). The duration of diabetes was significantly longer in the DRP (+) group (15.91 ± 7.91 years), and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). HbA1c levels were also significantly higher in the DRP (+) group (8.35 ± 1.98%) and were found to be 7.70 ± 5.09% in the DRP (–) group ($p < 0.001$). When cumulative lipid exposure levels were compared, no statistically significant differences were found between the DRP (+) and DRP (–) groups. Patients with retinopathy were also divided into non-proliferative and proliferative groups, and the study was detailed into 3 groups. Diabetic retinopathy (DRP) was not detected in 74.3% of the total 456 patients included in the study; 18.4% were classified as non-proliferative DRP (NPDR) and 7.2% as proliferative DRP (PDR). There were no significant differences between the groups in terms of age, gender distribution, and body mass index ($p>0.05$). A significant difference was observed between the groups in terms of diabetes duration ($p<0.001$). HbA1c levels also showed significant differences between the groups ($p<0.001$). Comparisons based on the severity of retinopathy revealed statistically significant differences in lipid parameters. According to the analyses, LDL cholesterol

(p = 0.030), non-HDL cholesterol (p = 0.025), and total cholesterol (p = 0.021) levels showed significant differences between the retinopathy groups. No significant differences were found in triglyceride (p = 0.110) and HDL cholesterol (p = 0.091) levels. Overall, these data indicate that total cholesterol, LDL, and non-HDL exposure increase with increasing severity of retinopathy, whereas triglyceride and HDL levels do not play a significant role. The findings suggest that cumulative atherogenic lipid load may be associated with the development of diabetic retinopathy, particularly in the proliferative stage.

CONCLUSION

This study evaluated the effect of cumulative lipid load exposure on diabetic retinopathy. The findings revealed a significant correlation between increased lipid load and the severity of diabetic retinopathy. Duration of diabetes and HbA1c level were also found to be independent risk factors for the development of diabetic retinopathy. Our findings indicate that DRP is closely related not only to glycemic control but also to long-term lipid load. Therefore, optimizing lipid parameters early on, as well as glycemic regulation, in diabetes management may be an important step in preventing retinopathy progression.

KEYWORDS

Cumulative lipid load, diabetic retinopathy, dyslipidemia, diabetes mellitus, fenofibrate, statin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, hiperglisemi ile karakterize bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Aynı zamanda insülin direnci ve insülin salgılanmasında bozulmayla da ortaya çıkar. (1) Diyabetli hastalar yıllar boyu, yaşam kalitelerini bozan ve mortaliteyi arttıran kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıları gibi makrovasküler ve nefropati retinopati nöropati gibi mikrovasküler birçok kronik komplikasyon ile mücadele etmektedir. (1) Diyabetik retinopati (DRP) bu mikrovasküler komplikasyonlar içinde en sık görülenlerindendir. Aynı zamanda görme kaybının önlenebilir nedenleri arasında başta gelir. (2) Öyle ki dünya genelinde çalışma çağındaki popülasyonda körlüğün en sık nedeni olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. (3) Diyabetli hastalarda DRP gelişmesinde rol oynayan ve risk faktörü olarak görülen durumlar; hiperglisemi, diyabetle geçen yılların oranı, obezite, hastanın kontrolsüz hipertansiyona sahip olması olarak sayılabilir. Bunlara eşlik eden göz ardı edilemeyecek bir başka risk faktörü ise dislipidemidir. Yapılan birçok çalışmada dislipideminin DRP gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır. İlk kez 1952 yılında Keiding ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kandaki lipoprotein ve kolesterol seviyelerinin genç diyabetli hastalarda vasküler komplikasyon gelişme riski üzerindeki etkisi araştırılmıştır. (4) O günden bugüne lipid düzeyi ile tip 2 diyabet ve komplikasyonları arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmaların sayısı hızla artmıştır. Yüksek lipid oranlarının diyabetli hastalarda vasküler hasarı arttırdığı ortaya çıktıktan sonra bu durumun DRP üzerindeki etkisi de araştırmalara konu edilmiştir. Diyabetik retinopati progresif bir mikrovasküler komplikasyondur. Retina kapillerlerinin hasar görmesiyle ortaya çıkar. Mikroanevrizma, kanama, eksüda, venöz dilatasyon, neovaskülarizasyon ve maküler ödem gibi bulgularla karakterizedir. (2) Kandaki yüksek lipid seviyeleri endotel hasarı meydana getirerek tüm vasküler yapılara zarar verdiği gibi retinal damar endotelinde de oksidatif stres ve inflamasyonu artırır. (2) Son yıllarda yapılan çalışmalarda, dislipidemi ile DRP arasındaki ilişki giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Özellikle serum total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinin DRP gelişimi üzerindeki etkisi araştırılmış, bu parametrelerin retinopati riskini artırabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda tartışmalı sonuçlar da görülmüştür. Çalışmaların büyük kısmında her bir

lipid parametresinin DRP üzerine etkisi ayrı ayrı incelenmiş olup ilişkilerinin farklı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Örneğin; Puspulata Agroiya ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılmış tek merkezli retrospektif bir çalışmada LDL-kolesterol ve trigliserit ile DRP gelişimi arasında sıkı bir korelasyon olduğu saptanmışken, HDL-kolesterol yüksekliği ve DRP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. (2). Kalaimamani Ezhilvendhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yine LDL-kolesterol ve trigliserit yüksekliği ile DRP gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada total kolesterol yüksekliği de DRP gelişimi üzerinde etkili bulunmuştur. HDL- kolesterol yüksekliği ile DRP arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmamıştır, aksine HDL-kolesteroldeki düşüklüğün DRP gelişim riskini arttırabileceği öne sürülmüştür. (2) Lipidler ve DRP arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar bu şekildeyken son dönemde üzerinde durulan bir başka kavram da kümülatif lipid yüküdür. Ateroskleroz yavaş ilerleyen uzun soluklu bir patoloji olduğundan anlık lipid düzeylerindense uzun dönem lipid ölçümlerinin etkisi daha büyüktür. (5) Kümülatif lipid yükü de bireylerin yıllar içindeki lipid birikimlerini dinamik olarak ölçmek için tasarlanmıştır. Bireyin belirli bir süre boyunca karşılaştığı toplam lipid maruziyetini ifade eder. (6) LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, non-HDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit gibi çeşitli lipid parametrelerinin anlık yüksekliklerinin etkisinden ziyade bunlara uzun süre yüksek seviyelerde maruz kalmanın metabolizma üzerindeki etkisi daha anlamlı olabileceği düşünülmektedir. Literatüre bakıldığından bu kavram 2010 lu yıllardan itibaren fark edilmeye başlanmış olmakla beraber son 5 yıldır üzerine yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle kümülatif lipid yükünün metabolik hastalıklar üzerine etkisi incelenmeye değer görülmüştür. Örneğin; Liye Dai ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada kümülatif lipid yükü ile iskemik inme arasındaki ilişki araştırılmış ve kümülatif trigliserit, kümülatif total kolesterol ve kümülatif LDL-kolesterol yüksekliğinin artmış iskemik inme riski ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. (5) Yu Wang ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptıkları bir başka kohort çalışmasında kümülatif total kolesterol ve kümülatif LDL- kolesterol yüklerinin karotis intima-media kalınlığındaki artış ile arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. (7) Qi Wang ve arkadaşları tarafında 2022 yılında 35-65 yaş arası katılımcılarla yapılan bir çalışmada kümülatif trigliserit yükünün tip 2 diyabet insidansını arttırdığı görülmüştür. Aynı çalışmada

yüksek kümülatif HDL- kolesterol oranının ise tam aksine tip 2 diyabet üzerinde koruyucu etkisi olduğuna dair sonuçlara ulaşılmıştır. (8) Özetle; kümülatif lipid yükünün tip 2 diyabet ve diyabetin makrovasküler komplikasyonları ile ilişkisi üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Ancak lipid yükü ile DRP gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır.

Diyabetin en sık mikrovasküler komplikasyonu olarak bilinen diyabetik retinopatinin gelişiminde lipid metabolizmasının önemli rolü olduğu bilinmekle beraber kümülatif lipid yükünün DRP gelişimindeki rolü üzerine yapılmış anlamlı sonuçlar gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada kümülatif lipid yükünün DRP gelişimi üzerindeki etkisini belirlemeyi ve hastaların lipid maruziyetlerinin DRP gelişim riski açısından bir belirleyici olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETES MELLİTUS

2.1.1 Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus anormal metabolik regülasyon ile potansiyel vasküler ve nöropatik komplikasonlarla karakterize bir kronik hastalıktır. Diyabet, ortak tanı özelliği yüksek kan şekeri düzeyleri olan, farklı nedenlere ve özelliklere sahip bozuklukların birleşimidir. Genetik ve moleküler çalışmalar, bu grubun her biri kendine özgü önleme, tanı ve tedavi yaklaşımlarını gerektiren birçok alt kategori içerdiğine işaret etmektedir. Her bir hastanın gösterdiği prezentasyona göre farklı şekillerde kendini gösterebilir. Örneğin kimi hastada akut ve hayatı tehdit edici bir komplikasyonla kendini gösterirken kimi hastada gebelikle ortaya çıkar. Kimi zaman ise uzun sürede kademeli olarak ilerleyen bir kronik hastalık olarak kendini gösterir ve yol açtığı

sekonder komplikasyonlar hiperglisemininin kendisinden dahi daha yıkıcı olabilir. Çeşitli faktörlerin etkisiyle diyabet alışılmadık zorlu kliniklere kendini gösterebilir. Hastalığa sebep olan metabolik bozukluklar sabit kalmadığından hastalığın kendisi ve tedavisi de her zaman dinamik bir yaklaşım gerektirir. Hastalığın prezentasyonu yaş, cinsiyet, ırk, sosyal çevre gibi kişisel faktörlere de bağlıdır. Hasta ile işbirliği içinde, klinik prezentasyona göre belirlenmiş dikkatli ve dinamik bir tedavi planı gerektirir. Uygun tedaviden uzak kalan hastalarda yıllar içinde diyabete bağlı gelişen vasküler ve nörolojik komplikasyonların görülme ihtimalinin daha yüksek olduğu günümüzde açıkça bilinmektedir. (9) Kökeni incelendiğinde "diyabetes mellitus" isminin eski Yunanca ve Latince'den geldiği görülmektedir. İlk kez M.Ö 250-300 yıllarında Apollonius tarafından kullanılmıştır. Diyabetes (akıp gitmek) ve mellitus (tatlı) kelimelerinin birleşiminden oluşmuş ve diyabetli hastaların idrarlarının tatlı olduğunun fark edilmesi üzerine koyulmuş bir isim olduğu düşünülmektedir. (10) Birçok alt tipi olmakla beraber temel olarak Tip 1 Diyabetes Mellitus ve Tip 2 Diyabetes Mellitus olarak ikiye ayrılabilir. Tüm alt tiplerin ortak özelliği değişken seviyelerde de olsa insülin eksikliğinden kaynaklanmalarıdır. Bu eksiklik Tip 1 DM de olduğu gibi mutlak bir insülin eksikliği olabileceği gibi Tip 2 DM de görülen insülin direncinin de eşlik ettiği rölatif bir eksik de olabilir. (9-10)

Epidemiyolojik olarak incelendiğinde Tip 2 DM dünya genelinde en yaygın görülen kronik hastalıklardan bir tanesidir ve hızla da yaygınlaşmaya devam etmektedir . Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde 422 milyon diyabetli yetişkin bulunmakta ve her yıl ortalama 1.5 milyon kişi doğrudan diyabet kaynaklı hayatını kaybetmektedir. Üstelik sağlık imkanlarına ulaşım kısıtlılığı değerlendirildiğinde diyabetli yetişkinlerin %40 kadarının tanı almamış olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinin verilerine göre Tip 2 DM prevelansı 1995 yılından 2015 yılına kadar popülasyonun %3 ü oranından %9 una kadar yükselmiştir. Bu yükselişin artan obezite ve sedanter yaşam tarzıyla paralel seyrettiği görülmektedir. (9) Uluslararası Diyabet Federasyonunun verilerine göre (IDF) 2015 yılında dünya genelinde 20-79 yaş arası her 11 yetişkinden 1 inde Tip 2 Diyabet tanısı mevcuttu. DSÖ verilerine göre 2045 yılında prevelansın dünya genelinde 783 milyon insana (yetişkinlerin %12.2 si) kadar ulaşacağı yönündedir. Bu artış özellikle orta gelirli ülkelerde beklenmektedir. IDF nin Türkiye verilerine baktığımızda ise benzer

bir artış grafiği ile karşılaşmaktayız. 2024 yılında 20-79 yaş arası diyabetli bireylerin sayısı 9.6 milyon olarak saptanmıştır ve bu sayının 2050 yılında 14.1 milyona yükseleceği öngörülmektedir. Bu oranlarla Türkiye Avrupa'nın en yüksek diyabet prevelansına sahip ülkeleri arasında bulunmaktadır. Yine Türkiye'de 2009-2011 yılları arasında yapılmış TURDEP-II çalışmasında erişkin popülasyonda diyabet prevelansı % 16.5 yani yaklaşık 6.5 milyon kişi olarak bulunmuştur. TURDEP-II verilerine göre Türkiyede 1997–2011 döneminde diyabet prevalansı %90 artış göstermiştir. Türkiyede de dünya genelinde olduğu gibi bu oranların obezite prevelansı ile paralellik göstermektedir.(11)

2.1.2 Diyabetes Mellitus Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Tip 2 DM nin etiyolojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler, yaş, ırk, cinsiyet, beden kitle indeksi gibi birçok faktör etkileyici rol oynar. Çevresel etmenler arasında obezite, sedanter yaşam, zararlı beslenme, stres gibi yaşam alışkanlıkları bulunurken, genetik yatkınlıklar genellikle aile öyküsü ve genetik varyasyonlarla ilişkilidir. Tüm bu etmenler çeşitli yollarla kendini gösterir ve sonuç olarak pankreas beta hücrelerinde azalma veya fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. (12) Patofizyolojisi ana olarak 4 grupta incelenir: insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma, hepatik glukoz üretiminde artma, inkretin hormon yetersizliği. (1) Beta hücrelerinin temel görevi vücuda insülin salgılamak olduğundan; Tip 2 DM nin patofizyolojisini temel olarak defektif insülin sekresyonu oluşturur. Sağlıklı insanlarda insülin normal kan şekeri seviyesini koruyabilmek için pankreastan salgılanır. Bu sekresyonun oranı da insülin duyarlılığına göre değişkenlik gösterebilir. Tip 2 DM li hastalarda insülin direncini yenmeye yetebilecek oranda insülin salgılanamaz. Bu tip bireylerde insülin düzeyi diğer insanlara göre yüksek olmasına rağmen mevcut insülin direnç düzeyini yenmekte yetersiz kalmaktadır. Özellikle glukoz uyarısına karşı gerçekleşen ilk dönem insülin salgısı oldukça bozulmuş ya da tamamen kaybolmuştur. (12) İnsülin direnci, aşırı serbest yağ asitleri ve proinflamatuar sitokinlerin varlığına bağlı olarak gelişir; bu durum glukoz taşınımını bozar ve yağ yıkımını artırır. İnsülinin yetersiz üretimi ya da etkisizliği sonucunda, vücut uygunsuz şekilde glukagon salımını artırır ve bu da hiperglisemiyi daha da derinleştirir. Özetle, insülin direnci tip 2 diyabetin temel

bileşenlerinden biri olsa da, hastalığın tam olarak ortaya çıkması, bu direnci telafi edebilecek düzeyde insülin üretiminin yetersizliğiyle ilişkilidir.(10) Bu durumun sonucu olarak vücuda alınan glukoza karşı yeterli düzeyde insülin salgılanamaz ve kanda uygunsuz miktarda yüksek glukoz düzeyleri görülmeye başlanır. (12) Kan şekeri 180 mg/dl nin üzerine çıktığında genellikle hiperglisemi olarak adlandırılır, 250mg/dl nin üzerinde seyretmeye başladığında ise kişiler poliüri polidipsi gibi diyabetin klasik semptomlarını deneyimlemeye başlar. Kronik hiperglisemi aynı zamanda protein ve yağ asitlerinin non-enzimatik glikasyonuna yol açar. Bu glikasyon oranı glikolize hemoglobin (HbA1c) ile ölçülebilir. Bu glikasyon işlemi; retina, böbrek ve periferik sinirlerdeki küçük damarlarda hasarlanmalara yol açar. Yüksek glukoz seviyeleri bu durumu hızlandırır ve sonuç olarak hastalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik retinopati gelişme riski meydana gelir. Sıkı bir diyabet regülasyonu ile önlenebilecek olan bu komplikasyonların sonuçları ise sırasıyla hemodiyaliz, ampütasyon ve körlük kadar ciddi olabilir.

2.1.3 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı temel olarak plazma glukozu ve HbA1c ile konur. Plazma glukozu; açlık plazma glukozu, herhangi bir anda ölçülen plazma glukozu veya 75mg OGTT testinde 2. Saatte ölçülen plazma glukozu olabilir. Bunların yanı sıra poliüri polidipsi açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomları veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum gibi diyabetik aciller de tanı koydurucudur. (13) Uluslararası Diyabet Uzmanları Komitesi (IDEC) tarafından 1997 yılında temeli oluşturulan ve sonrasında çeşitli revizyonlarla Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından da onaylanarak son haline getirilen tanı kriterlerine göre diyabet tanı kriterleri günümüzde HbA1c≥6.5% veya açlık plazma glukozu ≥ 126mg/dl veya 75gr OGTT testinde 2. Saat plazma glukozu ≥ 200mg/dl veya klasik diyabet semptomaları gösteren bir hastanın herhangi bir anda ölçülen plazma glukozu ≥ 200mg/dl

şeklindedir. (1) Bu tetkiklerin sonuçları normalin üzerinde ancak diyabet tanısı ile uyumlu olacak kadar yüksek değilse bu durumlarda Bozulmuş Açlık Glukozu (BAT), Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) veya Yüksek Risk Grubu (YRG) gibi diğer glukoz metabolizması bozukluklarının tanısı konabilir. Aynı zamanda prediyabetik hastaların tanısı da bu kriterler eşliğinde konabilir. (1) Prediyabet tanısı koyabilmek için hastanın sonuçları HbA1c: 5.7-6.4% veya açlık plazma glukozu ≥ 100mg/dl veya 75gr OGTT testinde 1. Saat plazma glukozu > 140mg/dl 2. Saat plazma glukozu>199mg/dl şeklinde görülmelidir. (13)

Aşikar şekilde tanı konmasına yardımcı olan; klasik diyabet semptomları, hiperglisemik aciller veya anlık ölçülen plazma glukozunun 200mg/dl nin üzerinde olması gibi bulgular elimizde yoksa ilk ölçümlerle konan tanının doğrulanması gerekebilir. Bu doğrulama işlemi aynı testin farklı bir günde tekrarlanmasıyla veya farklı bir test tatbik edilerek saplanabilir. Aynı testin iki kere yüksek ölçülmesi veya iki farklı testin diyabet ile uyumlu sonuçlanması tanıyı doğrular. Ancak iki farklı test uyumsuz sonuçlar vermekteyse diyabet ile uyumlu sonuçlanan test tekrarlanır ve karar bu doğrulama testine göre verilir. Plazma glukozu ve hba1c nin uyumsuz sonuçlandığı vakalarda bu duruma sebep olabilecek durumlar mutlaka değerlendirilmelidir. Fruktozamin, glikolize albümin gibi hiperglisemiyi gösterebilecek alternatif biyomarkerların ölçülmesi de değerlendirilebilir. (13) test sonuçları üst sınırlara çok yakın ancak tanı ile tam uyumlu olmayan hastalar hekim tarafından hiperglisemi semptomları hakkında eğitilerek testler 3-6 ay sonra tekrarlanmalıdır. (13)

2.1.4 Diyabetes Mellitus Sınıflaması

En az diyabet tansı koymak kadar önemli olan bir basamak da diyabeti doğru sınıflandırmaktır. Zira bu durum hastalara kişiselleştirilmiş bir tedavi sunulabilmesi için elzem bir ihtiyaçtır. Diyabet tipleri geleneksel olarak 4 sınıfta incelenir. Bunlardan primer diyabet olanlar başlıca; Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel DM olarak karşımıza çıkarken, 4. Grupta; ilaçlar, otoimmünite, endokrinopatiler, pankreasın ekzokrin doku hastalıkları, insülin ilişkili genetik defektler, enfeksiyonlar gibi sekonder diyabet tiplerinde oluşan spesifik diyabet tipleri vardır. Tip 1 ve Tip 2 diyabet

temel olarak başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri açısından farklılıklar gösterir. Tip 1 DM daha çok çocukluk çağı hastalığıdır, erken yaşta tanı konur, akut hiperglisemi veya DKA ile prezente olup tanı alabilir. Buna kıyasla Tip 2 DM genel kabulde erişkin yaş hastalığıdır. Daha yavaş seyirlidir. DKA gibi akut komplikasyonlardan ziyade kronik süreçle ortaya çıkar ve kronik komplikasyonlara yol açar. Geleneksel ve teorik olarak bildiklerimiz bu şekilde olsa da tanı esnasında her vaka bu sınıflamalara uymaz bu durum da doğru sınıflamayı yapmayı ve hastaya en verimli tedaviyi verme sürecini aksatabilir. Örneğin erişkin yaşta tanı alan Tip 1 DM hastaları için sınıflama konusunda yanlışlıklar yapılabilmektedir ya da giderek artan çocukluk ve ilk gençlik çağı obeziteleri nedeniyle Tip 2 DM görülme yaşı beklenin altına inebilmektedir. Yaşanan bu sorunlar nedeniyle 2019 yılında DSÖ tarafından açıklanan yeni sınıflamayla diyabetes mellitus sınıflaması 4 temel başlıktan 6 başlığa çıkarılmıştır. Klasik sınıflamaya ek olarak yavaş ilerleyen yetişkin formu (LADA) ve ketoza meyilli Tip 2 DM formu sınıflamaya eklenmiştir. (1)

2.2 DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Hangi sınıf diyabete sahip olursa olsun, diyabet regülasyonu sağlanamamış bireyler uzun süre hiperglisemiye maruziyet sonucu diyabetin komplikasyonlarını geliştirme riski altında kalırlar. Diyabetin komplikasyonları temel olarak akut ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırılır, kronik komplikasyonlar ise kendi içinde makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılır. Tip 1 DM hastalarında DKA ve hiperosmolar durum gibi akut komplikasyonlar daha sıkken Tip 2 DM hastaları daha çok kronik süreçte gelişen vasküler patolojilerle ve bunların sonucu olarak retinal hasar, böbrek hasarı diyabetik ayak gibi durumlarla anılırlar. Bu genellemelere rağmen, kötü kontrollü bir Tip 2 Diyabet hastasında akut komplikasyonlar görülebilirken, Tip 1 DM hastalarında da uzun vadede kronik komplikasyonlar meydana gelebilir.

2.2.1 Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları

Tıp dünyasındaki tüm ilerlemelere ve günümüzde gelinen noktaya rağmen halen diyabetin akut kopmlikasyonları diyabetik aciller olarak karşımıza çıkmakta ve mortal seyredebilmektedir. Diyabetin akut komplikasyonları temel olarak 4 ana başlık altında toplanabilir; Diyabetik Ketoasidoz (DKA), Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD), Laktik Asidoz (LA) ve hipoglisemi. (1)

Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

DKA ve HHD, diyabet hastalarında insülin eksikliğine bağlı gelişen iki akut ve mortal sonuçlanabilecek komplikasyondur. HHD de insülin eksikliğinin yanıdna dehidratasyon da önemli bir patolojidir. Hastalar yoğun hiperglisemiye maruz kaldıklarında bu durumu regüle edebilecek yeterli insülin ortamda bulunmadığından lipoliz durdurulamaz sonucunda ise ketonemi ve ketonüri gelişir. Artan ketonemi metabolik asidoza yol açar. Dehidratasyona bağlı elektolit imbalansı gelişir. Yine yoğun hiperglisemiden kaynaklı osmotik diürez meydana gelir ve bu durum da elektrolit imbalansını körükler. HHD de az miktarda insülin bulunması lipolizi baskılayabilir dolayısıyla keton cisimleri DKA daki kadar yoğun miktarda oluşmaz. DKA da ön plandaki semptomlar bulantı kusma karın ağrısı derin nefes alma iken HHD de daha çok susuzluk hissi, bilinç bulanıklığı, halsizlik görülür. Tedavilerinde benzer şekilde bir yaklaşım sergilenir. Hidrasyon sağlamak her iki durumda da hayati önem taşır. Sonrasında insülin infüzyonu ile glukotoksisiteyi kırmak ve şeker regülasyonunu sağlamak gereklidir, bunun yanında elektrolit imbalansından da kaçınmak gerekir.

Laktik Asidoz

Laktik asidoz diğerlerine nazaran daha seyrek görülen bir komplikasyondur. Ancak tehlikeli bir durumdur ve mortal seyredebilir. Özellikle diyabete eşlik eden kardiyak, renal, serebral komorbiditeler göz önüne alındığında bu hastalarda laktik asidoz gelişmesi ciddi risk teşkil eder. Kanda laktat konsantrasyonu artar ve yüksek anyon

açıklı metabolik asidoz meydana gelir. Dokulara oksijen dağılımının ve dokularda oksijen kullanılmasının aksadığının bir göstergesidir. Nadiren de olsa diyabet tedavisinin temel seçeneklerinden biri olan metformin kullanımına bağlı görülebilir. Dolayısıyla hipoksi riskini arttırabilecek kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi durumlarda tercih edilmemelidir.

Hipoglisemi

Hipoglisemi diyabetik hastalarda ciddi risk oluşturan, çok hızlı müdahale gerektiren ve geç kalınması durumunda yaşamı tehdit edebilecek akut komplikasyonlardandır. Özellikle insülin tedavisi altındaki hastalarda dikkatli olunması gereken bir konudur. Hipoglisemi riski sıkı glukoz reglasyonu önündeki engellerden bir tanesidir. İnsülin kullanan hastalar mutlaka hipoglisemi bulguları açısından bilgilendirilmelidir. Hipoglisemik atak yaşandığında mutlaka süreç gözden geçirilmeli önlenebilecek nedenler varsa gerekli önlemler alınmalıdır. Otonom nöropatisi olan hastalarda, ileri yaşlı veya çocuklarda çok sıkı glisemik hedeflerden kaçınılmalı, hipoglisemi semptomalarını fark edememem veya ifade edememe riskleri gözden kaçırılmamalıdır.

2.2.2. Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları

Kronik komplikasyonlar, uzun süre maruz kalınan hiperglisemiye bağlı gelişen, uzun dönem sonucu ortaya çıkan ancak geri dönüşsüz ve yıkıcı etkileri olabilen komplikasyonlardır. Temel olarak; makrovasküler komplikasyonlar ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak iki başlığa ayrılır.

2.2.2.a Makrovasküler Komplikasyonlar

Hiperglisemi sonucu epigenetik modifikasyonlar tetiklenir ve inflamasyon, immünite, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon gibi patofizyolojik süreçler başlar, bunların

sonucunda hücre ölümleri meydana gelir. (14) Bu süreçler endotel üzerinde de etki gösterir, endotel hasarın sonucu olarak diyabetin vasküler komplikasyonları ortaya çıkar. Zaten diyabetin en ciddi etkilerinden biri de bu vasküler dokular ve kalp üzerindeki etkisidir.

Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Kardiyovasküler hastalıklar diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabeti olmayan popülasyona göre görülme riski 2-4 kat artmıştır. Ateroskleroz çok daha erken yaşta ortaya çıkar ve sonuç olarak diyabetiklerin dörtte üçlük bir bölümü makrovasküler olaylar nedeniyle kaybedilmektedir. (1)

Serebrovasküler Hastalık (SVH)

Makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynayan endotel hasarı, enflamasyon, oksidatif stres gibi mekanizmalar ve diyabetiklerde erken yaşta ortaya çıkan ateroskleroz gibi durumlar serebrovasküler olay geçirme ihtimalini bir hayli arttırır. Dolayısıyla diyabet iskemik olaylar için oldukça yaygın ve bilinen bir risk faktörüdür. Kötü glukoz kontrolü iskemik inme sonrası süreci de zora sokar iyileşmeyi zorlaştırır.

Periferik Arter Hastalığı (PAH)

Diyabetli hastalarda koroner arter hastalıklarında olduğu gibi periferik arter hastalıklarına yakalanma riski de diğer popülasyona göre oldukça fazladır. Özellikle alt ekstremite arteryal tutulumu diyabetik hastalarda oldukça sık görülür. Kladikasyo, istirahat esnasında ağrı, ülsere lezyonlar ve gangren tipik bulgularıdır. Diyabetik hastalara yılda bir nöropati muayenesiyle beraber alt ekstremite tarama muayenesi yapılmalıdır. (1)

2.2.2.b Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar genellikle glukoz kullanımının insülinden bağımsız olduğu organlarda ortaya çıkar. Böbrek, sinir ve göz bunlara örnek olarak verilebilir. Bu organların glukoz alımı kandaki glukoz oranı ile doğrudan orantılı olduğundan hiperglisemiden de kolaylıkla kötü etkilenir ve hasar alırlar. Bu hasar, kan akımında bozulmaya, endotel geçirgenliğinde değişmeye ve koagulasyonda artışa neden olur. Tüm bunların sonucunda ise mikrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkar. (15)

Nefropati

Son dönemlerde adı diyabetik böbrek hastalığı olarak anılmakta ve diyabetin böbrek üzerindeki olumsuz etkisine dikkat çekilmek istenmektedir. Zira böbrek hastalıkları da koroner hastalıklar gibi diyabetli bireylerde mortalite sebeplerinin başında gelir. Tanısı temel olarak albüminüri ile konur. Diyabetli hastalara her kontrolde idrar tahlili yapılmalı, yılda bir albüminüri taranmalıdır. Taramaya Tip 2 DM hastalarında tanı anında, Tip 1 DM hastalarında ise tanıdan 5 yıl sonra başlanmalıdır. Nefropatinin hastalarda kliniği hipertansiyon, böbrek yetersizliği ve ödem ile karakterizedir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve son dönem börek hastalığına (SDBH) yol açabilir. Sıkı glukoz regülasyonu, kan basıncı ve lipid kontrolü koruma ve tedavi için yapılabilecek en önemli eylemlerdir. (1, 16)

Nöropati

Diyabetik nöropati komplikasyonlar içinde en yaygın karşımıza çıkanlardandır. Nöropati de diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi her yıl taranmalı, bu taramaya Tip 2 DM li hastalarda tanı anında, Tip 1 DM li hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlanmalıdır. Hem periferik hem otonom sinirler tutlabilir. Bulgular tutulan sinirlere göre değişkenlik gösterebilir. Yıllık taramalarda mutlaka şikayetler sorgulanmalıdır. Bu hastalarda tutulum çoğunlukla distal simetrik polinöropati olarak gelişir, eldiven çorap tarzı tutulum görülür. Korunmada sıkı glisemik kontrol çok önemlidir, ayak bakımı ihmal edilmemelidir. Bilinir ki nöropatiye bağlı gelişen diyabetik ayak

hastalığı travmaya bağlı olmayan ampütasyon sebeplerinin başında gelenlerdendir. Ağrı palyasyonunu sağlamak hastaların hayat kalitesine büyük katkı sağlar. (1)

2.3 DİYABETİK RETİNOPATİ

2.3.1 Diyabetik Retinopati Tanım ve Epidemiyoloisi

Diyabetik retinopati mikrovasküler komplikasyonlardandır ve hatta içlerinde en sık görülenidir. Hiperglismiye uzun süre maruziyetten dolayı retina damarlarının hasar görmesi ile tetiklenir. Dolayısıyla diyabetle geçen yılların uzunluğu ve glisemik kontrol düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Bunların yanı sıra; hipertansiyon, lipid bozukluğu, gebelik, nefropati ve nöropati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonların varlığı eşlik eden risk faktörlerindendir. Aynı şekilde diyabetik retinopatinin varlığı da diyabetin diğer komplikasyonları açısından risk teşkil eder. (1) Dünya genelinde çalışma hayatındaki (20-79 yaş) nüfus genelinde görülen körlüğün başlıca sebebi DRP dir. Her yıl DRP ye bağlı yeni körlük vakaları %12 oranında tespit edilmektedir. 40 yaş üzeri DM li hastaların %40 ında herhangi bir derecede DRP mevcut olduğu bilinmektedir. Bu hastaların %8.2 sinde bu görmeyi tehdit edecek derecede ciddi boyuttadır. (17)

Epidemiyolojisine bakıldığında, küresel olarak değerlendirildiğinde 2010 yılından 2030 yılına kadar DRP li hasta sayısının 126.6 milyondan 191 milyona yükseleceği öngörülmektedir. Eğer anlamlı bir aksiyon alınmazsa bunların içinde göremeyi tehdit edecek boyuttaki DRP lerin ise 37.3 milyondan 56.3 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Bakıldığında DRP prevelansının DM prevelansı ile korele seyrettiği görülmektedir. Diyabet geçmiş zamanlarda varlıklı toplumların hastalığı olarak görülse de günümüzde hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde bir epidemi halinde gelmiştir. Kendi prevelansındaki artışla beraber komplikasyonlarının neden olduğu hastalıkların da prevelansını arttırmaktadır. Kimi çalışmalar Tip 1 DM li hastalarda geçmiş yıllara göre DRP prevalans ve insidansının azalmakta olduğunu

gösterse de azalma trendinin devam edip etmeyeceğini söyleyebilmek için henüz çok erkendir. Tip 2 DM li hastalar için ise belirgin bir düşüş trendinden söz edilmez. Tip 1 DM de retinopati çoğunlukla 5 yıl sonra görülür, 10-15 yıl içinde %90 hastada gelişmiş olur. Tip 2 DM de ise 5 yıl içinde DRP görülme oranı daha yüksektir. Tip 2 DM li hastalardan insülin kullananlarda OAD kullananlara göre yaklaşık iki kat daha yüksek oranda DRP geliştiği görülür. (18)

2.3.2 Diyabetik Retinopati Patogenezi

DRP nin oluşmasında ve ilerlemesinde esas suçlu doku harabiyetine sebep olan etkileriyle kronik hiperglisemi olarak bilinir. İntensif insülin tedavisi ile sıkı glismeik kontrol sağlayabilen Tip 1 DM li hastalarda diğer gruba göre %76 daha düşük DRP insidansı görüldüğü saptanmıştır. (19) Benzer şekilde Tip 2 DM li hastalarda %1 Hba1c düşüşünün DRP gelişiminde %37 azalma sağladığı saptanmıştır. (20) Hiperglisemiye kronik maruziyet; hücre metabolizmasını, retinal kan akımını ve retinal kapillerlerin bütünlüğünü değiştirecek birçok yapısal, fonksiyonel ve biyokimyasal değişimlere yol açar. Retinal hasara yol açan primer mekanizma budur. Proliferatif damar hasarı ve neovaskülarizasyonu içeren ileri evre DRP de ise insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi mekanizmalar rol oynar. (21) Kronik hipergliseminin DRP ye yol açma mekanizması retinada yapısal değişiklikler, retinal mikrotromboz, retina kanlanmasının değişmesi ve retinada yeni damarlanmayla ortaya çıkar.

Diyabete bağlı retinanın yapısal değişiklikleri standart olarak retinal perisitlerin kaybı ile başlar. Kapiller bazal membran kalınlaşır ve mikroanevrizmalar oluşur. Bu değişimler kan- retina bariyerini bozar, retinal iskemi gelişir, damar geçirgenliği artar ve sonuç olarak retinal ödem gelişir. (21)

Retinal mikrotrombozlar da endoterl bütünlüğünü bozarak retinal iskemiye yol açar. Bunların sonucunda IGF-1, VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinin salgılanmasına yol açar. (21)

Retinanın kanlanması normal şartlarda otoregulasyon mekanizmasıyla gerçekleşir ancak hiperglisemi bu mekanizmayı bozar. Kanlanma artar bunun sonucuunda retina damarları üzerindeki gerilim stresi artar. Vazoaktif maddelerin salgılanması uyarılmış olur, vasküler geçirgenlik artar ve retinanın dış katmanlarında sıvı birikimi olur. Sonuç olarak makuler ödem gelişir. (21) Maküla ödemi ise DRP si olan hastalarda merkezi görme kaybının primer sorumlusudur. (22)

Son çalışmalarla ortaya çıkmıştır ki retina hasarında vasküler patolojiler olduğu kadar nöronal sistem patolojilerinin de etkisi vardır. Zira fotoreseptörler ile nöronlar arasındaki ilişki retinanın çalışmasında etkilidir. Bu süreç glial hücreler ve damarlar tarafından desteklenir. Metabolik değişiklikler de glial hücreler tarafından algılandığından hiperglisemi glial işlev bozukluğuna yol açar. ,İnflamatuar süreç başlar, kan-retina bariyeri bozulur ve mikrovasküler süreç başlamış olur. (21)

Hastalığın daha ileri evresinde görülen neovaskülarizayon aşamasında ise patofizyolojide büyüme faktörleri rol oynar. Bunlar başlıca VEGF, IGF-1 olarak belirtilebilir. Bu faktörler retina hücrelerindeki hipoksiye yanıt olarak ortaya çıkar, vasküler geçirgenliği arttırır, yeni damar oluşumunda rol oynar. (21)

Tüm bu etmenlerin yanında mekanizması tam olarak bilinmese de genetik faktörlerin de DRP gelişiminde etkili olduğu söylenmektedir. Yapılan bir çalışmada DRP li akrabası olan hastaların olmayanlara göre 3 kat daha fazla risk altında olduğu görülmüştür. (23)

2.3.3 Diyabetik Retinopati Sınıflandırması

DRP sınıflaması en temelinde ileri evrelerde ortaya çıkan neovaskülarizasyonun varlığına göre proliferatif DRP (PDR) ve nonproliferatif DRP (NPDR) olarak yapılabilir. Daha ayrıntılı sınıflama için ise temel alınan görüşler vardır. Bunlar yıllar içinde değişim göstererek günümüze ulaşmıştır. 1991 yılında Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışmasında yapılan sınıflamaya göre hastalar NPFR ve PDR olarak ikiye ayrılmıştır. NPDR kendi içinde hafif, orta şiddetli ve çok şiddetli olarak dört başlıkta incelenmiştir. Hafif grupta yalnızca mikroanevrizmalar, orta grupta buna eşlik eden kanama ve eksudalar bulunurken şiddetli grup kadranda yaygın hemoraji ve

mikroanevrizmalar, 2 kadranda incelip kalınlaşan damarlar, 1 kadranda intraretinal mikrodamarsal anomaliler olmasıdır, bu 4-2-1 kuralı olarak da adlandırılır. Çok şiddetli grup ise sayılan gruplardan ikisinin beraber bulunmasına denir. PDR ise erken PDR ve yüksek riskli PDR olarak ikiye ayrılır. Erken PDR de yeni damar oluşumları görülürken, yüksek riskli PDR de optik diskte yeni damarlar veya vitreus ya da preretinal hemoraji ile birlikte disk veya disk dışı neovaskülarizasyon görülmesidir. (24)

Bu sınıflama uzun yıllar boyu üzerinde fikir birliği edilip kullanılmıştır. Ancak günlük pratik kullanımda pratik bulunmayıp yeni bir sınıflandırma arayışına girilmiştir. Bunun üzerine 2003 yılında Uluslararası Oftalmoloji Konseyi (ICO) tarafından önerilen yeni bir sınıflandırma kullanıma girmiştir. Bu sınıflandırmaya göre DRP; yok, hafif NPDR, orta NPDR, şiddetli NPDR ve proliferatif DRP olarak 5 sınıfta incelenmektedir. Hafif NPDR de sadece mikroanevrizmalar vardır, orta NPDR de buna eşlik eden eksudalar ve hemorailer görülür. Şiddetli NPDR de 4-2-1 kuralı geçerlidir. Proliferatif DR de ise neovaskülarizasyon ve vitröz/ preretinal hemoraji görülür. (24)

2.3.4 Diyabetik Retinopati Tanı Yöntemleri

Uluslararası Oftalmoloji Konseyi (ICO) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 2018 yılında yayınlanan kılavuzlar DRP tanısında izlenmesi gereken yolları belirleyen en yeni kılavuzlardır. Buna göre her bir tarama viziti görme keskinliği muayenesi ve retinal muayeneyi muhakkak içermelidir. Görüş muayenesi 3-4 metrelik bir alanda yüksek kontrastlı bir görme keskinliği çizelgesi kullanılarak yapılmalıdır. Eğer görme keskinliği azalmışsa iğne deliği (pin-holes test) testi uygulanabilir. Retina muayenesinde ise oftalmoskop veya yarık lamba biyomikroskopik muayenesi kullanılarak yapılmalıdır. (25) bu temel yöntemler dışında kümü yöntemler de vardır. Örneğin retina muayenesi Optik Koherens Tomografi (OCT) ile de yapılabilir retina kalınlaşmasını deüerlendiri ve ödem takibinde kolaylık sağlar. Yine makula ödeminin

tespiti için kullanılabilen yöntemlerden biri Fundus Floresan Anjiyogramıdır (UWFA). Optik Koherens Toomografi Anjiyografi (OCTA) ise retianl kan akışını görüntülemek ve retinal damarları detaylı değerlendirmek için kullanılır. Kılcal kanama alanlarını tespit edebilen bir başka yöntem Floresan Anjiyografidir. (FFA) (26)

2.3.5. Diyabetik Retinopati Taraması

Diyabetin tüm komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetik retinopatide de hastaların düzenli aralıklarla taranması ve komplikasyon gelişimi açısından değerlendirilmesi hayati önem taşır. Tip 1 diyabetli hastaların çoğunlukla akut süreçte tanı aldığı bilindiğinden tanı konduktan 5 yıl sonra ilk taramanın yapılması önerilir. Tip 2 diyabette ise tanı anında ilk muayene yapılmalıdır zira bilinir ki tip 2 diyabet kronik bir süreçte gelişir ve tanı konduğunda en az 10 yıllık hiperglisemi maruziyeti olduğu düşünülür. İlk muayeneden sonra DRP saptanmayan hastalar 1-2 yıllık aralıklarla taranırken DRP tanısı alan hastaların ne kadar sıklıkla kontrol yapılacağı DRP nin şiddetine göre değişkenlik gösterir. Şiddet arttıkça takip aralığı da sıklaşır.(25) Gebelik planlayan DM li hastalarda detaylı göz muayenesi şarttır. Gebelik gerçekleştikten sonra da her trimesterda muayene tekarlanmalıdır ve hatta postpartum ilk 1 yıllık dönemde de hastalar takip altında tutulmaya devam edilmelidir. Gestasyonel diyabette ise DRP gelişme riski bildirilmemiştir muayeneye gerek olmadığı bilinmektedir. Bu muayenelerde hastalara glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, lipid kontrolü ve yaşam tarzı değişiklikleri mutlaka önerilmelidir. (1)

2.4 LİPİD METABOLİZMASI VE DİSLİPİDEMİ

2.4.1 Temel Lipid Bileşenleri

Lipidler vücudun temel yapıtaşlarından olan biyomoleküllerdir. Temel özellik olarak suda çözünmezler yani hidrofobiktirler, eter benzen kloroform gibi bazı çözücü maddelerde çözünürler. İçeriklerinde genellikle karbon, oksijen ve hidrojen atomları bulunur. Vücudun temel enerji vericisi olarak kullanılırlar. Hücre zarının esas yapı

taşını oluştururlar. Yastık görevi görerek organların korunmasını sağlarlar ve ısı yalıtımına katkıları büyüktür. Hormon sentez basamaklarında ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde de görev alırlar. Basit, kompleks ve türev lipidler olarak 3 sınıfa ayrılırlar. Basit lipidler yağ asitleri ve gliserolün esterleşmesiyle oluşan depo yağlardır ve enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Trigliserit örnek olarak verilebilir. Kompleks (Bileşik) lipidler yağ asidi ve gliserolün yanı sıra farklı kimyasal gruplar da içerirler. Hücre zarının temel elemanı olan fosfolipidler, kanda lipid taşınmasında görevli olan lipoproteinler (HDL, LDL) bu gruba örnek olarak verilebilir. Türev lipidler ise bu iki grubun hidrolizi sonucu meydana gelir. Trigliseritlerin yapı taşı olan yağ asitleri, halka yapısına sahip kolesterol testosteron östroejen gibi steroidler örnek olarak verilebilir. (27)

2.4.2 Dislipidemi ve Diyabet İlişkisi

Kandaki lipid düzeylerinin (Total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, non-HDL-kolesterol) nomal aralıklar dışına çıkmasına dislipidemi denir. Diyabetik hastalarda da dislipidemi görülmei oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Buna sebebiyet veren temel sorun diyabetik hastalarda sıklıkla görülen insülin direncidir. İnsülin direnci sebebiyle yağ dokusundan serbest yağ asidi salgılanması artar, karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimi artar bunun sonucunda trigliserit düzeyi yükselir. (28) Bu hastalarda çoğunlukla trigliserit ve LDL düzeyi yükselirken HDL düzeyi düşer. Bu profil diyabetik dislipidemi olarak adlandırılır, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetli hastalarda klasik olarak görülür. Diyabetik dislipideminin görüldüğü hastalarda aynı zamanda tokluk trigliserit düzeylerinde yükseliş görülür. (1)

Özellikle Tip 2 DM li hastalarda bu lipid profilinin diyabet tanısından yıllar önce bozulmaya başlamış olduğu bilinmektedir. Bu profil kardiyovasküler hastalık riskini

belirgin şekilde arttırır. Diyabetik hastalarda sık görülen kalp krizi, periferik arter hastalığı, inme gibi durumların başlıca sorumlularındandır. (28)

Sıkı glisemik kontrolün başarıldığı hastalarda dahi lipid profili yüksek seyredebilirken, kötü kontrollü hastalarda değerler giderek daha da bozulur. Oluşturduğu riskler göz önüne alındığında bu hastalarda lipid düşürücü tedavi gerekliliği mutlaktır. (1) yaşam tarzı değişikliği, sıkı kan şeker kontrolü, sitratlar, fenofibratlar ve omega 3 yağ asitleri bu tedavinin temelini oluşturur. (28)

Her bir bireyin hedef lipid düzeyi kendine özel hesaplanmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından belirlenen ölçütlere göre her bir hasta için kardiyovasküler risk hesaplanmalıdır. Bu ölçütler içinde; yaş, diyabet ve hipertansiyon varlığı, lipid değerleri, sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. (29) Bu skorlama sistemleriyle bireylerin 10 yıl içindeki kardiyovaküler hastalıklar nedenli mortalite riski hesaplanmaktadır. Bu risk %10 ve üzerindeyse bireyler çok yüksek riskli, %5-9 arasıyla yüksek riskli ve %5 ten düşükse orta riskli kabul edilirler. (1) Çok yüksek risk grubuna mensup hastalarda LDL kolesterolün %50 den fazla düşürülmesi amaçlanmalı ve hedef <55mg/dl olmalıdır. Yüksek riskli hastalarda da %50 den fazla düşüş hedeflenir ve LDL değeri <70 mg/dl altında tutulmalıdır. Orta düzey riskli hastalarda ise LDL kolesterol hedefi <100 mg/dl olarak belirlenmiştir. (1)

2.4.3 Dislipideminin Göz ve Retina Üzerine Etkileri

Lipidlerin DRP gelişimi üzerine etkisi çok eski yıllardan beri araştırılmaktadır. 1952 yılında Keiding ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lipid seviyesi ile retinada oluşan eksudalar arasında korelasyon olduğu ortaya konmuştur. (30) Sonrasında da bu konuda yapılan çalışmalar artarak devam etmiş ve retina hasarı ile dislipidemi arasındaki ilişki üzerine birçok araştırma ortaya konmuştur. Bu durum diyabetik hastalar için de geçerlidir. Dislipideminin DRP üzerine etkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Dislipideminin bu hasara sebebiyet verişinin birkaç faklı mekanizması vardır. Temel mekanizmalardan biri endotel hasarıdır, yüksek lipid seviyesi endotel disfonksiyona sebep olur, aynı zamanda oksidatif stres ve inflamasyonu arttırarak retinadaki kapiller yapıyı bozar bu durum retinopati gelişimine yol açar. (31) Dislipidemi aynı zamanda retinadaki kapiller damarların geçirgenliğini arttırır,

özellikle yüksek LDL kolesterolü kan retina bariyerini bozar bu durum ise retinal sıvı birikimini arttırarak diyabetik makula ödemine (DMÖ) neden olur. (30) Dislipideminin retinaya verdiği bir başka hasar sert eksuda oluşumuna yol açmaktır. Yüksek trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri retinada lipid birikimi ile sonuçlanır bu da sert eksudaların oluşumuna yol açar. Bu eksudalar görme kaybı ile ilişkilidir özellikle makula etrafında biriktiği durumlarda risk daha da artar. (32) Nadir görülen bir hastalık olsa da dislipideminin retinal damar tıkanıklıklarıyla da ilişkisi olduğu bilinmektedir. (33)

2.5 KÜMÜLATİF LİPİD YÜKÜ

2.5.1 Kümülatif Lipid Yükü Tanımı ve Kavramsal Gelişimi

Vücutta bulunan ve ölçümü yapılabilen lipidler başlıca; LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, non-HDL- Kolesterol, Total Kolesterol ve trigliserittir. Geleneksel yöntemlerle yapılan ölçümlerle bu lipidlerin anlık değerlerine ulaşılır. Belli bir zamandaki yükseklik veya düşüklük saptanır ve hastanın tedavi süreci bu değerlere göre yönetilir. Son dönemde üzerine düşülen bir kavram olan kümülatif lipid yükü hesabında ise lipidlerin yalnızca belli bir anlık değerlerini ölçmek yerine bireylerin hayat boyu saptanan değerleri incelenerek yıllar içinde maruz kaldıkları lipid yükünün değerine ulaşılması hedeflenir. Hem lipid düzeyleri hem de bireyin buna maruz kaldığı süre önem arz eder. Yani yüksek lipid seviyelerinin anlık etkilerinin ötesinde yıllar içindeki toplam birikiminin vücuda etkisini gösterir. (7) Yıllar içinde yapılan çalışmalarla yüksek lipid değerleri ile kronik hastalıklar arasındaki ilişkiler ortaya çıkarılırken tek tek yapılan ölçümlerin bireylerin hayatları boyunca maruz kaldıkları riski ortaya çıkarmakta yetersiz kaldığı fark edilmeye başlanmış ve aslında sadece yüksek lipid değerlerine sahip olmanın değil bu lipid yüküne maruz kalınan zamanın da başlı başına risk oranı ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır, örneğin 1985 yılında başlayıp 35 yıl boyunca devam eden CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) çalışmasına gösterilmiştir ki erken yaşlarda maruz kalınan yüksek

lipid değerleri de ileri yaşlarda ortaya çıkan vasküler hastalıklardan sorumludur. (34) o dönemlerde zamana göre lipid ortalamaları hesaplanmaya başlamış (35), 2010 lu yıllarda tütün kullanımında yapılan hesaplamaya benzer paket-yıl formülü gibi lipid-yıl kavramı ortaya çıkmış bu bağlamda yapılan bir çalışmada Ference ve arkadaşları kolesterol tedavisi ne kadar erken başlar ve birey erken yaşta düşük kolesterol seviyesine sahip olursa ileri yaşlarda ortaya çıkacak kalp-damar hastalıklarının o kadar düşük oranda olacağını ortaya koymuştur. (36) Kümülatif lipid yükü kavramının oluşması da bu tip farkındalıklarla beraber doğan ihtiyaçtan kaynaklanmıştır. 2020 yılı ve sonrasında kavram ortaya konmuş ve lipid parametrelerinin zaman içinde toplam maruziyeti ölçülerek hesaplanan formüllerle kümülatif lipid yükü kavramı standartlaşmıştır.

2.5.2 Kümülatif Lipid Yükü Nasıl Hesaplanır

Her bir lipid parametresi için kümülatif lipid yükü kendi içinde hesaplanır. Ardışık gelen 2 yılın lipid değerinin aritmetik ortalaması alınır, bu değer hesaplanan lipid parametresinin üst sınırından çıkarılır ve aradaki yıl sayısı ile çarpılır. Şayet alınan ortalama değerin üst sınırından düşük bulunursa o iki yılın lipid yükü sıfır olarak kabul edilir. Ardışık her yıl için bu hesaplama yapıldıktan sonra bulunan tüm değerler toplanır ve elde edilen sonuç bu lipid parametresinin hesaplanan yıllar boyuncaki kümülatif yükünü ifade eder. "Kümülatif Lipid Maruziyeti= ((1.değer + 2.değer)/2) x 1. Ve 2.değer arası süre +((2.değer + 3.değer)/2x 2. Ve 3. Değer arası süre + ((3. Değer + 4. Değer)/2)x 3.ve 4.değer arası süre + ((n.değer + (n+1).değer)/2) x n.ve(n+1) .değer arası süre" şeklinde formülize edilebilir. (7-45-47)

2.5.3 Kümülatif Lipid Yükü İle Kronik Hastalıklar Arasındaki İlişki

Kümülatif lipid yükü, ateroskleroz riskini belirlemede kullanılan güncel parametrelerden biridir. Ateroskleroz, lipid düzeylerinden etkilenen yavaş seyirli bir hastalık olduğundan uzun vadeli lipid maruziyet oranı güncel lipid düzeylerine oranla

hastalık gelişimini daha güçlü bir şeklide etkileyebilir. Dolayısıyla kümülatif lipid yükü kavramı ortaya çıktıktan sonra kronik hastalıklar ile arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da yapılmaya başlanmıştır. Lipid yüksekliği ile ilişkili olduğu bilinen kardiyovasküler hastalıklar, diyabet hipertansiyon gibi birçok hastalığın kümülatif lipid yükü ile de ilişkili olabileceği ön görülmüş ve bu fikir çalışmalara yön vermiştir. Örneğin 2021 yılında Liye Dai ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kümülatif lipid yükü ile iskemik inme arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek LDL-kolesterol yükü olan grupta inme riski yaklaşık iki katı daha yüksek bulunmuştur. (5) yine 2021 yılında Jianvei Wu ve arkadaşları tarafından yapıaln çalışmada yüksek trigliserit ve LDL-kolesterol yükü ile karotid arterde plak gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. (37) Benzer bir çalışma 2023 yılında Yu Wang ve arkadaşları tarafından yürütülmüş ve yüksek lipid profiline sahip bireylerde karotid intima-media kalınlaşması daha yüksek oranda saptanmıştır.(7) Çin de yürütülen bir kohort çalışmasında yüksek trigliserit yüküne sahip bireylerde yeni başlayan hipertansiyon oranı diğer gruba göre anlamı şekilde yüksek bulunmuştur. (36) Yine Çin!in kırsal bölgelerinde 2016-2020 yılları arasında yürütülen benzer bir kohort çalışmasında kümülatif trigliserit yükünün fazla olduğu bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski diğer gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (8)

2.5.4 Kümülatif Lipid Yükünün Diyabetik Retinopati ile Olası Etkileşimi

Lipidler retinada eksuda oluşumunu, maküla ödemini tetiklediğinden ve retinada endotel hasarına ve vasküler hasara neden olduğundan DRP gelişminde potansiyel rol rol oynadıkları bilinir. Literatürde kümülatif lipid yükü ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi direkt olarak inceleyen çok sayıda çalışma bulunmasa da dislipidemi ile DRP arasında ilişkiyi değerlendiren çalışmalar vardır. Her ne kadar bir takım çelişkili sonuçlar ortaya konmuş olsa da konu üzerine yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. 2024 yılında ABD de yapılmış büyük çaplı bir retroskpektif kohort çalışmasında yüksek LDL-kolesterolün maküla ödemi riskini arttırdığı saptanmıştır. (38) 2025 yılında yayınlanmış, Jaiwei Wang ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada trigliserit ve LDL-kolesteroldeki artışın DRP gelişimine etkisi ortaya

konmuştur. (39) Kümülatif lipid yükü de lipitlere maruziyetin hem seviye hem de zaman bakımından uzun vadeli oranını belirttiğinden lipidlerde DRP arasında ilişki olduğunun bilinmesi kümülatif yükün de DRP gelişimi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla diyabetli bireylerde kümülatif lipid yükü hesabı DRP potansiyel DRP gelişim riskini öngörmede etkili olabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan 2023- Nisan 2025 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvurmuş Tip2 DM tanılı çalışma kriterlerine uygun 456 hasta dahil edilmesi planlandı. Olguların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, diyabet yılı ve biyokimyasındaki Hba1c, glukoz ölçümleriyle beraber lipid maruziyet düzeyini hesaplamak için geriye dönük 10 yıllık lipid profillerinin tamamının kaydedilmesi amaçlandı. Hastaların fenofibrat ve statin kullanıp kullanmadığı e-nabız veya e-eczane kayıtlarından öğrenilip, lipid maruziyetininin hem tüm hastalarda bir bütün olarak, hem de ilaç kullanımı olanlar alt grup olarak analiz edilmesi planlandı. Hastaların demografik karakteristiklerinin (yaş, cinsiyet, BMI) yanında kümülatif lipid maruziyeti yükü aşağıdaki formüle göre hesaplandı. Kümülatif Lipid Maruziyeti= ((1.değer + 2.değer)/2) x 1. Ve 2.değer arası süre +((2.değer + 3.değer)/2x 2. Ve 3. Değer arası süre + ((3. Değer + 4. Değer)/2)x 3.ve 4.değer arası süre + ((n.değer + (n+1).değer)/2) x n.ve(n+1) .değer arası süre. (47) Çalışma tasarımında hastaların göz dibi muayenelerinin Centervue marka DRS model retinal kamera ile fotoğraflanmış olan görüntülerin incelenmesi ile yapılması öngörülmüş olsa da çalışmadaki bütün hastalar göz muayeneleri tek bir göz hekimi tarafından dilate şekilde oftalmoskopi yapıldı.

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov–Smirnov **ve** Shapiro–Wilk testleri ile değerlendirildi. Değişkenlerin büyük çoğunluğunun normal dağılım göstermediği saptandığından, sonuçlar hem ortalama ± standart sapma (Mean ± SD) hem de medyan (interquartile range, IQR) değerleri birlikte verilerek raporlandı.

Gruplar arası karşılaştırmalarda;

- Sürekli değişkenler için, parametrik varsayımlar için *Student's t-testi* kullanılacaktı; ancak normal dağılım koşulları sağlanmadığından Mann–Whitney U testi uygulandı.
- Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında K**i-**kare testi kullanıldı, beklenen hücre frekanslarının 5'in altında olduğu durumlarda Fisher'in kesin ki-kare testi tercih edildi.

Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılması gereken analizlerde parametrik varsayımlar sağlanmadığı için Kruskal–Wallis testi uygulandı. Fark saptandığında, farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Dunn–Bonferroni düzeltmeli post hoc test kullanıldı. Tüm testlerde iki yönlü hipotezler dikkate alındı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Dahil Edilme Kriterleri

- Tip 2 Diyabet tanılı olanlar
- 18 yaşından büyük olanlar

Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşından küçük olanlar
- Tip 1 Diyabet Mellitus tanısı olanlar
- Diğer göz hastalıkları olanlar
- Malignite Tanısı olanlar

4. BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortalaması 59,06 ± 8,66 yıl olan toplam 456 diyabetik hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların %46,5'i erkek (n=212) ve %53,5'i kadın (n=244) idi. Hastaların temel demografik ve klinik parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışma grubunun ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 30,98 ± 5,65 kg/m², ortalama HbA1c düzeyi 7,87 ± 4,51% olarak saptandı. Bu değerler, çalışmaya katılan bireylerin önemli bir kısmının fazla kilolu olduğunu ve glisemik kontrol açısından hedef değerlerin üzerinde seyrettiğini göstermektedir. Lipid profili incelendiğinde ortalama LDL kolesterol düzeyi 105,21 ± 31,81 mg/dL, HDL kolesterol 47,37 ± 12,53 mg/dL, trigliserit 171,61 ± 122,94 mg/dL ve total kolesterol 187,35 ± 40,18 mg/dL olarak bulundu.

Tablo 1 Çalışmaya katılanların temel demografik ve klinik verileri

	Mean ± SD
Hasta yaşı (yıl)	59,06 ± 8,66
Cinsiyet (kadın /erkek)	244 / 212
DM zamanı (yıl)	12,47 ± 6,63
VKİ (kg/m²)	30,98 ± 5,65
HbA1c (%)	7,87 ± 4,51
LDL (mg/dL)	105,21 ± 31,81
HDL (mg/dL)	47,37 ± 12,53
Trigliserit (mg/dL)	171,61 ± 122,94
Total kolesterol (mg/dL)	187,35 ± 40,18

Çalışmaya dahil edilen hastaların kolesterol parametrelerinin yıllar içinde değişimi ve kişinin kaldığı maruziyet durumları ile DRP gelişimi üzerine etkileri tablo 2 de görülmektedir.

Tablo 2. DRP (+) ve DRP (–) gruplarında demografik özellikler ile kümülatif lipid maruziyetlerinin karşılaştırılması

		DRP (-)	DRP (+)	p
Yaş (yıl)	Mean±SD	58,74 ± 8,61	59,97 ± 8,77	0,173
	Median(IQR (25-75))	59 (12)	61 (11)	
Cinsiyet	Kadın n (%)	186 (54,9 %)	58 (49,6 %)	0,322
	Erkek n (%)	153 (45,1 %)	59 (50,4 %)	
DM yaş (yıl)	Mean±SD	11,28 ± 5,71	15,91 ± 7,91	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	10 (8)	15 (11,5)	
HbA1c (%)	Mean±SD	7,70 ± 5,09	8,35 ± 1,98	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	7,0 (1,7)	8,0 (2,1)	
Statin kullanımı	var n (%)	142 (%41,9)	66 (%56,4)	0,007
	yok n (%)	197 (% 58,1)	51 (% 43,6)	
Fibrat kullanımı	var n (%)	25 (%7,4)	5 (% 4,3)	0,243
	yok n (%)	314 (%92,6)	112 (95,7)	
Kumulatif kolesterol maruziyet şiddeti	Mean±SD	1094.63 ± 550.72	1160.13 ± 543.55	
	Median(IQR (25-75))	1044.4 (841)	1271.35 (815)	0.135
Kumulatif trigliserit maruziyet şiddeti	Mean±SD	943.99 ± 732.05	1027.98 ± 822.51	
	Median(IQR (25-75))	723 (808)	892 (783)	0,319
Kumulatif LDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	639.28 ± 322.18	669.90 ± 322.54	
	Median(IQR (25-75))	614 (466)	726 (472)	0.250
Kumulatif HDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	268.82 ± 145.48	298.88 ± 163.95	
	Median(IQR (25-75))	246 (207)	292 (237)	0.076
Kumulatif non-HDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	819.89 ± 416.17	864.65 ± 437.20	
	Median(IQR (25-75))	765 (618)	931 (518)	0.273

Çalışmaya toplam 456 tip 2 diyabetli hasta dahil edildi. Katılımcıların %25,7'sinde diyabetik retinopati (DRP +) saptanırken, %74,3'ünde retinopati bulunmadı (DRP –). Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu (p = 0,173 ve p = 0,322). DRP (–) grubunun yaş ortalaması 58,74 ± 8,61 yıl, DRP (+) grubunun ise 59,97 ± 8,77 yıl idi.

Diyabet süresi, DRP (+) grubunda belirgin olarak daha uzundu (15,91 ± 7,91 yıl) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0,001). HbA1c düzeyleri de DRP (+) grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (8,35 ± 1,98%) ve DRP (–) grubunda 7,70 ± 5,09% olarak saptandı (p < 0,001).

Lipid düşürücü ilaç kullanımı diyabetik retinopati (DRP) varlığına göre değerlendirildiğinde, statin kullanım oranı DRP (+) grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%56,4 vs. %41,9;p=0,007).
Bu bulgu, retinopati gelişen hastalarda statin tedavisi kullanım sıklığının arttığını göstermektedir. Ancak bu farkın, statin tedavisinin doğrudan retinopati gelişimine neden olmasından ziyade, bu hastalarda diyabet süresinin daha uzun olması, HbA1c düzeylerinin daha yüksek seyretmesi ve LDL kolesterol değerlerinin başlangıçta daha yüksek olmasına bağlı olarak tedavi başlanmasının gerekmesiyle açıklanabileceği düşünülmektedir.

Fenofibrat kullanım oranları, DRP (–) ve DRP (+) grupları arasında benzer olup (%7,4 vs. %4,3; p=0,243) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Bu veriler, retinopati varlığıyla birlikte lipid düşürücü ilaç kullanım sıklığında artış eğilimi bulunduğunu, ancak bu artışın büyük ölçüde eşlik eden daha kötü metabolik parametrelerle ilişkili olduğunu, dolayısıyla nedensel değil, yansıtıcı bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Lipid parametrelerine ilişkin değerlendirmede, kümülatif total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ve non-HDL kolesterol maruziyetleri açısından diyabetik retinopati (DRP) bulunan ve bulunmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (tüm $p > 0,05$). DRP (+) grubunda kümülatif kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ve non-HDL maruziyet ortalamaları, DRP (–) grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Kümülatif kolesterol maruziyeti DRP (–) grubunda 1094,6 ± 550,7 mg/dL, DRP (+) grubunda ise 1160,1 ± 543,6 mg/dL olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,135$). Kümülatif trigliserit maruziyeti DRP (–) grubunda 943,9 ± 732,1 mg/dL, DRP (+) grubunda 1027,9 ± 822,5 mg/dL olarak hesaplanmış ve fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,319$). Benzer şekilde kümülatif LDL maruziyeti DRP (–) grubunda 639,3 ± 322,2 mg/dL, DRP (+) grubunda 669,9 ± 322,5 mg/dL olup fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p = 0,250$).

Kümülatif HDL maruziyeti DRP (+) grubunda 298,9 ± 163,9 mg/dL, DRP (–) grubunda ise 268,8 ± 145,5 mg/dL olup fark istatistiksel sınırda kalmış, anlamlılık

düzeyine ulaşmamıştır (p = 0,076). Kümülatif non-HDL kolesterol maruziyeti ise DRP (+) grubunda 864,6 ± 437,2 mg/dL, DRP (–) grubunda 819,9 ± 416,2 mg/dL olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,273)..

Çalışmaya katılan ve DRP'alt türleri göz önüne alınarak DRP'si bulunan ve bulunmayan hastaların demorgrafik ve kolesterol parametreleri için yapılan değerlendirmeler tablo 3'de görülmektedir

Tablo 3. Diyabetik retinopati (DRP) alt tiplerine göre demografik özellikler ve kümülatif lipid maruziyetlerinin karşılaştırılması

		DRP (-)	NPDR (+)	PDRP (+)	p
Yaş (yıl)	Mean±SD	58,74 ± 8,61	59,42 ± 9,02	61,39 ± 8,08	0,289
	Median (IQR)	59 (12)	60,5 (11,5)	61 (9,5)	
DM süresi (yıl)	Mean±SD	11,28 ± 5,71	14,30 ± 6,88	16,55 ± 6,29	<0,001
	Median (IQR)	10 (8)	14 (7)	17 (7)	
HbA1c (%)	Mean±SD	7,70 ± 5,09	8,23 ± 2,05	8,69 ± 1,77	<0,001
	Median (IQR)	7,0 (1,7)	7,7 (2,1)	8,2 (2,5)	
Statin kullanımı	var n (%)	142 (%41,9)	44 (%52,4)	22 (%66,7)	0,009
	yok n (%)	197 (58,1)	40 (%47,6)	11(%33,3)	
Fibrat kullanımı	var n (%)	25 (%7,4)	3 (%3,6)	2 (%6,1)	0,449
	yok n (%)	314 (%92,6)	81 (%96,4)	31 (%93,6)	
Kümülatif kolesterol maruziyet şiddeti	Mean±SD	1094.6 ± 550.7	1088.95 ± 553.1	1341.34 ± 479.8	0,021
	Median (IQR)	1044.4 (841)	1120 (896)	1359(651)	
Kümülatif trigliserit maruziyet şiddeti	Mean±SD	943.9 ± 732.0	927.49 ± 649.01	1283.77 ±1125	0,110
	Median (IQR)	723 (808)	824 (791)	982 (731)	
Kümülatif LDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	639.2 ± 322.1	626.32 ± 325.79	780.85 ± 290.07	0,030
	Median (IQR)	614 (466)	640 (500)	794 (343)	
Kümülatif HDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	268.8 ± 145.4	290.24 ± 172.08	320.90 ± 141.21	0.091
	Median (IQR)	246 (207)	285 (258)	320 (192)	
Kümülatif non-HDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	819.8 ± 416.1	808.05 ± 447.79	1008.73 ± 378.1	0,021
	Median (IQR)	765 (618)	829 (639)	1025 (442)	

Çalışmaya dahil edilen toplam 456 hastanın %74,3'ünde diyabetik retinopati (DRP) saptanmadı**,** %18,4'ü non-proliferatif DRP (NPDR) ve %7,2'si proliferatif DRP (PDR) olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
Tüm katılımcıların ortalama yaşı 59,1 ± 8,7 yıl**,** ortalama VKİ'si 30,9 ± 5,8 kg/m² idi.

Diyabet süresi bakımından gruplar arasında belirgin fark izlendi ($p<0,001$). DRP olmayan grupta ortalama diyabet süresi 11,3 ± 5,7 yıl**,** NPDR grubunda 14,3 ± 6,9 yıl**,** PDR grubunda 16,6 ± 6,3 yıl idi.
Post hoc analizde bu farkın hem DRP olmayan–NPDR ($p<0,001$) hem de DRP olmayan–PDR ($p<0,001$) karşılaştırmalarında anlamlı olduğu, ancak NPDR–PDR arasında fark bulunmadığı ($p=0,330$) saptandı.

Lipid düşürücü ilaç kullanımı (statin, fenofibrat), diyabetik retinopati (DRP) varlığı ve evresiyle ilişkilendirildiğinde, yalnızca statin kullanımı açısından anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,009$). Statin kullananların oranı DRP (–) grubunda %41,9, NPDR (+) grubunda %52,4 ve PDRP (+) grubunda %66,7 olarak saptanmıştır. Buna karşın fenofibrat kullanım oranları sırasıyla %7,4, %3,6 ve %6,1 olup, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,449$).

Her iki lipid düşürücü ilacın (statin ve fenofibrat) birlikte kullanım oranı düşük olmakla birlikte, bu olgular genellikle daha uzun diyabet süresine, daha yüksek HbA1c düzeylerine ve daha belirgin lipid bozukluklarına sahipti. Bu durum, kombine tedavinin retinopati şiddetiyle ilişkili değil, daha çok ağır metabolik bozukluğu olan hastalarda tedavi gereksiniminin artmasıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, statin kullanımının DRP (+) olgularda daha sık izlenmesi, muhtemelen bu hastalarda başlangıç LDL düzeylerinin daha yüksek olması ve kardiyovasküler risk profilinin daha ağır seyretmesi nedeniyle tedavi başlanmasının gerekliliğini yansıtmakta; retinopati ile doğrudan nedensel bir ilişkiyi değil, metabolik hastalık yükünü temsil etmektedir.
Bu sonuç, diyabet süresinin hem retinopati gelişimi hem de progresyonu açısından güçlü bir belirleyici olduğunu, ancak ilerlemiş evreler (NPDR→PDR geçişi) arasında ek bir süresel fark yaratmadığını göstermektedir.

Gruplar arasında HbA1c düzeyleri de anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,001). DRP olmayan hastalarda ortalama HbA1c **7,7 ± 5,1%**, NPDR grubunda 8,2 ± 2,0%**,** PDR grubunda ise **8,7 ± 1,8%** idi.
Post hoc analizlerde bu farkın DRP olmayan–NPDR (p<0,001) ve DRP olmayan–PDR (p<0,001) grupları arasında anlamlı olduğu,
ancak NPDR–PDR arasında anlamlı fark bulunmadığı (p=0,075) görüldü.
Bu bulgu, kronik glisemik yükün retinopati gelişiminde kritik rol oynadığını, fakat retinopatinin ileri evreye geçişinde HbA1c farkının belirginleşmediğini göstermektedir.

Retinopati şiddetine göre yapılan karşılaştırmalarda lipid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Analizlere göre LDL kolesterol (p = 0,030), non-HDL kolesterol (p = 0,021) ve total kolesterol (p = 0,021) düzeyleri retinopati grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Trigliserit (p = 0,110) ve HDL kolesterol (p = 0,091) düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Diyabetik retinopati (DRP) alt grupları arasında kümülatif lipid parametre maruziyetleri açısından anlamlı farklar saptanmıştır. Analiz sonuçlarına göre kümülatif total kolesterol (p = 0,021), kümülatif LDL kolesterol (p = 0,030) ve kümülatif non-HDL kolesterol maruziyeti (p = 0,021) değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Buna karşın kümülatif trigliserit (p = 0,110) ve kümülatif HDL maruziyetleri (p = 0,091) açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Kümülatif kolesterol maruziyeti DRP (–) grubunda 1094,6 ± 550,7 mg/dL, NPDRP grubunda 1088,9 ± 553,1 mg/dL, PDRP grubunda ise 1341,3 ± 479,8 mg/dL olarak hesaplanmıştır. PDRP grubundaki ortalama değerlerin belirgin şekilde yüksek olması, retinopati şiddetiyle kümülatif kolesterol maruziyetinin paralel seyrettiğini düşündürmektedir. Benzer biçimde kümülatif LDL maruziyeti PDRP grubunda 780,9 ± 290,1 mg/dL, DRP (–) grubunda 639,3 ± 322,2 mg/dL, NPDRP grubunda 626,3 ± 325,8 mg/dL olup, ileri evre retinopatiye sahip hastalarda LDL maruziyetinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (p = 0,030).

Kümülatif non-HDL kolesterol maruziyeti de PDRP grubunda 1008,7 ± 378,1 mg/dL, DRP (–) grubunda 819,8 ± 416,1 mg/dL, NPDRP grubunda 808,05 ± 447,8 mg/dL olarak saptanmıştır (p = 0,021). Bu bulgu, aterojenik kolesterol fraksiyonlarının retinopati şiddetiyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Buna karşılık kümülatif trigliserit maruziyeti PDRP grubunda daha yüksek olmasına rağmen (1283,8 ± 1125,0 mg/dL) fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,110). Benzer şekilde kümülatif HDL maruziyeti de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p = 0,091).

Genel olarak bu veriler, retinopati şiddeti arttıkça total kolesterol, LDL ve non-HDL maruziyetinin de arttığını, buna karşın trigliserit ve HDL düzeylerinin belirgin rol oynamadığını göstermektedir. Bulgular, kümülatif aterojenik lipid yükünün özellikle proliferatif evredeki diyabetik retinopati gelişimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 4. Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

		Statin (-)	**Statin (+)**	**p**
Yaş (yıl)	Mean±SD	58,48 ± 9,62	59,77 ± 7,31	0,138
	Median(IQR (25-75))	59 (12)	60 (10)	
Cinsiyet	Kadın n (%)	141 (56,9 %)	103 (49,6 %)	0,118
	Erkek n (%)	107 (43,1 %)	105 (50,4 %)	
DM yaş (yıl)	Mean±SD	11,28 ± 5,71	13,16 ± 7,12	< 0,043
	Median(IQR (25-75))	10 (7)	12 (8,5)	
HbA1c (%)	Mean±SD	7,75 ± 5,82	8,02 ± 2,03	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	7,0 (1,7)	8,0 (2,1)	
DRP varlığı	var n (%)	51 (20,6 %)	66 (31,7 %)	0,007
	yok n (%)	197 (79,4 %)	142 (68,3 %)	
Kumulatif kolesterol maruziyet şiddeti	Mean±SD	1065,39 ± 528,59	1166,34 ± 568,89	0,036
	Median(IQR (25-75))	1021 (758)	1212 (902)	
Kumulatif trigliserit maruziyet şiddeti	Mean±SD	969,70 ± 804,21	960,60 ± 696,63	0,551
	Median(IQR (25-75))	748 (796)	784 (804)	
Kumulatif LDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	599,32 ± 286,76	704,15 ± 352,21	<0,001
	Median(IQR (25-75))	602 (423)	737 (573)	
Kumulatif HDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	268,37 ± 141,03	286,39 ± 161,52	0,306
	Median(IQR (25-75))	243,6 (197)	276,4 (130)	
Kumulatif non-HDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	789,78 ± 399,00	880,96 ± 442,99	0,019
	Median(IQR (25-75))	740,3 (569)	914,2 (716)	

Çalışmaya toplam 456 hasta dahil edilmiştir. Bunların 248'i statin kullanmayan, 208'i statin kullanan gruptadır.

Yaş: Statin kullanmayan grupta yaş ortalaması 58,48 ± 9,62 yıl, statin kullanan grupta 59,77 ± 7,31 yıl olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,138).

Cinsiyet: Statin kullanmayanlarda kadın oranı %56,9, erkek oranı %43,1; statin kullananlarda kadın oranı %49,6, erkek oranı %50,4'tür. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0,118).

Diyabet süresi: Statin kullanan hastalarda diyabet süresi anlamlı olarak daha uzundur (13,16 ± 7,12 yıl vs. 11,28 ± 5,71 yıl; p = 0,043).

HbA1c: HbA1c düzeyleri statin kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksektir (8,02 ± 2,03'e karşılık 7,75 ± 5,82; p < 0,001).

DRP varlığı: Diyabetik retinopati (DRP) oranı statin kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksektir (%31,7'ye karşılık %20,6; p = 0,001).

Statin kullanımına göre yapılan değerlendirmede lipid parametreleri arasında anlamlı farklar saptanmıştır. Analiz sonuçlarına göre LDL kolesterol (p = 0,001), non-HDL kolesterol (p = 0,019) ve total kolesterol (p = 0,036) düzeyleri statin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur.

Statin kullanan hastalarda ortalama LDL maruziyet şiddeti düzeyi 704,1 ± 352,2 mg/dL, kullanmayanlarda ise 599,3 ± 286,8 mg/dL olarak belirlenmiştir. Bu farkın anlamlı olması, statin tedavisinin daha yüksek başlangıç LDL maruziyet şiddeti düzeylerine sahip hastalarda tercih edildiğini düşündürmektedir. Benzer şekilde non-HDL kolesterol maruziyet şiddeti statin kullananlarda 880,9 ± 443,0 mg/dL, kullanmayanlarda 789,8 ± 399,0 mg/dL olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0,019). Total kolesterol maruziyeti düzeyi de statin kullanan grupta daha yüksek saptanmıştır (1166,3 ± 568,9 mg/dL vs. 1065,4 ± 528,6 mg/dL, p = 0,036).

Bu bulgular, statin kullanan hastaların genel olarak daha yüksek aterojenik lipid düzeylerine sahip olduklarını göstermektedir. Buna karşılık trigliserit (p = 0,551) ve HDL kolesterol (p = 0,306) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak, statin tedavisi alan hastalarda LDL, non-HDL ve total kolesterol düzeylerindeki artış, tedavi endikasyonunun genellikle daha belirgin dislipidemiye sahip bireylerde konulduğunu göstermektedir.

Tablo 5. Fenofibrat kullanan ve kullanmayan hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

		Fenofibrat (-)	Fenofibrat (+)	p
Yaş (yıl)	Mean±SD	59,35 ± 8,66	54,90 ± 7,60	< 0,05
	Median(IQR (25-75))	60 (11)	54,5 (9,5)	
Cinsiyet	Kadın n (%)	233 (54,7 %)	11 (36,7 %)	0,056
	Erkek n (%)	193 (45,3 %)	19 (63,3 %)	
DM yaş (yıl)	Mean±SD	12,66 ± 6,65	9,80 ± 5,74	0,045
	Median(IQR (25-75))	12 (10)	8,5 (6,75)	
HbA1c (%)	Mean±SD	7,87 ± 4,62	7,87 ± 2,46	0,987
	Median(IQR (25-75))	7,2 (2,0)	7,55 (2,5)	
DRP varlığı	var n (%)	112 (26,3 %)	5 (16,7 %)	0,243
	yok n (%)	314 (73,7 %)	25 (83,3 %)	
Kumulatif kolesterol maruziyet şiddeti	Mean±SD	1096,31 ± 543,95	1326,28 ± 655,08	0,047
	Median(IQR (25-75))	1070,2 (849)	1255,9 (755)	
Kumulatif trigliserit maruziyet şiddeti	Mean±SD	872,56 ± 568,43	2286,00 ± 1518,96	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	736 (728)	1905(1650)	
Kumulatif LDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	646,02 ± 323,98	663,08 ± 300,23	0,814
	Median(IQR (25-75))	632(483)	653(379)	
Kumulatif HDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	279,31 ± 153,11	237,86 ± 108,05	0,227
	Median(IQR (25-75))	263 (217)	235 (168)	
Kumulatif non-HDL maruziyet şiddeti	Mean±SD	814,66 ± 414,59	1068,74 ± 455,80	0,004
	Median(IQR (25-75))	797,8 (602,7)	1056,7 (662,7)	

Çalışmaya toplam 456 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların 426'sı fenofibrat kullanmayan, 30'u fenofibrat kullanan gruptadır.

Yaş: Fenofibrat kullanan hastalar fenofibrat kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha gençtir (54,90 ± 7,60 yıla karşılık 59,35 ± 8,66 yıl; $p < 0,05$).

Cinsiyet: Erkek oranı fenofibrat kullanan grupta daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,056$).

Diyabet süresi: Fenofibrat kullanan hastalarda diyabet süresi fenofibrat kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha kısadır (9,80 ± 5,74 yıla karşılık 12,66 ± 6,65 yıl; $p \approx 0,045$).

HbA1c: İki grup arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,987$).

DRP varlığı: Diyabetik retinopati oranı fenofibrat kullanan grupta (%16,7) fenofibrat kullanmayanlara (%26,3) göre düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,243$).

Fenofibrat kullanımına göre yapılan karşılaştırmada kümülatif lipid parametre maruziyetleri açısından anlamlı farklar saptanmıştır. Mann–Whitney U testi sonuçlarına göre kümülatif trigliserit maruziyeti ($p < 0,001$), kümülatif non-HDL kolesterol maruziyeti ($p = 0,004$) ve kümülatif total kolesterol maruziyeti ($p = 0,047$) fenofibrat kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın kümülatif LDL ($p = 0,814$) ve kümülatif HDL maruziyetleri ($p = 0,227$) açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Fenofibrat kullanan hastalarda kümülatif trigliserit maruziyeti ortalaması 2286,0 ± 1518,9 mg/dL olup, fenofibrat kullanmayan gruba göre (872,6 ± 568,4 mg/dL) oldukça yüksektir. Bu fark, fenofibrat tedavisinin daha ağır hipertrigliseridemisi bulunan hastalarda tercih edildiğini göstermektedir. Kümülatif non-HDL kolesterol maruziyeti de fenofibrat kullanan grupta anlamlı şekilde daha yüksektir (1068,7 ± 455,8 mg/dL vs. 814,7 ± 414,6 mg/dL, $p = 0,004$). Benzer biçimde kümülatif total kolesterol maruziyeti fenofibrat kullananlarda 1326,3 ± 655,1 mg/dL, kullanmayanlarda ise 1096,3 ± 543,9 mg/dL olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,047$).

Bu sonuçlar, fenofibrat tedavisi alan hastalarda kümülatif lipid maruziyetinin belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Bulgular, fenofibratın genellikle yüksek trigliserit ve aterojenik lipid profiline sahip diyabetik bireylerde başlandığını ve bu hastaların zaman içinde daha yoğun lipid yüküne maruz kaldığını ortaya koymaktadır. Buna karşılık LDL ve HDL maruziyetlerinde anlamlı farkın olmaması, fenofibrat tedavisinin esas etkisinin trigliserit düşürme yönünde olduğunu düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda en sık rastlanan Tip 2 DM komplikasyonlarından olan DRP üzerinde kümülatif lipid yükünün etkisi olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştı. Çalışmamız, Tip 2 Diyabet tanılı hastalarda DRP gelişimi ve şiddeti üzerinde kümülatif lipid maruziyeti arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılmış olup DRP şiddeti ile kümülatif LDL-kolesterol, non-HDL kolesterol ve total kolesterol maruziyeti arasında açık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kümülatif lipid maruziyeti haricinde diğer demografik ve laboratuvar parametreler incelendiğinde diyabet yaşı ve HbA1c düzeyinin DRP gelişimi için önemli birer bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda katılımcılar aynı zamanda hiperlipidemi ilacı kullanımlarına göre ayrı gruplar halinde değerlendirilmiş olup; statin kullanan hastalarda LDL- kolesterol, non-HDL kolesterol ve total kolesterol maruziyet şiddeti istatiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Fenofibrat kullanımı olan hastalarda ise non-HDL kolesterol ve total kolesterol maruziyeti kullanmayan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. fenofibrat ve statin kullanımı beraber olan hastalarda kümülatif total kolesterol, LDL- kolesterol, trigliserit ve non-HDL- kolesterol maruziyet düzeylerinin hiç ilaç kullanımı olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Literatür incelendiğinde kümülatif lipid maruziyeti ile DRP arasında ilişkiyi inceleyen çok fazla çalışma bulunmamakla beraber lipid değerleri ile DRP arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yüksek lipid seviyelerinin DRP gelişimi açısından potansiyel risk faktörü olduğu öne sürülmekle beraber bunu kanıtlamak

amaçlı yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmış olup zaman zaman birbiriyle çelişkili bulgulara ulaşıldığı görülmüştür. Kimi çalışmalarda yüksek trigliserit düzeyi proliferatif DRP gelişiminde bir risk faktörü olarak saptanmışken kimilerinde ise diyabetik retinopati gelişimi ile lipid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. 2018 yılında yayınlanan bir başka çalışmada ise katılımcıların lipid değerleri yükseldikçe diyabetik retinopati görülme olasılığının azaldığı görülmüştür. (40-41-42)

Puspalata Agroiya ve arkadaşları tarafından 2011-2012 yıllarında gerçekleştirilen tek merkezli retrospektif bir çalışmada 140 adet Tip 2 DM tanılı ve DRP gelişmiş olan hasta DRP şiddetine göre 5 gruba ayrılmış ve bu gruplar açlık şekeri, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit değerleri açısından karşılaştırılarak bu parametrelerin DRP şiddeti üzerinde bir etkisi olup olmadığı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda LDL-kolesterol ve trigliserit değerlerinin DRP şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmış daha şiddetli DRP si olan hastaların LDL ve trigliserit değerleri istatiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ölçülmüştür.(2) Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer şekilde DRP gelişimi ve progresyonu ile kümülatif lipid yükü arasında ilişki saptanmıştır, DRP şiddeti ile kümülatif LDL-kolesterol maruziyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur. Ek olarak kümülatif total kolesterol ve non-HDL maruziyeti ile de anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda kümülatif trigliserit maruziyeti ile DRP gelişimi bağıntılı bulunmamıştır.

Hehin Jeong ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladıkları retrospektif kohort şeklinde yürütülen bir çalışmada, serum lipid değerlerinin diyabetik retinopati gelişme riski üzerinde etkisini belirlemek amaçlı retrospektif bir çalışma planlanmış, ulusal veri tabanından çalışma grubunun tıbbi kayıtlarına ulaşılarak 1,126,231 tip 2 DM tanılı hastanın verileri çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmanın yola çıkış noktası konuyla ilgili literatürde bulunan çalışmalardaki çelişkili sonuçlar ve bilgi eksikliğinden hareketle geniş çaplı bir çalışma grubuyla serum lipid seviyelerindeki anormalliklerin diyabetik retinopati gelişimi ve hastalığın ilerleyişi üzerindeki etkilerini göstermek olarak belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda yüksek trigliserit düzeylerinin diyabetik retinopati tanısı alma riskinde azalmayla ilişkilendirildiği görülmüştür. LDL düzeyleri

ile diyabetik retinopati gelişimi arasında ise anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Halihazırda DRP tansı bulunan hastalarda ise anormal LDL-kolesterol seviyelerinin progresyon riskinde artışla ilişkili olduğu görülmüştür. Anormal HDL-kolesterol düzeyleri ise hastalık progresyonunda hafif bir azalma ile ilişkili bulunmuş, diğer lipid parametreleri ile DRP progresyonu arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. (38) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kümülatif HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile DRP gelişimi arasında bariz bir ilişki kurulamamıştır. Yine benzer şekilde katılımcılar PDRP ve NPDRP alt gruplarında incelendiğinde kümülatif LDL-kolesterol maruziyet şiddeti bizim çalışmamızda da DRP progresyonu ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda non-HDL kolesterol ve total kolesterol maruziyeti de DRP progresyonunda anlamlı birer etmen olarak saptanmıştır.

Yue Zhou ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yayınlanan bir meta analizde ise Haziran 2017 yılına kadar serum lipidleri ve diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapılmış çalışmalar derlenmiş ve elde edilen sonuçlarda trigliserit, HDL ve total kolesterol düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilemediği ortaya konmuştur. Yalnızca LDL-kolesterol seviyeleri DRP si olan hastalarda olmayanlara göre bir miktar yüksek bulunmuş olup bu fark istatiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. Aynı zamanda serum lipid seviyeleri ile diyabetik retinopatinin ilerleyişi şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı da kesin olarak saptanamamıştır. Ancak bu meta analizden ortaya çıkan bir başka sonuç; serum lipitleri ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki net olarak saptanamasa da fenofibratın DRP vakalarında fayda sağladığı ve fenofibrat kullanımının lipid düzenleyici bağımsız yollar üzerinden diyabetik retinopati gelişimini yavaşlatabildiğinden hastalara önerilmesi gerektiğidir. FIELD (diyabette fenofibrat müdahalesi ile olay azaltma) çalışmasına göre fenofibrat serum lipid düzeylerini önemli ölçüde değiştirmeden de DRP gelişimini engellemeye katkı sağlayabilir. Bu durum serum lipid düzeyinden ziyade intraretinal lipid taşınmasının DRP gelişmiyle daha ilişkili olabileceği ile açıklanmıştır.(46)

Benzer şekilde statinler üzerine 2017 yılında yapılan bir çalışmada da Yo-Ri Chung ve arkadaşları dislipidemide statin tedavisinin DRP gelişimi üzerine etkisini görmeyi amaçlamıştır. Statin kullanan hastaların %23'ünde, kullanmayanların ise %18'inde

diyabetik retinopati gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,506). Buna karşın, diyabetik maküla ödemi statin kullananlarda %23, statin kullanmayanlarda ise %48 oranında saptanmış ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0,008). Yapılan analizler ile statin kullanımının diyabetik maküla ödemi riskini anlamlı ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgular, statinlerin diyabetik maküla ödemine karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini göstermektedir. (43)

Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalar antihiperlipidemik ilaç kullanımlarına göre karşılaştırdığında fenofibrat kullanımı olan hastaların kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek kümülatif trigliserit, non-HDL kolesterol ve total kolesterol yüküne maruz kaldıklarını saptandı. Statin kullanan hasta grubunda ise kümülatif total kolesterol, LDL-kolesterol ve non-HDL kolesterol maruziyetleri anlamlı ölçüde yüksek görüldü. Kümülatif trigliserit düzeyleri arasında DRP şiddeti açısından anlamlı bir fark bulunmamış olması, trigliserit seviyesi yüksek olan hastalarda yoğun antihiperlipidemik kullanımına bağlı DRP açısından koruyucu etki altında olmalarına bağlanabilir.

Çalışmamızın sonucunda diyabetik retinopati progresyonu üzerinde kümülatif lipid yükünün açık bir etkisi olduğu görülmüştür. Elde edilen bulgular, DRP evresi ilerledikçe kümülatif LDL, total kolesterol ve non-HDL kolesterol maruziyetlerinin belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Bu değerler ile NPDRP gelişimi açısından bariz bir ilişki saptanmıştır. Dislipideminin vasküler hasara sebebiyet verdiği ve endotel hasarı ile retina patolojileri üzerinde rol oynadığı bilindiğinden bu bulgular beklenen yönde olarak değerlendirilebilir. Öte yandan trigliserit ve HDL-kolesterol değerleri ile DRP arasında bir ilişki kurulamamıştır. Bu durum DRP gelişim sürecinde yalnızca lipid düzeylerinin değil aynı zamanda partikül yapılarının da rol oynayabileceğini göstermektedir. Yo-Chen Chang ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada da DRP gelişiminde lipid partikül yapısı, oksidatif stres, inflamasyon gibi farklı farklı faktörlerin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. (44) Aynı zamanda katılımcılar antihiperlipidemik ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde ortaya çıkan sonuç fenofibrat kullanan hastaların kümülatif trigliserit yükünün kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğudur. Bu durum trigliserit maruziyet şiddeti fazla olan hastaların ilaç başlanmaya düşük

maruziyeti olan gruba göre daha daha meyili olduğunu gösterir. Daha yüksek maruziyete sahip hastaların daha yoğun ilaç kullanımı mevcut olup bu gruptaki hastalarda DRP gelişiminin daha nadir görülmesi fenofibratların diyabet hastalarında retinopati gelişiminden koruyucu etkileri ile açıklanabilir.

Çalışmamızın retrospektif doğası gereği katılımcıların vasküler hasara sebep olabilecek ve DRP gelişimi üzerinde etkisi olabilecek; genetik faktörler, çevresel faktörler- beslenme düzeni, egzersiz düzeni, sigara kullanımı benzeri çeşitli başka faktörlere maruziyetleri net olarak değerlendirilememektedir. İlaç kullanımı olan hastaların ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığı ve ne kadar süre kullanımda sebat ettiği de aynı şekilde net olarak bilinememektedir. Bu durum çalışmamızın kısıtlamalarından sayılabilir. Bu kısıtlılıklar göz önüne alındığında, diyabetik retinopati ve dislipidemi arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmelidir. Daha geniş kapsamlı, çok merkezli ve prospektif bir çalışma DRP ve kümülatif lipid yükü arasındaki ilişkiyi incelerken daha güçlü bir yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇ

Bu araştırmada kümülatif lipid yükü maruziyetinin diyabetik retinopati üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bulgular lipid yükündeki artış ile diyabetik retinopati şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon ortaya koymuştur. Diyabetik retinopati gelişiminde diyabet süresi ve HbA1c düzeyinin de bağımsız birer risk faktörü olduğu saptanmıştır. Katılımcılar anti hiperlipidemik ilaç kullanımlarına göre alt gruplarda incelendiğinde ise ilaç kullanımı olan gruplarda daha yüksek lipid maruziyeti saptanmıştır.

Çalışmamızın bulguları, DRP nin yalnızca glisemik kontrol değil, aynı zamanda uzun dönemli lipid yüküyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle diyabet yönetiminde glisemik regülasyon kadar lipid parametrelerin erken dönemde optimize edilmesi, retinopati progresyonunu önlemede önemli bir adım olabilir.

Hastaların sahip oldukları genetik ve çevresel özellikler, diyabet maruziyet süreleri, diyabet ve hiperlipidemi tedavi paternleri, ilaç kullanım alışkanlıkları ve süreleri gibi birçok faktörü içeren çok merkezli ve prospektif bir çalışma kümülatif lipid yükü ile diyabetik retinopati gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymada daha güçlü bir temel oluşturacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. (2022). *Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu* [Internet]. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Available from: http://www.bayt.com.tr

2. Agroiya, P., Philip, R., Saran, S., Gutch, M., Tyagi, R., & Gupta, K. K. (2013). Association of serum lipids with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 17*(Suppl 1), S335–S337. https://doi.org/10.4103/2230-8210.119637

3. Li, Z., Yuan, Y., Qi, Q., Wang, Q., & Feng, L. (2023). Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews, 12*, 148. https://doi.org/10.1186/s13643-023-02321-2

4. Keiding, N. R., Mann, G. V., Root, H. F., Lawry, E. Y., & Marble, A. (1952). Serum lipoproteins and cholesterol levels in normal subjects and in young patients with diabetes in relation to vascular complications. *Diabetes, 1*(6), 434–440. https://doi.org/10.2337/diab.1.6.434

5. Dai, L., Xu, J., Zhang, Y., Wang, A., Chen, Z., Mo, J., Li, H., Meng, X., Wu, S., & Wang, Y. (2021). Cumulative burden of lipid profiles predicts future incidence of ischaemic stroke and residual risk. *Stroke and Vascular Neurology, 6*(4), 581–588. https://doi.org/10.1136/svn-2020-000726

6. Zhang, T., Wang, Q., Cui, X.-M., Zhang, Y.-Y., Guo, F.-X., Wu, Q.-F., Dong, M.-H., & Luo, X.-T. (2024). Mediating effect of cumulative lipid profile burden on the effect of diet and obesity on hypertension incidence: A cohort study of people aged 35–65 in rural China. *European Journal of Clinical Nutrition, 78*(1), 54–63. https://doi.org/10.1038/s41430-023-01348-x

7. Wang, Y., Zhang, G., Wu, J., Wang, A., Zhang, X., Zhang, J., Wu, S., Zhao, X., & Zhang, Q. (2023). The impact of cumulative exposure to diverse lipid profiles on carotid intima-media thickness among an asymptomatic population. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 32*(12), Article 107443. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107443

8. Wang, Q., Xie, T., Zhang, T., Deng, Y., Zhang, Y., Wu, Q., Dong, M., & Luo, X. (2022). The role of changes in cumulative lipid parameter burden in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: A cohort study of people aged 35–65 years in rural China. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 15,* 1831–1843. https://doi.org/10.2147/DMSO.S363692

9- Goldman, L., & Schafer, A. I. (Eds.). (2019). *Goldman-Cecil Medicine* (26th edition). Elsevier.

10- Sapra, A., & Bhandari, P. (2023). Diabetes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved February 19, 2024, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/

11- Satman, İ., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., & Tuomilehto, J.; TURDEP-II Study Group. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology, 28*(2), 169–180. https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5

12- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., **et al.** (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes, 66*(2), 241–255. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27980006/

13- American Diabetes Association. (2024). *Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes—2025*. *Diabetes Care, 48*(Suppl 1), S15–S48. https://doi.org/10.2337/dc25-S002

14- Yang, T., Qi, F., Guo, F., Shao, M., Song, Y., Ren, G., Linlin, Z., Qin, G., & Zhao, Y. (2024). An update on chronic complications of diabetes mellitus: From molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory. *Molecular Medicine, 30*(1), 71. https://doi.org/10.1186/s10020-024-00824-9

15- Khalil, H. (2017). Diabetes microvascular complications—A clinical update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 11*(Suppl 1), S133–S139. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.022

16-American Diabetes Association. (2024). Retinopathy, neuropathy, and foot care: *Standards of care in diabetes—2024*. *Diabetes Care, 47*(Suppl 1), S191–S201. https://doi.org/10.2337/dc24-S012

17- Rangasamy, S., McGuire, P. G., & Das, A. (2012). Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets. *Middle East African Journal of Ophthalmology, 19*(1), 52–59. https://doi.org/10.4103/0974-9233.92116

18- Zheng, Y., He, M., & Congdon, N. (2012). The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology, 60*(5), 428–431. https://doi.org/10.4103/0301-4738.100542

19-Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan, D. M., Genuth, S., Lachin, J., Cleary, P., Crofford, O., Davis, M., Rand, L., & Siebert, C. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine, 329*(14), 977–986. https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401

20-UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet, 352*(9131), 837–853. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6

21-Silva, P. S. (2025, September 8). *Diabetic retinopathy: Pathogenesis*. In D. M. Nathan, J. Trobe (Eds.), *UpToDate*. Erişim 15 Kasım 2025, from https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-pathogenesis

22- Wang, W., & Lo, A. C. Y. (2018). Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *International Journal of Molecular Sciences, 19*(6), 1816. https://doi.org/10.3390/ijms19061816

23-Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1997). Clustering of long-term complications in families with diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes, 46*(11), 1829–1839. https://doi.org/10.2337/diabetes.46.11.1829

24- Yang, Z., Tan, T.-E., Shao, Y., Wong, T. Y., & Li, X. (2022). Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Frontiers in Endocrinology, 13*, 1079217. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079217

25-Kim, J. E. (2025, June 21). *Diabetic retinopathy*. In B. H. Feldman, V. A. Shah, K. Tripathy, H. S. Rana, J. Hsu, J. C. Tsui, J. I. Lim, & A. Khoshaim (Contributors), *Eyewiki*. Academy of Ophthalmology. https://eyewiki.org/Diabetic_Retinopathy

26-Shukla, U. V., & Tripathy, K. (2023, August 25). *Diabetic retinopathy*. Eyewiki. https://eyewiki.org/Diabetic_Retinopathy

27-Fahy, E., Subramaniam, S., Brown, H. A., Glass, C. K., Merrill, A. H. Jr, Murphy, R. C., Raetz, C. R. H., Russell, D. W., Seyama, Y., Shaw, W., Shimizu, T., Spener, F., van Meer, G., VanNieuwenhze, M. S., White, S. H., Witztum, J. L., & Dennis, E. A. (2005). A comprehensive classification system for lipids. *Journal of Lipid Research, 46*(5), 839–861. https://doi.org/10.1194/jlr.E400004-JLR200

28- American Diabetes Association. (2024). *Standards of medical care in diabetes—2024*. *Diabetes Care, 47*(Suppl. 1), S1–S290. https://doi.org/10.2337/dc24-S001

29- Kültürsay, H. (2011). Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri [Methods of risk estimation for cardiovascular disease]. *Türk Kardiyol Dern Arş – Archives of the Turkish Society of Cardiology, 39*(Suppl. 4), 6–13. https://doi.org/10.5543/tkda.2011.kultursay

30- Hammer, S. S., & Busik, J. V. (2017). The role of dyslipidemia in diabetic retinopathy. *Vision Research, 139*, 228–236. https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.010

31- Wong, T. Y., Cheung, C. M. G., Larsen, M., Sharma, S., & Simó, R. (2016). Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers, 2*, 16012. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12

32- Miljanovic, B., Glynn, R. J., Nathan, D. M., Manson, J. E., & Schaumberg, D. A. (2004). A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes, 53*(11), 2883–2892. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.2883

33- Hayreh, S. S. (2014). Ocular vascular occlusive disorders: Natural history of visual outcome. *Progress in Retinal and Eye Research, 41*, 1–25. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.04.001

34- Lloyd-Jones, D. M., Lewis, C. E., Schreiner, P. J., Shikany, J. M., Sidney, S., & Reis, J. P. (2021). The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) Study: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology, 78*(3). https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.05.022

35- Melnes, T., Bogsrud, M. P., Christensen, J. J., Rundblad, A., Retterstøl, K., Narverud, I., Aukrust, P., Halvorsen, B., Ulven, S. M., & Holven, K. B. (2025). LDL cholesterol burden in elderly patients with familial hypercholesterolemia: Insights from real-world data. *American Journal of Preventive Cardiology, 22*, 100986. https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.100986

36- Ference, B. A., Yoo, W., Alesh, I., Mahajan, N., Mirowska, K. K., Mewada, A., Kahn, J., Afonso, L., Williams Sr, K. A., & Flack, J. M. (2012). Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology, 60*(25), 2631–2639. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017

37- Wu, J., Wang, Y., Kang, K., Wang, A., Xu, J., & Zhao, X. (2021). Association between cumulative exposure to different lipid parameters and risk of newly developed carotid plaque. *Stroke and Vascular Neurology, 6*(3), 359–365. https://doi.org/10.1136/svn-2020-000430

38- Jeong, H., Maatouk, C. M., Russell, M. W., & Singh, R. P. (2024). Associations between lipid abnormalities and diabetic retinopathy across a large United States national database. *Eye, 38*(10), 1870–1875. https://doi.org/10.1038/s41433-024-03022-3

39- Wang, J., Su, J., Liu, D., & Ma, J. (2025). Causal roles of lipids and mediating proteins in diabetic retinopathy: Insights from metabolomic and proteomic Mendelian randomization. *Diabetology & Metabolic Syndrome, 17*(1), 139. https://doi.org/10.1186/s13098-025-01701-z

40- Davis, M. D., Fisher, M. R., Gangnon, R. E., Barton, F., Aiello, L. M., Chew, E. Y., Ferris, F. L., & Knatterud, G. L. (1998). Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 39*(2), 233–252. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9477980/

41- van Leiden, H. A., Dekker, J. M., Moll, A. C., Nijpels, G., Heine, R. J., Bouter, L. M., Stehouwer, C. D. A., & Polak, B. C. P. (2003). Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: The Hoorn study. *Archives of Ophthalmology, 121*(2), 245–251. https://doi.org/10.1001/archopht.121.2.245

42- Tan, G. S., Gan, A., Sabanayagam, C., Tham, Y. C., Neelam, K., Mitchell, P., Wang, J. J., Lamoureux, E. L., Cheng, C.-Y., & Wong, T. Y. (2018). Ethnic differences in the prevalence and risk factors of diabetic retinopathy: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Ophthalmology, 125*(4), 529–536. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.10.026

43- Chung, Y.-R., Park, S. W., Choi, S.-Y., Kim, S. W., Moon, K. Y., Kim, J. H., & Lee, K. (2017). Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovascular Diabetology, 16*(1), 4. https://doi.org/10.1186/s12933-016-0486-2

44- Chang, Y.-C., & Wu, W.-C. (2013). Dyslipidemia and diabetic retinopathy. *Review of Diabetic Studies, 10*(2-3), 121–132. https://doi.org/10.1900/RDS.2013.10.121

45-Zhang, Y., Pletcher, M. J., Vittinghoff, E., Clemons, A. M., Jacobs, D. R., Jr., Allen, N. B., Alonso, A., Bellows, B. K., Oelsner, E. C., Zeki Al Hazzouri, A., Kazi, D. S., de Ferranti, S. D., & Moran, A. E. (2021). Association between cumulative low-density lipoprotein cholesterol exposure during young adulthood and middle age and risk of cardiovascular events. *JAMA Cardiology, 6*(12), 1406–1413. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3508

46-Zhou, Y., Wang, C., Shi, K., & Yin, X. (2018). *Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis*. **Medicine, 97**(36), e12283. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012283

47-Guan, X.-M., Shi, H.-P., Xu, S., Chen, Y., Zhang, R.-F., Dong, Y.-X., Gao, L.-J., Wu, S.-L., & Xia, Y.-L. (2023). *Cumulative non-high-density lipoprotein cholesterol burden and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: A prospective community-based study. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 10*, 1105342. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1105342