



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANDEMİ SONRASI TİP 1 DİABETES
MELLİTUS HASTALARINDA GLİSEMİK VE
KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
KONTROLÜ: TEK MERKEZLİ BİR DENEYİM**

Dr. Elif PALA ÖZYANDI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mart 2024
İSTANBUL**



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANDEMİ SONRASI TİP 1 DİABETES
MELLİTUS HASTALARINDA GLİSEMİK VE
KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
KONTROLÜ: TEK MERKEZLİ BİR DENEYİM**

Dr. Elif PALA ÖZYANDI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa KANAT
TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI
Uzm. Dr. Cündullah TORUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mart 2024
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Elif PALA ÖZYANDI'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “PANDEMİ SONRASI TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA GLİSEMİK VE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNİN KONTROLÜ: TEK MERKEZLİ BİR DENEYİM” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Üyeler

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Erman ÖZTÜRK
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Bülent CAN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Tarihi: 27/03/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“PANDEMİ SONRASI TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA GLİSEMİK VE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNİN KONTROLÜ: TEK MERKEZLİ BİR DENEYİM” isimli uzmanlık tezinde Dr. Elif PALA ÖZYANDI

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2024

Dr. Elif PALA ÖZYANDI

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Elif PALA ÖZYANDI



TEŞEKKÜR

Başta tez sürecim boyunca benden bilgisini, deneyimini esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Mustafa KANAT'a, istatistik sürecinde bana değerli vaktini ayıran hocam Doç. Dr. Havva KESKİN'e ve bana her aşamada desteğini sunan Uzm. Dr. Cündullah TORUN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği çok büyük olan başta İstanbul Medeniyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER'e, Prof. Dr. Aytekin OĞUZ, Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Prof. Dr. Banu MESÇİ ve diğer tüm hocalarıma

Asistanlığım süresince iş arkadaşlığından çok öte dostluklarıyla kardeş olarak bildiğim Dr. Aysu TANRIVERMİŞ, Dr. Zeyneb Nehar TOPRAK, Dr. Elif Gizem DEMİRDOĞAN, Uzm. Dr. Büşra DEMİRCİ ve Uzm. Dr. Ender İĞNECİ'ye

Bugünlere gelmem için her türlü fedakarlığı yapan, haklarını ödeyemeyeceğim canım annem Hilmiye PALA, babam Osman PALA ve abim Salih PALA'ya

Hayatımıza geldikleri günden beri neşe kaynağımız olan miniklerim Defne-Efe PALA ve güzel anneleri Müge PALA'ya

Ve sevgisiyle her zaman yanımda olan canım eşim Dr. Doğuş ÖZYANDI'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif PALA ÖZYANDI

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABET	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflama	3
2.1.4. Tanı Kriterleri	4
2.2. TİP 1 DİYABET	5
2.2.1. Tanım	5
2.2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.2.3. Etiyoloji.....	6
2.2.4. Patofizyoloji	6
2.2.5. Klinik	7
2.2.6. Tanı ve Laboratuvar	8
2.2.7. Tedavi.....	8
2.2.7.1. Kan Glukoz Kontrolü ve Hedefler	8
2.2.7.2. Hipoglisemi Yönetimi.....	9
2.2.7.3. Diyet ve Karbonhidrat Sayımı	9
2.2.7.4. Egzersiz.....	10
2.2.8. Kronik Komplikasyonlar.....	10
2.2.8.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	10
2.2.8.2. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	11
2.3. TİP 1 DİYABET VE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ.....	11

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	14
3.2. İSTATİSTİK	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	29
5.1. TARTIŞMA	29
5.2. SONUÇ	37
5.3. KISITLILIKLAR	38
KAYNAKÇA.....	39
EKLER	
Ek 1: Etik Kurul Onay Formu	
Ek 2: İntihal Raporu	

KISALTMALAR

ABİ.....	Ayak Bileği-Brakial İndeks
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ADA.....	American Diabetes Association
AER	Albumin Excretion Rate
ALT.....	Alanin Aminotransferaz
AST.....	Aspartat Aminotransferaz
anti-GAD	Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
APG	Açlık Plazma Glukozu
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ASKVH.....	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CSII.....	Continuous Subcutaneous İnsülin Infusion
DASH.....	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCCT.....	Diabetes Control and Complications Trial
DKA.....	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DPP-4.....	Dipeptidyl Peptidase-4
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
GFR.....	Glomerular Filtration Rate
HbA1c.....	Hemoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HGB	Hemoglobin
HLA	Human Leukocyte Antigen
IAA	Insulin Auto Antibodies
IA2	İnsülinoma Antijen-2
ICA.....	Islet Cell Antibody
IDF	International Diabetes Federation
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LDL.....	Low Density Lipoprotein
MCV	Mean Corpuscular Volum
NAFLD	Nonalcoholic Fatty Liver Disease
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OAD.....	Oral Antidiyabetik
OGTT.....	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PG	Plazma Glukozu
SGLT-2	Sodium-Glucose Co-Transporter 2
SVO	Serebrovasküler Hastalık
TIR.....	Time in Range
TSH.....	Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP.....	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
WHO.....	World Health Organization
WBC	White Blood Cell
ZnT8.....	Çinko Taşıyıcı 8
2.st PG.....	2.saat Plazma Glukozu

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması (2019)	4
Tablo 2.2.	ADA 2024 Diyabet Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2.3.	ADA 2024 Prediyabet Tanı Kriterleri	5
Tablo 2.4.	Tip 1 Diyabetin Evreleri	7
Tablo 4.1.	Hastaların Temel Klinik Özellikleri	17
Tablo 4.2.	Hastaların Komplikasyon ve Komorbidite Sıklığı	20
Tablo 4.3.	Temel Klinik Özellikler ile Mikrovasküler Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki	21
Tablo 4.4.	Diyabet Eğitimi ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile HbA1c İlişkisi.....	26
Tablo 4.5.	Eğitim ve Ekonomik Düzeye Göre Ortalama HbA1c Değerleri	27
Tablo 4.6.	Hastaların Glisemik Kontrol, Lipid Kontrolü ve Kan Basıncı Kontrolü Durumları	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1.	Hasta Akış Şeması	15
Şekil 4.1.	OAD Kullanan Hastaların Dağılımı	18
Şekil 4.2.	Otoantikor Pozitifliği ile Glisemik Kontrol Arasındaki İlişki (GADA).....	18
Şekil 4.3.	Otoantikor Pozitifliği ile Glisemik Kontrol Arasındaki İlişki (ICA)	19
Şekil 4.4.	Otoantikor Pozitifliği ile Glisemik Kontrol Arasındaki İlişki (IAA)	19
Şekil 4.5.	Hastaların İnsülin Tedavi Rejimlerinin Dağılımı	22
Şekil 4.6.	İnsülin Tipleri ile Glisemik Kontrol Arasındaki İlişki	23
Şekil 4.7.	Hastaların Glisemik Kontrole Göre Dağılımı.....	24
Şekil 4.8.	Kısa Etkili / Uzun Etkili İnsülin Oranının HbA1c ile İlişkisi.....	25
Şekil 4.9.	Glisemik Kontrole Göre Ortalama Haftalık Hipoglisemik Atak Sayısı	26
Şekil 4.10.	Tedavi Endikasyonu Olan Hastaların Statin ve Antihipertansif Kullanım Oranları.....	28

ÖZET

PANDEMİ SONRASI TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA GLİSEMİK VE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNİN KONTROLÜ: TEK MERKEZLİ BİR DENEYİM

Bu çalışmada tip 1 diyabetli hastaların geleneksel kardiyometabolik risk faktörlerinin (hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon) kontrol düzeyleri ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişiminin sıklığının değerlendirilmesi hedeflendi.

Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine Ağustos 2022-Mart 2023 tarihleri arasında başvuran tip 1 diyabet tanısıyla takip edilen 105 hasta dahil edildi.

Hastaların 19'unun (%18,1) HbA1c'si, 40'ının (%38,1) LDL kolesterolü ve 64'ünün (%61) kan basıncı uluslararası kılavuzlara göre hedeflenen düzeylerdeydi. Ancak glisemik kontrol, lipid ve kan basıncının eş zamanlı kontrolünün sağlanabildiği yalnızca 5 hasta (%4,7) bulunmaktaydı. Hastaların %3,8'inde makrovasküler komplikasyon ve %26,6'sında mikrovasküler komplikasyon tespit edildi. Mikrovasküler komplikasyon gelişimi ile diyabet süresi ve glisemik kontrol arasında anlamlı olarak ilişki saptandı ($p=0,044$, $p=0,046$). Evli hastalarda anlamlı olarak daha sık mikrovasküler komplikasyon gelişimi görüldü ($p=0,017$). Glisemik kontrol ile hipoglisemik atak sıklığı arasında negatif bir korelasyon tespit edildi ($r=-0,29$, $p=0,002$). Düzenli olarak parmak ucu kan şekeri takibi yapmak daha iyi glisemik kontrol ile ilişkiliydi ($p<0,001$).

Bu çalışmada diyabet yönetiminde mikrovasküler komplikasyon gelişimi ile ilişkisi olduğu bilinen glisemik kontrolün istenilen düzeyde sağlanamadığı gösterilmiştir. Diyabetli hastaların esas mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar için bilinen risk faktörleri dislipidemi ve hipertansiyonun tip 1 diyabetli hastalar için göz ardı edildiği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Dislipidemi, Glisemik Kontrol, Hipertansiyon, Mikrovasküler Komplikasyon, Tip 1 Diyabet

ABSTRACT

CONTROL OF GLYCEMIC AND CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AFTER THE PANDEMIC: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

This study aimed to evaluate the control levels of traditional cardiometabolic risk factors (hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension) and the frequency of microvascular and macrovascular complication development in patients with type 1 diabetes.

A total of 105 patients diagnosed with type 1 diabetes who presented to the Internal Medicine clinics of Istanbul Medeniyet University Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between August 2022 and March 2023 were included in the study.

Hemoglobin A1c levels were within target levels for 19 patients (18.1%), LDL cholesterol for 40 patients (38.1%), and blood pressure for 64 patients (61%) according to international guidelines. However, simultaneous control of glycemic, lipid, and blood pressure levels was achieved in only 5 patients (4.7%). Macrovascular complications were detected in 3.8% of patients, and microvascular complications in 26.6%. There was a significant relationship between the development of microvascular complications and diabetes duration and glycemic control ($p=0.044$, $p=0.046$). Microvascular complication development was significantly more common in married patients ($p=0.017$). There was a negative correlation between glycemic control and the frequency of hypoglycemic attacks ($r=-0.29$, $p=0.002$). Regular fingertip blood sugar monitoring was associated with better glycemic control ($p<0.001$).

This study showed that the desired level of glycemic control, which is known to be associated with the development of microvascular complications in diabetes management, was not achieved. It was revealed that known risk factors for cardiovascular diseases, which are the main cause of mortality in diabetic patients, such as dyslipidemia and hypertension, are overlooked in patients with type 1 diabetes.

Keywords: Dyslipidemia, Glycemic Control, Hypertension, Microvascular Complication, Type 1 Diabetes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet göreceli veya mutlak insülin eksikliği ya da insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan kronik bir metabolizma bozukluğudur. Tip 1 diyabet ise pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile gelişen ve sonunda mutlak insülin eksikliği ile seyreden tüm diyabet hastalarının %5-10' unu oluşturan bir diyabet alt grubudur (1).

Diyabetin kronik komplikasyonları nonvasküler ve vasküler olarak sınıflandırılır ve ardından vasküler komplikasyonlar tutulan damar duvarının cidarına göre makrovasküler ve mikrovasküler olarak iki grupta değerlendirilir. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatidir. Hiperglisemi mikrovasküler komplikasyonlar için majör bir risk faktörüdür (2). Makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVO) ve periferik arter hastalığını (PAH) içerir. Tip 1 diyabetli hastalarda morbidite ve mortalitenin esas nedeni makrovasküler komplikasyonlardır. Diyabetik hastaların %95'i kardiyovasküler olaylar nedeniyle ölür. Bu komplikasyonlar diyabet başlangıcından ortalama 15-20 yıl sonra gelişir. Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC) çalışmasında diyabet yönetiminde glisemik kontrolün yanında hipertansiyon, hiperlipidemi, mikroalbuminüri gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara etkisi değerlendirilmiştir (3). Ancak çalışmalar, tip 1 diyabetli hastalarda antihipertansif ve lipid düşürücü ilaçların kullanım oranlarının düşük olduğunu göstermektedir ve bu konuda klinik atalet söz konusu olduğunu düşündürmektedir (4).

Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortaliteden sorumlu olduğundan, bu komplikasyonlarla ilişkilendirilen faktörlerin yönetimi önemlidir. Glisemik kontrolün sağlanması mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde ise glisemik kontrolün yanında kardiyometabolik risk faktörleri; dislipidemi, hipertansiyon, albuminüri, obezite, sedanter yaşam, insülin direnci, sigara kullanımı ve alkol tüketiminin de kontrolü önemlidir.

Bu çalışmanın amacı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde takip edilen tip 1 diyabetli hastaların kardiyometabolik risk faktörlerinin kontrol düzeyleri, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABET

2.1.1. Tanım

DM (Diabetes Mellitus) göreceli veya mutlak insülin eksikliği ya da insülinin direnci nedeniyle ortaya çıkan, birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklere neden olan kronik bir metabolizma bozukluğudur (1). İnsülin, glukozun dokular tarafından kullanılmasını düzenler. Bu nedenle eksikliğinde veya insülin direnci geliştiğinde hiperglisemi meydana gelir (5). DM dünya çapında artan insidansı ile günümüzde toplumun en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. (6).

2.1.2. Epidemiyoloji

DM prevalansı gün geçtikçe dramatik bir şekilde artmış ve salgın denilebilecek seviyelere ulaşmıştır. Ülkemizde 2010 yılında yapılmış en büyük ulusal temsil çalışmalarından biri olan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) verilerine göre diyabetin toplam prevalansı %16,5, kadınlarda (%17,2) erkeklerde (%16) olarak belirlenmiştir. Bu veriler Türkiye’de 6,5 milyon kişinin diyabet hastası olduğunu göstermektedir (7). TURDEP-I verileri ile karşılaştırıldığında diyabet prevalansı %90 artış göstermiştir (7, 8). Dünyadaki prevalans ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF)’nun 2021 yılında yayınlanan verilerine göre erişkin nüfusunun %10,5’inin (536 milyon) diyabet tanısı olduğunu göstermektedir. 2045 yılı itibari ile dünya nüfusunun %12,2’sinin diyabet olacağı tahmin edilmektedir (9).

2.1.3. Sınıflama

En yaygın kabul gören sınıflamalar Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından bildirilmiştir (10, 11).

2.1.4. Tanı Kriterleri

Hipergliseminin belirgin klinik semptomlarının varlığında açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gram oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT), 2. saat plazma glukozu (2.st PG) ve/veya HbA1c tetkikleri ile tanı konulabilir (1). Ayrıca bu testler ile normalden yüksek tetkik sonuçlarına sahip ancak tanı kriterlerini karşılamayan değerler varlığında bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanımlanmıştır. Bu değerler prediyabetin saptanmasında önem arz etmektedir (1).

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması (2019)

1. Tip 1 Diyabet (Otoimmün beta hücre yıkımı ve mutlak insülin eksiliği ile seyreden formdur. Yetişkinlerde görülen latent otoimmün diyabet (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA) de bu grupta kabul edilir.)	
2. Tip 2 Diyabet (Genellikle insülin direnci ve metabolik sendrom zemininde gelişen, otoimmün olmayan, progresif beta hücre insülin salgısı kaybına bağlı ortaya çıkan formdur.)	
3. Hibrid Diyabet Formları	a. Yavaş İlerleyen İmmün Aracılı Diyabet b. Ketoasidoza Eğilimli Diyabet
4. Diğer Özel Türler	a. Monogenik Diyabet I. Monogenik Beta Hücre Fonksiyon Kusurları II. Monogenik İnsülin Etkisindeki Kusurlar b. Ekzojen Pankreas Hastalıkları c. Endokrin Bozukluklar d. İlaç veya Kimyasal Kaynaklı e. Enfeksiyonlar f. Nadir İmmün Aracılı Diyabet Türleri g. Diğer Genetik Sendromlar
5. Sınıflandırılmayan Diyabet	
6. Gebelikte İlk Kez Saptanan Hiperglisemi	a. Gebelikte Diyabetes Mellitus b. Gestasyonel Diyabet

Tablo 2.2. ADA 2024 Diyabet Tanı Kriterleri

APG ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Açlık, en az 8 saat boyunca hiç kalori alınmaması olarak tanımlanır. *
veya
OGTT ile 2.st PG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Test, WHO tarafından açıklanan şekilde gerçekleştirilmelidir, su içinde çözünmüş 75 gram glukoz kullanılır. *
veya
HbA1c $\geq 6,5$ (48 mmol/mol). Test, NSGP sertifikalı ve DCCT testine standart hale getirilmiş bir yöntem kullanılarak gerçekleştirilmelidir. *
veya
Klasik hiperglisemik semptomlar varlığında PG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L).
*Klasik hiperglisemi semptomları olmadığında, tanı için iki ayrı test örneğinde iki ayrı anormal test sonucu gerekir. APG, açlık plazma glukozu; OGTT, oral glukoz tolerans testi; 2.st PG, 2. saat plazma glukozu; WHO, Dünya Sağlık Örgütü; NSGP, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı; DCCT, Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması.

Tablo 2.3. ADA 2024 Prediyabet Tanı Kriterleri

APG 100 mg/dl (5,6 mmol/L) ile 125 mg/dl (6,9 mmol/L) arasında (BAG)
veya
OGTT ile 2.st PG 140 mg/dl (7,8 mmol/L) ile 199 mg/dl (11,0 mmol/L) arasında (BGT)
veya
Hba1c %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) arasında
APG, açlık plazma glukozu; BAG, bozulmuş açlık glukozu; BGT, bozulmuş glukoz toleransı; OGTT, oral glukoz tolerans testi; 2.st PG, 2.saat plazma glukozu .

2.2. TİP 1 DİYABET

2.2.1. Tanım

Tip 1 DM ‘genç başlangıçlı diyabet’, ‘insüline bağımlı diyabet’ olarak da bilinir ve diyabet hastalarının %5-10’unu oluşturur. Pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile gelişir ve sonunda mutlak insülin eksikliği ile hiperglisemi gelişir (1).

2.2.2. Epidemiyoloji

Tip 1 DM genellikle çocukluk dönemi başlangıçlı bir hastalık olarak kabul edilir ancak her yaşta karşılaşılabılır. Prevalansı farklı toplumlarda önemli derecede değişmektedir. Kuzeybatı Avrupa’da oldukça yüksek prevalansta görülürken, Asya’nın bazı bölgelerinde çok daha az görülür (5). Bununla birlikte küresel olarak toplam diyabet vakalarının %2’sini oluşturduğu tahmin edilmektedir (12). IDF, tip 1 DM insidansının en yüksek olduğu on ülkeyi; Finlandiya, İsveç, Kuveyt, Katar, Kanada, Cezayir, Norveç, Suudi Arabistan, Birleşik Krallık, İrlanda olarak göstermiştir. Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri, büyük nüfusları nedeniyle en yüksek toplam vaka sayısına sahiptir (13). LADA için de benzer coğrafi dağılım olduğu belirtilmiştir (14, 15). Düşük gelirli ülkeler ve genç yaş grubu başta olmak üzere tip 1 DM insidansında son on yılda genel bir artış olduğu görülmektedir (16). Çin’de tüm diyabet vakalarının % 1’inden azını, İngiltere’de yaklaşık %8.6’sını, Finlandiya’da ise %17’sini tip 1 DM’lilerin oluşturduğu tahmin edilmektedir (17).

Gelişen ilaç teknolojileri ve tedavilerin ulaşılabilirliğinin artması sonucu tip 1 DM hastalarının ortalama yaşam süresi yıllar içerisinde uzamıştır. Dünya genelinde tip 1 diyabetlilerin tahmini olarak %60’ı 40 yaşın üzerindedir (18).

2.2.3. Etiyoloji

Tip 1 DM genetiğinde kesin bir kalıtım modeli yoktur. HLA tanımlanmış genetik faktörler arasında en değerli olanıdır. Diyabet başlangıcı 30 yaşından önce olan hastaların % 90'ından fazlasında bazı HLA haplotiplerinin pozitif olduğu görülmüştür. HLA'nın hastaların birinci dereceden akrabaları arasında tip 1 diyabet gelişme riskini öngörmede % 50 katkı sunduğu tahmin edilmektedir. Ancak bu HLA haplotipleri toplum nüfusunun % 40'ında da pozitifdir. Bu nedenle HLA tip 1 diyabet için önemli ancak yetersiz bir belirteçtir (19-21).

Tip 1 DM başlangıcı ile viral enfeksiyonlar, maternal faktörler, inek sütüne erken maruziyet, kimyasal maddeler (streptozosin, alloksan vs.), sosyoekonomik ve psikososyal faktörlerin de ilişki olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (22-27).

2.2.4. Patofizyoloji

Tip 1 DM patofizyolojisinde ilk mekanizma adacık hücre antijenlerine karşı gelişen otoimmünitedir (28). Otoantijenin tanımlanması klinik olarak hastalık başlamadan uzun süre önce otoantikörlerin tespitine olanak vermiştir. Bu otoantikörlardan biri veya daha fazlası yeni tanı konmuş tip 1 diyabet hastalarının %95'inde pozitif olduğu bilinmektedir (29).

Anti-GAD'ın yeni tanı tip 1 DM hastalarında %70-80 arasında pozitif olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda pozitiflik erkeklere göre daha sıktır. Hastalığın başlangıç yaşı ile pozitifliği arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. Hastalık süresi 10 yıl olan hastaların neredeyse %50'si hala anti-GAD pozitifdir. (30). İnsülin otoantikoru (IAA, Insulin Auto Antibodies) yeni tanı almış ancak tedavi edilmemiş tip 1 diyabet hastalarının %50'sinde pozitif görülür. İnsülin otoantikörleri ilk ortaya çıkan antikörlardır ancak yıllar içerisinde pozitiflik azalır, ekzojen insülin kullanımı ile çapraz reaksiyon gelişebildiğinden tedavi sonrasında değerlendirilmesi uygun değildir (31). İnsülinoma antijeni (IA-2), çinko taşıyıcı 8 (ZnT8) tespit edilen diğer otoantijenlerdir (32).

Tip 1 diyabet hastalarının pankreasları üzerine yapılan çalışmalar bezin boyutlarında küçülme, hastalığın ilerleyen dönemlerinde de atrofi olduğunu göstermiştir. Pankreatik atrofisinin pankreasta büyümeyi uyaran insülin eksikliği sonucu geliştiği öngörülmektedir (33, 34). Tip 1 DM'li hastaların otopsileri, pankreasta insülinit varlığını ve T lenfosit, B lenfosit, makrofaj ve doğal katil hücrelerin bu süreçte rol oynadığını göstermiştir. Çalışmalar tip 1 diyabetin immünite aracılı bir hastalık olduğu ve immün hücrelerin beta hücre kaybında kilit bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (35).

Bazı tip 1 diyabet hastalarında mutlak insülin eksikliği vardır ancak beta hücreye karşı otoimmünite gösterilememiştir. Bu hastalarda epizodik diyabetik ketoasidoz (DKA) atakları olur. Bu diyabet tipinde HLA dışında bir genetik etiyoloji olduğu düşünülmektedir (36).

2.2.5. Klinik

Tip 1 DM genellikle hipergliseminin neden olduğu ozmotik diürez sonucu gelişen belirtilerle kendini gösterir. Dokuların glukoz kullanımının azalması ile glukozüri gelişir. Dokularda glukoneogenez için yağ asidi ve aminoasit yıkımı meydana gelir. Son dönemlerde insülin direnci zemininde tip 2 diyabete benzeyen hibrid diyabet formları da tanımlanmıştır (1). Poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme, halsizlik, yorgunluk, eller ve ayaklarda karıncalanma gibi belirtiler meydana gelebilir. Poliüri yetişkinlerde gece sık idrara çıkma şeklinde kliniğe yansıyabilir. Hastaların %25'i; DKA tablosu ile tanı alır (5).

Tip 1 DM'nin dört ana klinik evresi vardır. Bunlar preklinik diyabet, aşık diyabet, kısmi remisyon evresi (balayı dönemi), ve kronik insülin bağımlı evredir (37). Genellikle 30 yaş öncesinde başlar, ancak son zamanlarda daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen LADA formunun sıklığında da artış mevcuttur. Okul öncesi (6 yaş), puberte (13 yaş), ve geç adolesan (20 yaş) şeklinde 3 pik dönemi tanımlanmıştır (1). Tip 1 diyabetli kişilerde sıklıkla eşlik eden bir otoimmün hastalık görülebilir. Hashimoto tiroiditi, graves, çölyak, vitiligo, pernisiyöz anemi, otoimmün hepatit, addison ve myastenia gravis tip 1 DM'e eşlik eden otoimmün hastalıklar arasındadır (1).

Tablo 2.4. Tip 1 Diyabetin Evreleri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotipik karakteristikler	- Otoimmünite - Normoglisemi - Preseptomatik	- Otoimmünite - Disglisemi - Preseptomatik	- Yeni başlangıç - Hiperglisemi - Semptomatik
Tanı kriterleri	- Multipl otoantikörler - Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu olmaması	- Multipl otoantikörler - Disglisemi: bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı - Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl - HbA1c %5,7-6,4 ya da HbA1c'de %10 veya daha fazla artış	- Klinik semptomlar - Standart kriterlerle tanı almış diyabet

2.2.6. Tanı ve Laboratuvar

Tip 1 DM tanısı için DM tanı kriterleri (tablo 2.2-2.3) için verilen laboratuvar değerleri geçerlidir ancak tip 1 diyabet akut başlangıç gösterdiğinden tanı sırasında HbA1c'nin katkısı sınırlıdır (1). C-peptid, pankreas beta hücre fonksiyonunun bir ölçüsüdür. İnsülin ile beta hücrelerin ürettiği proinsülinin parçalanması sonucu oluşur. Endojen insüline göre plazma yarı ömrü daha uzundur bu nedenle beta hücre fonksiyonunu göstermede insülininden daha faydalıdır. Sağlıklı bireylerde açlık durumunda c-peptid plazma konsantrasyonu 0.3-0.6 nmol/L (0.90-1.81 ng/ml)'dir. Tokluk durumunda düzeyin 1-3 nmol/L (3.02-9.06 ng/ml)'ye yükselebileceği bildirilmiştir. Tanı anında c-peptid düzeyinin 0.2 nmol/L (0.60 ng/ml) 'den daha düşük olması tip 1 diyabet için anlamlıdır. C-peptid düzeyi, hastalık süresi ve tanı yaşı ile ilişkilidir. Klinik bulgularla birlikte yorumlanarak diyabetin sınıflandırılmasına yardımcı olur (38).

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Kan Glukoz Kontrolü ve Hedefler

Tip 1 DM hastalarında iyi glisemik kontrolün, mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Tip 1 diyabetli hastaların değerlendirildiği EDIC çalışmasında, yoğun insülin tedavisi verilen ve glisemik kontrolün daha iyi olduğu grupta daha düşük kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranları olduğu gösterilmiştir (3). Tip 1 diyabetli hastalarda HbA1c hedef değeri %7 olup, güvenli olduğu düşünülen hastalarda HbA1c %6,5 hedeflenebilir. Hipoglisemiyi algılamakta zorlanan veya kan glukoz yönetimini karmaşıklaştıran komorbiditeleri olan (örneğin kırılğan hasta, böbrek yetmezliği vb.) hastalar için bireyselleştirilmiş bir HbA1c hedefi belirlemek uygun olur. HbA1c ölçümleri her 3 ayda bir tekrarlanmalıdır (5).

Glukometre kullanarak hastaların yaptığı kan glukoz takibi, insülin tedavisinin düzenlenmesi için önemlidir. Kaydedilen ölçümler yemek içeriği, egzersiz veya hipoglisemik ya da hiperglisemik semptomların meydana geldiği an gibi ayrıntılarla desteklendiğinde daha faydalı bilgiler sağlanır (5). Ayrıca son yayınlanan diyabet kılavuzlarında sürekli glukoz izlemi (Continuous Glucose Monitoring, CGM) cihazları çoklu insülin enjeksiyon rejimi veya insülin pompası ile takip edilen tüm tip 1 diyabet hastalarında kanıt A ve kanıt B düzeyinde önerilmektedir (39). Tip 1 diyabetli hastalarda CGM kullanımının hedefte geçirilen zamanda (TIR) artış ve hipoglisemi riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).

Tip 1 diyabetli hastalarda insülin tedavisinin temel prensibi fizyolojik insülin metabolizmasını taklit etmektir. Bazal-bolus tedavisi, genellikle stabil bir bazal insülin seviyesi oluşturmak için günlük bir veya iki kez uzun etkili bir insülin analogu (glarjin, detemir veya degludek) ve genellikle üç veya daha fazla kez (her öğünden önce ve bazen ara öğünlerden önce) kullanılan hızlı etkili bir insülin analogunu içerir. Tip 1 diyabet tanısı konan hastalar için tipik olarak insülin tedavi başlangıç dozu 0.2-0.4 U/kg'dır. Toplam dozun yaklaşık yarısı bazal insülin olarak verilmelidir (5). İnsülin pompası (sürekli deri altı insülin infüzyonu, CSII) da tip 1 diyabetli hastalar için tercih edilebilen bir insülin uygulama yöntemidir. Bu cihazlar, hızlı etkili bir insülin rezervuarı içerir ve kolay yerleştirilebilen bir cilt altı girişim ile sürekli infüzyon sağlanır. Randomize kontrollü çalışmalarda CSII kullanan hastaların HbA1c değerinin çoklu insülin rejimine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (41). Bununla birlikte maliyet ve cihazlarla ilgili pompa arızası gibi durumlar bu cihazların kullanımında kısıtlılıklar oluşturur (42).

2.2.7.2. Hipoglisemi Yönetimi

Hipoglisemi kan şekerinin normal aralığın altına düşmesidir ve tip 1 diyabetin sık rastlanan bir komplikasyonudur. Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubu tarafından hipoglisemi; hafif derece (hastanın kendisinin yönetebildiği, kan glukoz seviyesi 56 mg/dl ile 70 mg/dl arasında), orta derece (kan glukoz seviyesi <56mg/dl ve hastanın semptomları belirgin) ve ciddi (hastanın glukoz eşliğinden bağımsız olarak tedavi için bir başkasına ihtiyaç duyması) olarak sınıflandırılmıştır (43). Hipogliseminin başlıca nedenleri; yüksek doz insülin uygulanması, yemek-egzersiz zamanlamasında hata, insülin klirensinde azalma (kronik böbrek hastalığı), insülin duyarlılığının artması (kilo kaybı, egzersiz artışı, menstruasyon), alkol ve ilaç alımıdır (5). Hipoglisemiye önlemek için, insülin kullanan tüm hastalara, hipoglisemik olayları tanımlarına, tedavi etmelerine ve önlemelerine yardımcı olacak şekilde eğitim verilmelidir. CGM'ler ve insülin pompa cihazlarının hipoglisemi sıklığında azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

2.2.7.3. Diyet ve Karbonhidrat Sayımı

Doğru beslenme kan glukoz kontrolünün temel bileşenidir. Beslenme programı hastanın yaşam tarzına, egzersiz programına, sosyokültürel durumuna göre bireyselleştirilmelidir (5). Tip 1 diyabet hastalarında karbonhidrat alımı, zamanı ve miktarı ile insülin enjeksiyon zamanı ve miktarı arasında uyum olmalıdır. Karbonhidrat sayımı, öğündeki karbonhidrat miktarı ve öğün öncesi kan glukoz düzeyine göre uygulanacak insülin doz ayarının yapılmasıdır. Karbonhidrat sayımı uygulayan hastalar öğündeki lipid ve protein

içeriğini arttırdıkları durumda geç dönemde gelişebilecek hiperglisemi açısından da uyarılmalıdır. Tip 1 diyabetli bireyler, alkol aldıklarında hipoglisemi riski artar. Alkol tüketimi durumunda ilave karbonhidrat alımı, insülin dozunun düşürülmesi ve daha sık kan glukoz ölçümü gibi önlemler alınmalıdır (45).

2.2.7.4. Egzersiz

Düzenli aerobik egzersiz, diyabet tedavisinin önemli bileşenlerinden biridir. Egzersizin, kan glukozu ve lipid metabolizmasını düzenlemeye, diyabet komplikasyonlarını azaltmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ancak egzersiz kaynaklı hipoglisemi veya hiperglisemiyi önlemek için dikkatli olunmalıdır (46).

2.2.8. Kronik Komplikasyonlar

2.2.8.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik retinopati; tip 1 diyabetli hastaların tanıdan 5 yıldan sonra %23'ünde gelişir. 10-15 yıl sonra bu prevalans neredeyse %60-80'e yükselir. Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arası erişkinlerde körlüğün en sık nedenidir. Gelişiminde diyabetin süresi, kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, sigara, alkol, dislipidemi, gebelik ve nefropati faktörleri etkilidir. Ayrıca bireyler arası farklılıklar genetik faktörlerin de diyabetik retinopati gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir (47). Tip 1 diyabetli hastalarda tanı anından 5 yıl sonrasında itibaren yıllık oftalmolojik tarama önerilir (48).

Diyabetik nöropati; diyabetli hastalarda periferik ve otonom sinir fonksiyon bozukluğunu sonucu gelişir. Diyabetik nöropati gelişme olasılığı hastalık süresi ile artar ve glisemik kontrol durumundan etkilenir. En sık eldiven çorap tarzı bilateral, simetrik, distal, duysal polinöropati olarak ortaya çıkar. Prevalansı tip 1 diyabette yaşam boyu yaklaşık %35'tir. Klinikte ağrı, uyuşma, hiperestezi, parestezi görülür. Bu nedenle tüm hastaların ayrıntılı ve düzenli nörolojik muayenesi diyabetik nöropatinin tespitinde önemlidir. Diyabetik otonom nöropati; düşme ve senkoplara yol açabilen postural hipotansiyon, gastrointestinal disfonksiyon (gastroparezi, kabızlık, ishal), idrar retansiyonu, erektil disfonksiyon şeklinde kliniğe yansiyabilir. Tüm diyabetik nöropatilerde temel yaklaşım iyi glisemik kontroldür.

Diyabetik nefropati; kronik böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir. Diyabetin erken döneminde iyi glisemik kontrol ve hipertansiyon yönetimi diyabetik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesi için en önemli risk faktörüdür. Diyabetik böbrek hastalığı

için değiştirilemez risk faktörleri ise yaş, cinsiyet ve etnik kökendir. Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra diyabetik nefropati için yıllık tarama önerilir (49).

2.2.8.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar KAH, PAH ve SVO'yu içerir. Bu hastalıklar aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetin en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Mevcut tedavilerdeki ilerlemelere rağmen tip 1 diyabetli hastaların sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay gelişimi riskinin on kat fazla olduğu gözlemlenmiştir (5).

KAH gelişimine yaşam tarzı, çevresel faktörler, genetik faktörler katkıda bulunmaktadır. Hiperglisemi, perikardı uyaran sinirlerde hasara neden olarak ritim bozuklukları ve kalbin pompa işlevinde bozulmaya sebep olur. Ayrıca hiperglisemi, serbest oksijen radikallerinde artışa neden olarak endotelde hasara ve lokal tromboza neden olur. Endoteldeki bu değişikliklerin tip 1 diyabetli genç hastalarda tespit edilemediği yaşlanma ile bulguların ortaya çıktığı gösterilmiştir (50).

PAH; aort, intrakranial ve koroner arterler dışındaki arterlerin tutulumunu tanımlar. Diyabetik kişilerde PAH riskinde artış belirlenmiştir. Periferik nöropatinin de PAH gelişiminde önemli olduğu üzerine kanıtlar mevcuttur (51). PAH'ta sıklıkla alt ekstremitte arterleri tutulur ve arteriyel hastalık değerlendirmesi için ayak bileği-brakial basınç indeksi (ABİ) kullanımı önerilmektedir. ABİ <0.90 olması periferik arteriyel hastalık düşündürür.

SVO ateroskleroz zemininde inflamasyon ve endotel disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Özellikle iskemik SVO alt tipi için tip 2 diyabet önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. (52). Laing ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tip 1 diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar nedeniyle mortalitede risk artışı gösterilmiştir (53).

2.3. TİP 1 DİYABET VE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 1 diyabetli hastalarda sağlıklı topluma göre kardiyovasküler nedenler başta olmak üzere tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tip 1 diyabetli hastalarda önlenabilir kardiyometabolik risk faktörleri hipertansiyon, dislipidemi, albüminüri, obezite, insülin direnci, sedanter yaşam, sigara kullanımı ve alkol tüketimidir. Önlenemez risk faktörleri arasında diyabet başlangıç yaşı, cinsiyet ve genetik riskler sayılabilir. Güncel kılavuzlar tip 1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte kardiyometabolik risk faktörleri için de düzenli aralıklarla tarama yapılmasını önermektedir (54).

Dislipidemi ve hipertansiyon kontrolü için ilk öneri yaşam tarzı değişikliğidir. Akdeniz tipi diyet, hipertansiyon önleyici diyet (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH), trans ve doymuş yağ kullanımının azaltılması, omega-3 yağ asitlerinden, bitkisel stanol/ sterollerden ve liften zengin beslenme yüksek kanıt düzeyinde önerilmektedir. Egzersiz aralıkları 2 günü aşmayacak şekilde haftada en az 3 gün, 150 dakika veya üzeri orta-yüksek yoğunluklu aerobik aktivite şeklinde önerilir (55).

ADA 2024 kılavuzuna göre, <40 yaş ve/veya tip 1 diyabetli yetişkinlerde en az 5 yılda bir lipid profili değerlendirmesi önerilmiştir (56). Tip 1 diyabetli hastalarda ASKVH olan yetişkinler için hedef LDL kolesterol değeri <70 mg/dl, ASKVH olmayan yetişkinler için hedef LDL kolesterol değeri <100 mg/dl'dir (57). Hiperlipidemi ve/veya ASKVH için diğer risk faktörlerinin de varlığında statin tedavisi verilmelidir. LDL kolesterol düzeyi maksimum tolere edilen statin dozu ile hedefte değilse, ilave LDL düşürücü tedavi seçenekleri (örneğin, ezetimib veya proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 inhibitörü) eklenmesi düşünülmelidir. ADA 2024 kılavuzuna göre tip 1 diyabetli hastalarda kan basıncı $\geq 130/80$ mmHg ise tedavi düşünülmelidir. Yaşam tarzı değişikliği ile kan basıncı hedeflerine ulaşılamaması durumunda farmakolojik tedavi gündeme gelir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) özellikle >30 mg/gün albüminürisi olan hastalarda önerilen ilk basamak tedavidir (58). Çalışmalar tip 1 diyabetli hastalarda bu risk faktörlerinin tedavisinde antihipertansif ve lipid düşürücü ilaçların kullanım oranının düşük olduğunu göstermektedir (59).

Tip 1 diyabetli hastaların tahmini yaşam boyu kronik böbrek hastalığı gelişimi riski %50'dir. "Mikroalbuminüri" olarak da adlandırılan ve 30-300 mg/24 saat albümin atılım hızına (AER) göre tanımlanan orta derecede yüksek albüminürinin varlığı, böbrek hastalığının sonraki aşamalarına ilerlemesini ve kardiyovasküler olay gelişme riskini öngörmektedir. 24 saat idrar proteini ve spot idrar protein/kreatin oranı da idrarda mikroalbumin ve mikroalbumin/kreatinin oranı gibi kardiyovasküler olay gelişimi ve böbrek hasarının ilerleme riski ile ilişkili bulunmuştur (60). İdrar protein/kreatinin oranına göre <150 mg/g hafif, 150-500 mg/g orta ve >500 mg/g şiddetli proteinüriyi gösterir (61). Tip 1 diyabetli hastalara tanıdan 5 yıl sonra yıllık albüminüri değerlendirilmesi önerilmektedir. Eşlik eden hipertansiyonu olan diyabetik hastada 30-300 mg/gün albüminüri varlığında kanıt B düzeyinde, >300 mg/gün albüminüri veya GFR<60 ml/dk olması durumunda kanıt A düzeyinde ACE inhibitörü veya ARB tedavisi önerilir (62).

Santral adipozite yoğun insülin tedavisinin de etkisiyle tip 1 diyabetli kişilerde giderek daha fazla görülen önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Yeni tanı tip 1

diyabetli hastaları içeren bir kohortta obezite insidansı %37 olarak bildirilmiştir. Tip 1 diyabetli hastalarda artan kilo ve obezite prevalansının yoğun insülin rejimleri, hipoglisemi korkusu ile artan karbonhidrat tüketimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (63). Obezite yüksek LDL kolesterol, trigliserid ve düşük HDL kolesterol düzeylerine neden olarak kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunur. Obezite nedeniyle aşırı karbonhidrat kısıtlaması, insülin uygulama ihmali gibi sorunlar da glisemik kontrolde kötüleşme ve mikrovasküler komplikasyon gelişiminde artışa neden olmaktadır (64) .

Sigara kullanımı önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Sigara kullanımının koroner arter kalsifikasyonu, endotel disfonksiyonu, dislipidemi ve kötü glisemik kontrole neden olduğu tespit edilmiştir (65). Alkol tüketiminin de kötü glisemik kontrol, abdominal yağlanma, dislipidemi neden olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda tip 1 diyabetli gençler arasında yapılan bir çalışmada alkol tüketimi %10, sigara kullanımı %10, hem alkol tüketimi hem sigara kullanımı %6 olarak gösterilmiştir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi otomasyon sisteminden Ağustos 2022-Mart 2023 tarihleri arasında dahiliye polikliniklerine bilinen tip 1 diyabeti olup rutin kontrol için başvuran 328 hastanın yazılı dosyaları ve dijital kayıtları incelendi.

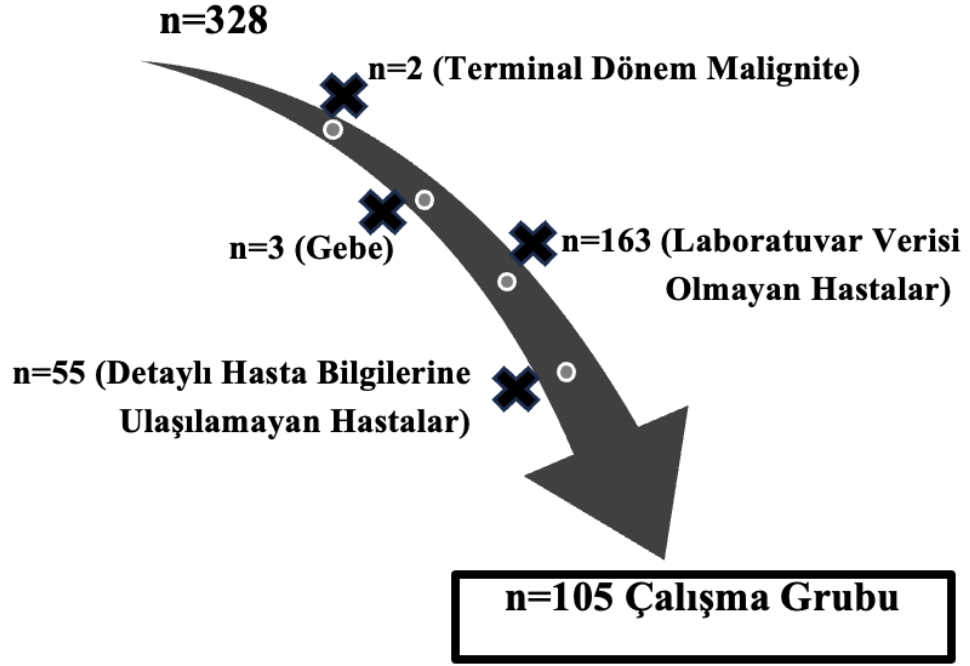
Bu çalışmaya alınma kriterleri;

- Tip 1 diyabet tanısı olması
- Ağustos 2022-Mart 2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi dahiliye polikliniklerine başvurmak

Bu çalışmaya alınmama kriterleri;

- Terminal dönem kanser
- <18 yaş
- Gebelik

328 hasta içerisinde 2 hasta terminal dönem kanser, 3 hasta gebelik ve 163 hasta hasta laboratuvar verileri olmaması nedeniyle çıkarıldı. Kalan 160 hasta iletişim bilgileri üzerinden aranarak belirlenen hasta veri formundaki detaylar açısından sorgulandı ve 55 hastanın detaylı hasta özelliklerine ulaşılamaması nedeni çalışmadan çıkarıldı. 105 hastanın demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, gelir durumu), komorbid durumları, hastalık süresi, sigara veya alkol alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları, kullanmakta oldukları tedavi özellikleri ve dosyasındaki mevcut laboratuvar verileri (glukoz, HbA1c, üre, kreatinin, AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz), total kolesterol, HDL, kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, HGB (Hemoglobin), MCV (Mean Corpuscular Volum), WBC (White Blood Cell), nötrofil, lenfosit, Platelet, TSH (Tiroid Stimulan Hormon), vitamin B12, vitamin D, folat, ferritin, spot idrar protein/kreatinin, c-peptid, otoantikorlar), antropometrik (boy, kilo, bel çevresi) ve vital ölçümleri (kan basıncı, nabız, saturasyon) kayıt edildi. Çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (tarih:29/03/2023, karar no: 2023/0221).



Şekil 3.1. Hasta Akış Şeması

3.2. İSTATİSTİK

Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi Shapiro-Wilk Testi ve histogram grafileri kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile normal dağılıma uymayan veriler ise median (1.-3.çeyrek değerleri) ile tanımlanmıştır. Normal dağılan sürekli değişkenlerin ikili grup karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T-testi, kullanılırken, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin ikili grup karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin tanımlanması sayı (n) ve yüzde (n%) değerleri kullanılmıştır. Bu kategorik verilerin karşılaştırılmasında da ki-kare testi (Pearson veya Fisher's exact testi; hangisi uygun ise) kullanılmıştır.

Tüm istatistik analizler SPSS 25.0 sürümü ile değerlendirilmiş olup $p < 0.005$ istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

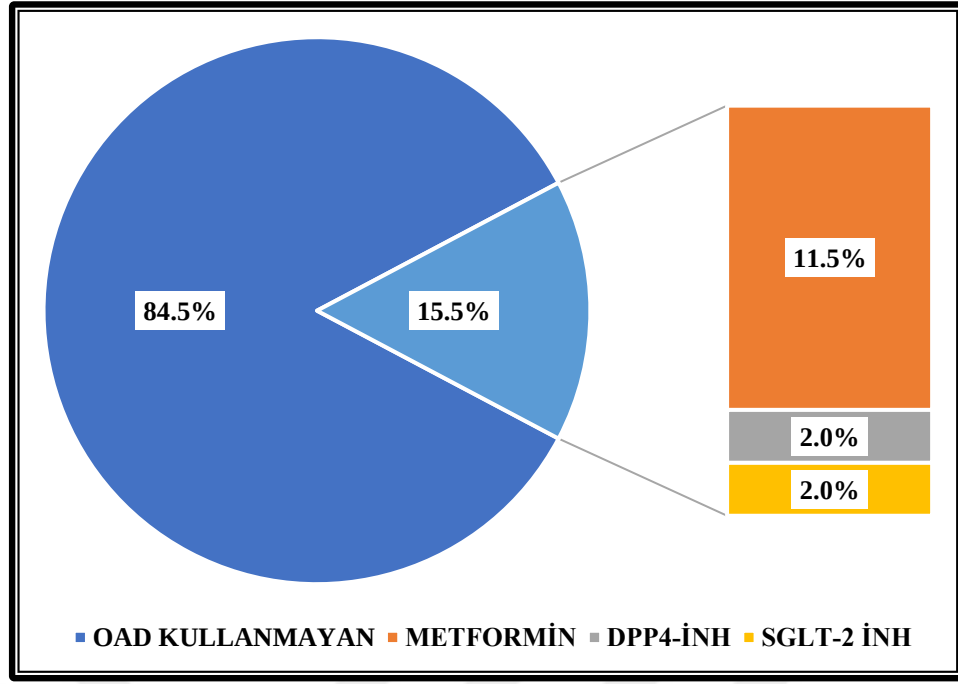
Çalışmaya %50,4'ü (n=53) erkek olmak üzere toplam 105 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaları ortalama yaşı 37 yıl olup çeyrekler arası 25 ile 45 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların %49'u (n=51) evliydi, 40 hasta (%38,1) sigara kullanmakta ve 31 hasta (%29,5) alkol tüketmekteydi. Hastaların haftalık orta-yüksek yoğunlukta egzersiz süresi ortalama 60 dakika (dk) olarak saptandı. Ortalama boy $168\pm 8,9$ santimetre (cm), bel çevresi 84 ± 11 cm ve vücut ağırlığı $71\pm 13,2$ kilogramdı (kg), ortalama vücut kütle indeksi $25\pm 4,2$ kilogram /metrekare (kg/m^2) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama sistolik kan basıncı 124 ± 15 milimetre/cıva (mm/Hg) , diyastolik kan basıncı 79 ± 10 mm/Hg olarak ölçülmüştü. Ortalama diyabet süresi 15 yıl olarak saptanmış olup çeyrekler arası 8,5 ile 23 arasında değişmekteydi. Hastalar diyabet alt tipi belirtilmeksizin sorgulandığında 55'inin (%52,4) ailesinde diyabet öyküsü bulunmaktaydı. Tip 1 diyabet için kullanılan insülin tedavi rejiminin yanında 16 (%15,5) hasta oral antidiyabetik tedavi (OAD), 29 (%27,6) hasta statin tedavisi ve 34 (%32,4) hasta antihipertansif tedavi almaktaydı (Tablo 4.1).

OAD kullanan hastaların 14'ü (%11,5) metformin, 2'si (%2) sodyum glukoz kotransport-2 inhibitörü (SGLT-2, Sodium-Glucose Cotransporter) ve 2'si (%2) dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü (DPP-4, Dipeptidyl Peptidase-4) kullanmaktaydı (Şekil 4.1).

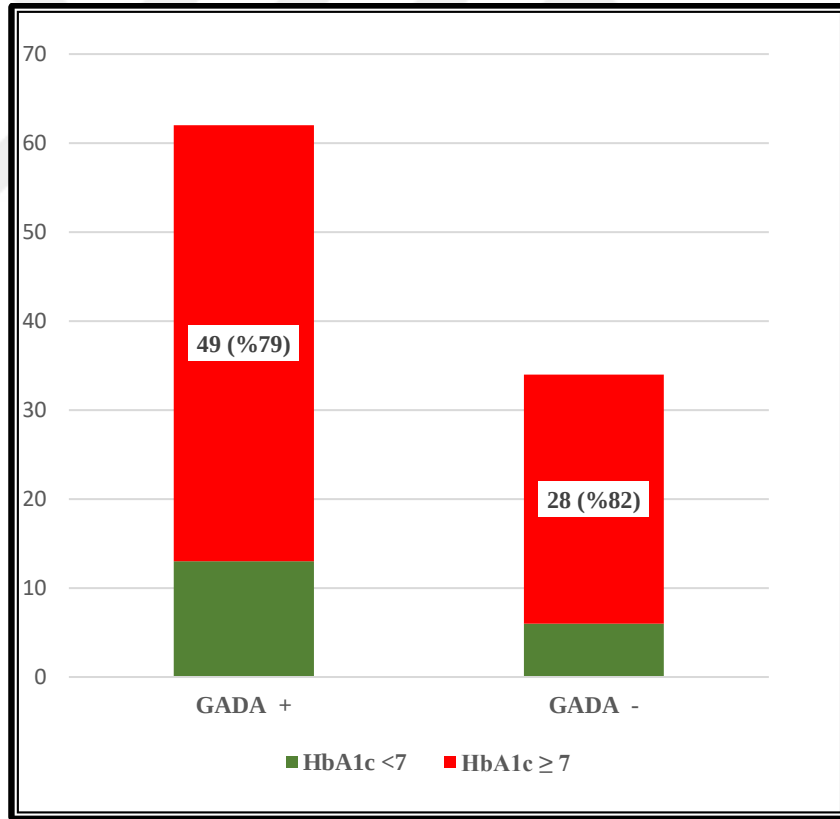
Anti-GAD ve ICA titreleri hastalarımızın %8,6'sında istenmemişti. Tetkik istenen hastaların 62'sinde (%59) anti-GAD, 15'inde (%14,3) ICA pozitif olarak görüldü. IAA ise hastaların %39'unda istenmemişti. IAA istenen hastaların 17'sinde (%16,2) sonuç pozitif olarak görüldü. Antikor pozitifliği ile glisemik kontrol arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ICA antikor titresini pozitif olan hastaların daha azının hedeflenen HbA1c değerlerinde olduğu görüldü ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,46$) (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4).

Tablo 4.1. Hastaların Temel Klinik Özellikleri

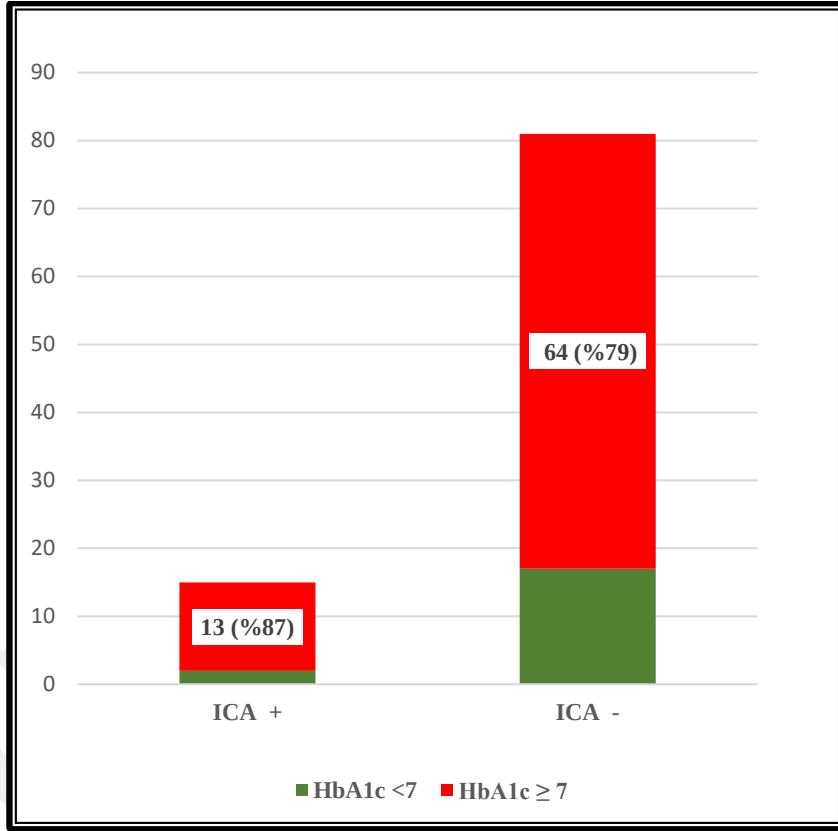
Değişkenler	Tüm Hastalar (n=105)
	Ortalama±standart sapma, median (25.-75.%) veya n(%)
Yaş (yıl)	37(25-45)
Cinsiyet (% erkek)	53(50)
Diyabet Hastalık Süresi (yıl)	15(8,5-23)
Vücut Ağırlığı (kg)	71±13,2
Boy (cm)	168±8,9
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	25±4,2
Bel Çevresi (cm)	84±11
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	124±15
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	79±10
Medeni Durum (%evli)	51(49)
Sigara Kullanımı	40(38,1)
Alkol Tüketimi	31(29,5)
Egzersiz Süresi (dakika/hafta)	60(0-225)
Oral Antidiyabetik Tedavi	16(15,4)
Statin Tedavisi	29(27,6)
Antihipertansif Tedavi	34(32,4)
Ailede Diyabet Öyküsü*	55(52,4)
Glukoz (mg/dl)	180(123-236)
Hba1c (%)	8,4±1,63
Üre (mg/dl)	28(22-32)
Kreatinin (mg/dl)	0,76(0,67-0,88)
Total Kolesterol (mg/dl)	187(161-214)
Trigliserid (mg/dl)	96(72-144)
HDL Kolesterol (mg/dl)	57(48-69)
LDL Kolesterol (mg/dl)	108(84-132)
GADA +	62(59)
ICA +	15(14,3)
IAA +	17(16,2)
* Diyabet alt tipi belirtilmeksizin sorgulanmıştır. LDL, Low Density Lipoprotein; HDL, High Density Lipoprotein; GAD, Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies; IAA, Insulin Auto Antibodies; ICA, Islet Cell Antibodies	



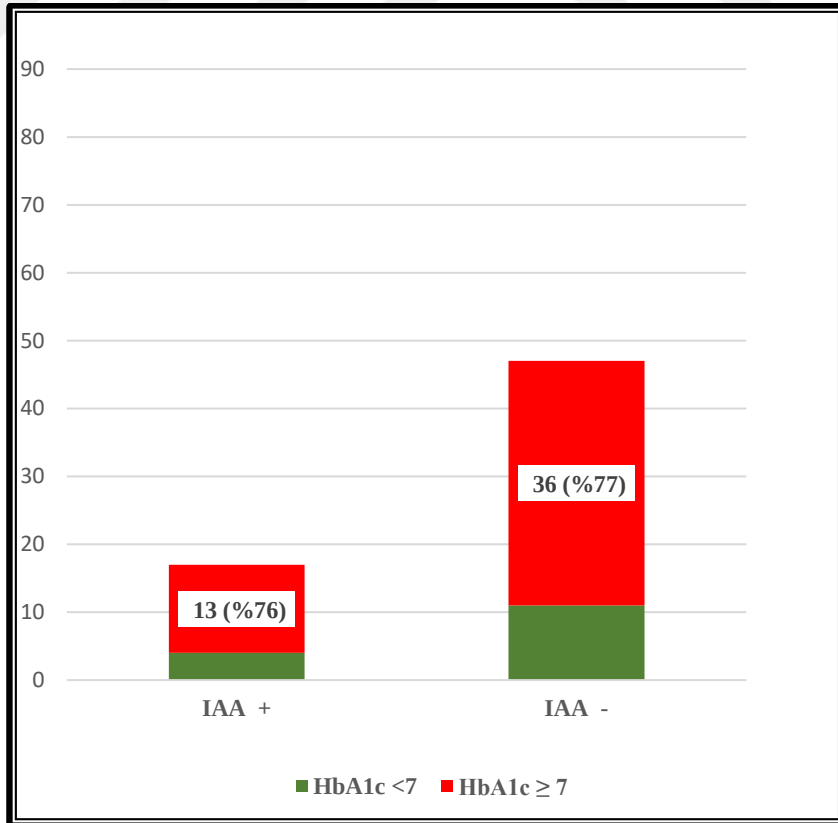
Şekil 4.1. OAD Kullanan Hastaların Dağılımı



Şekil 4.2. Otoantikor Pozitifliği ile Glisemik Kontrol Arasındaki İlişki (GADA)



Şekil 4.3. Otoantikor Pozitifliği ile Glisemik Kontrol Arasındaki İlişki (ICA)



Şekil 4.4. Otoantikor Pozitifliği ile Glisemik Kontrol Arasındaki İlişki (IAA)

Hastaların komorbid durumları ve tip 1 diyabet ilişkili komplikasyonları değerlendirildiğinde, 18 (%17,1) hastada hipertansiyon, 29 (%27,6) hastada dislipidemi ve 23 (%21,9) hastada hipotiroidi bulunmaktaydı. Kırk hastanın batin görüntülemesine ulaşılabilirdi ve 10 (%9,5) hastanın görüntüleme ile tespit edilmiş hepatosteatozu mevcuttu. 4 hastada KAH ve bu hastaların birinde eşlik eden SVO ve PAH olmak üzere yalnızca 4 (%3,8) hastada makrovasküler komplikasyon gelişimi kaydedilmişti. On sekiz (%17,1) hastada retinopati ve 12 (%11,4) hastada nefropati olmak üzere toplam 28 (%26,6) hastada mikrovasküler komplikasyon gelişimi kaydedilmiştir. Nöropati hakkında verimiz bulunmamaktadır. (Tablo 4.2).

Hepatosteatozu olan hastaların glisemik kontrollerine bakıldığında hiçbir hastanın HbA1c değeri hedeflenen düzeyde (< %7) değildi. Hepatosteatozu olan 10 hastanın 5'inin (%4,75) HbA1c'sinin %7-9 arasında, diğer 5 hastanın ise %9'un üzerinde olduğu görüldü. Ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,27).

Tablo 4.2. Hastaların Komplikasyon ve Komorbidite Sıklığı

Makrovasküler-Mikrovasküler Komplikasyonlar ve Komorbiditeler	Tüm Hastalar (n=105) n(%)
Makrovasküler Komplikasyon	4(3,8)
Koroner Arter Hastalığı	4(3,8)
Serebrovasküler Hastalık	1(1)
Periferik Arter Hastalığı	1(1)
Mikrovasküler Komplikasyon	28(26,6)
Retinopati*	18(17,1)
Nefropati**	12(11,4)
Nöropati	-
Hepatosteatoz	10(9,5)
Hipertansiyon	18(17,1)
Dislipidemi	29(27,6)
Hipotiroidi	23(21,9)

*Diyabetik retinopati hasta dosyasına kaydedilmiş göz dibi muayenesi ile tespit edilmiş nonproliferatif diyabetik retinopati, proliferatif diyabetik retinopati veya makula ödemi saptanması olarak kabul edilmiştir.

**Diyabetik nefropati hastanemiz polikliniklerinde sıklıkla spot idrarda protein/kreatinin oranı ile değerlendirildiğinden, spot idrarda 2 kez >150 mg/g proteinüri saptanması veya son 3 ayda glomeruler filtrasyon hızının <60 ml/dk olması olarak kabul edilmiştir.

Makrovasküler komplikasyonları olan hasta sayısı sadece 4 olduğundan, makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilebilecek faktörleri değerlendirmek mümkün olmadı. Cinsiyet ve yaş ile mikrovasküler komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,068$, $p=0,13$). Ancak, mikrovasküler komplikasyon gelişen hastalarda diyabet süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulundu ($p=0,044$). Mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda evli hasta oranı daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,017$). Biyokimyasal tetkikler incelendiğinde mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde HbA1c değeri ($p=0,046$) ve üre değeri ($p=0,008$) daha yüksek bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Temel Klinik Özellikler ile Mikrovasküler Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

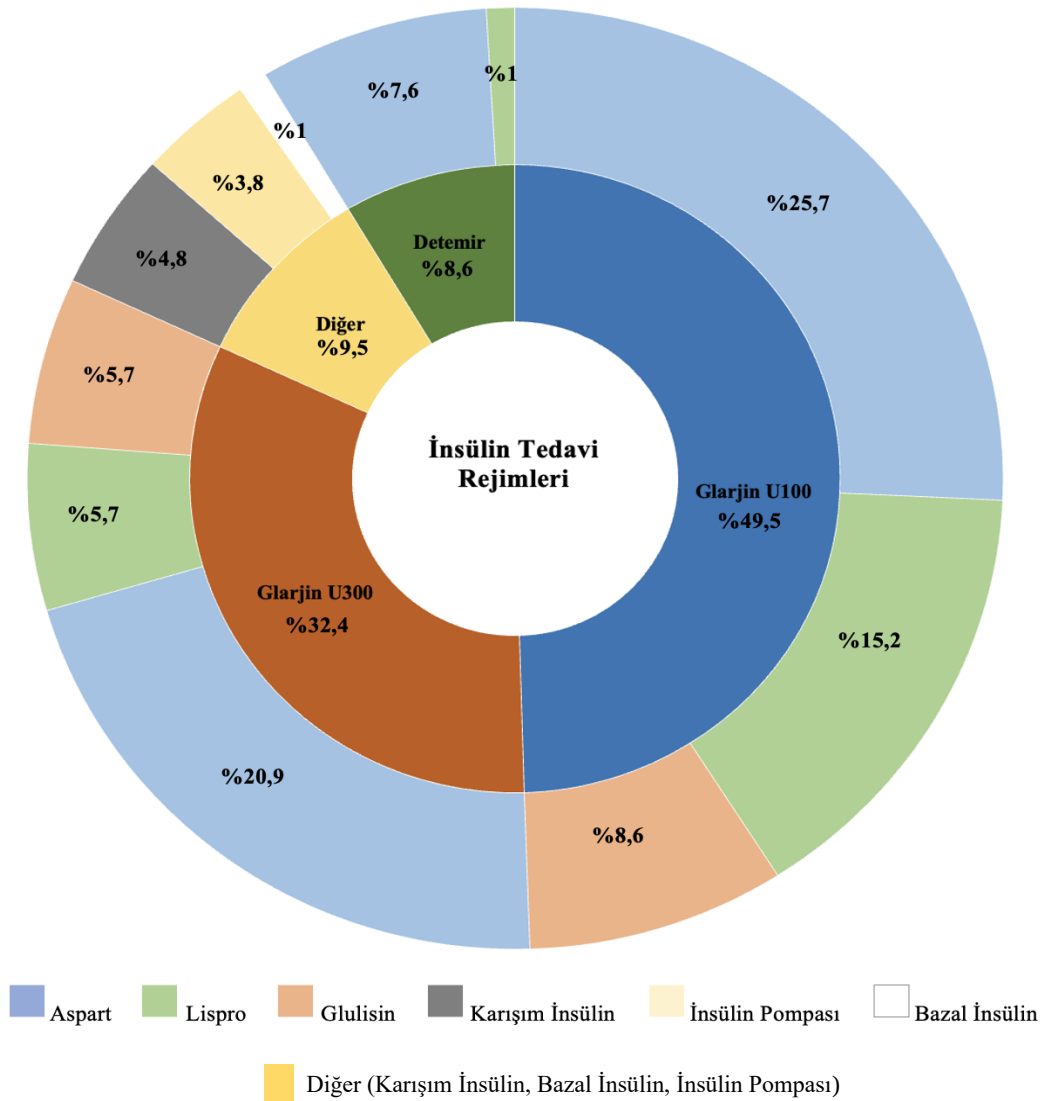
Değişkenler	Mikrovasküler Komplikasyon Gelişmiş (n=28)	Mikrovasküler Komplikasyon Gelişmemiş (n=77)	p
	Ortalama±standart sapma, median (25.-75.%) veya n(%)		
Yaş (yıl)	40(29-51)	37(24-45)	0,13
Cinsiyet (%erkek)	10(35,7)	43(55,8)	0,068 [†]
Diyabet Hastalık Süresi (yıl)	17(13-25)	15(8-22)	0,044
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	25±4,7	25±4	0,68 [•]
Bel Çevresi (cm)	85±11	84±12	0,78 [•]
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	125±20	124±13	0,86 [•]
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	78±13	79±9	0,75 [•]
Medeni Durum (Evli)	19(67,9)	32(41,6)	0,017[†]
Sigara Kullanımı (Evet)	10(35,7)	30(39)	0,60 [†]
Alkol Tüketimi (Evet)	5(17,9)	26(33,8)	0,13 [†]
Egzersiz Süresi (dakika/hafta)	120(0-210)	60(0-240)	0,78
Ailede Diyabet Öyküsü*	18(64,3)	37(48,1)	0,14 [†]
Glukoz (mg/dl)	191(120-262)	175(124-256)	0,70
Hba1c (%)	8,9±1,74	8,2±1,55	0,046[•]
Üre (mg/dl)	30(25-37)	26(21-30)	0,008
Kreatinin (mg/dl)	0,76(0,65-0,87)	0,76(0,67-0,88)	0,92
Total Kolesterol (mg/dl)	191(169-237)	186(159-213)	0,84
Trigliserid (mg/dl)	109(71-138)	92(72-145)	0,73
HDL Kolesterol (mg/dl)	60(48-70)	57(49-69)	0,89
LDL Kolesterol (mg/dl)	113(83-137)	104(84-127)	0,42
GADA +	16(57,1)	46(59,7)	0,94 [†]
ICA +	3(10,7)	12(15,6)	0,41 ^{††}
IAA +	3(4,5)	14(29,8)	0,26 ^{††}

Bu tablodaki analizlerde Mann-Whitney U testine ek olarak kullanılan testler üst simge olarak belirtilmiştir. [•]Bağımsız örneklem-T testi, [†]Ki-kare; pearson Ki-Kare testi, ^{††}Ki-kare; Fisher's Exact Test. P değeri iki alt grup karşılaştırmalarına ait olup, <0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

* Diyabet alt tipi belirtilmeksizin sorgulanmıştır.

LDL, Low Density Lipoprotein; HDL, High Density Lipoprotein; GAD, Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies; IAA, Insulin Auto Antibodies; ICA, Islet Cell Antibodies

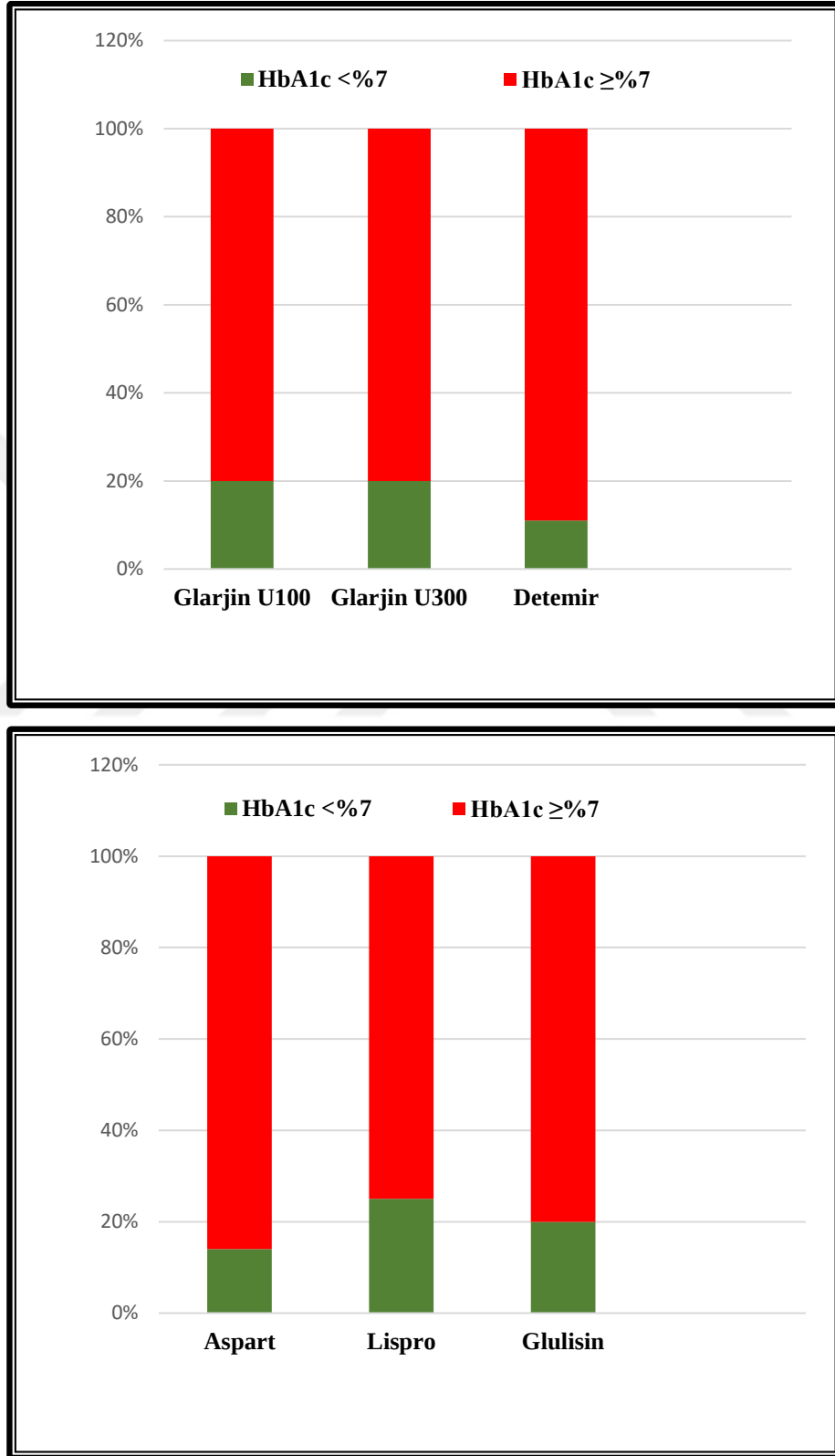
Hastaların tedavi rejimleri incelendiğinde 95 (%90,5) hasta bazal-bolus insülin tedavisi almaktaydı, 4 (%3,8) hasta insülin pompası kullanmaktaydı. Beş (%4,8) hasta karışım insülin kullanmaktaydı ve 1 (%1) hasta yalnızca bazal insülin kullanmaktaydı. Bazal insülin olarak en fazla kullanılan insülin glarjin U100 (%49,5) ardından glarjin U300'dü (%32,4). Detemir insülin (%8,6) en az kullanılan bazal insülini. Kısa etkili olarak kullanılan insülinler sıklık sırasına göre aspart (%54,2), lispro (21,9) ve glulisin (%14,3) şeklinde sıralanmaktaydı. Hastaların %90,5'i bazal bolus insülin tedavisi almakta olduğundan farklı tedavi rejimleri (insülin pompası, karışım insülin vs.) ile glisemik kontrol arasında ilişki varlığı açısından değerlendirme yapılamamıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hastaların İnsülin Tedavi Rejimlerinin Dağılımı

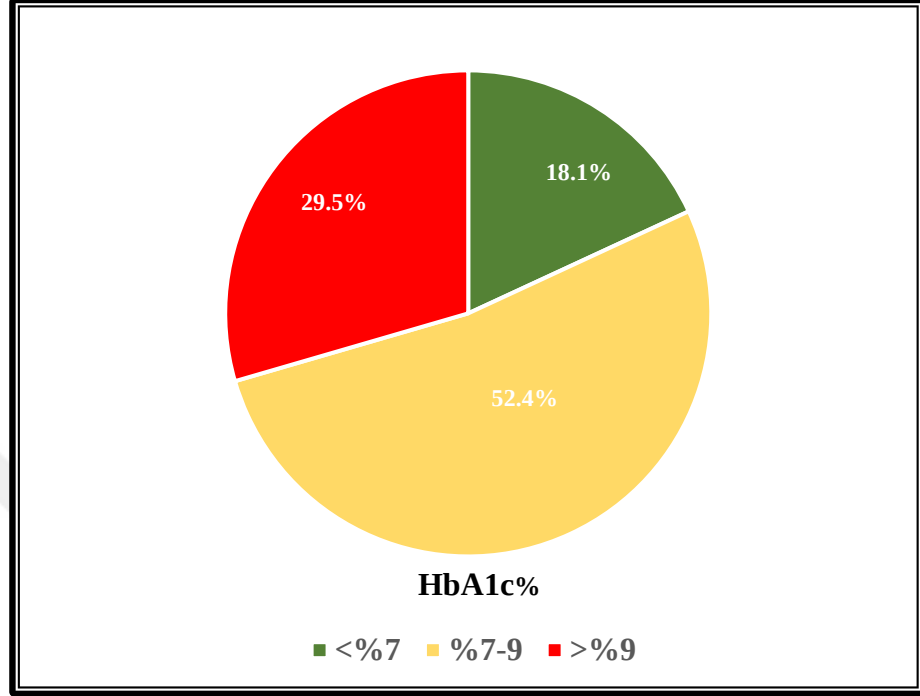
İnsülin pompası kullanan 4 hastanın hepsinde HbA1c değeri % 7-9 arasındaydı. Ancak hasta sayısının yetersizliği nedeniyle insülin pompası kullanımı ile glisemik kontrol arasında istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Hedeflenen HbA1c'ye ulaşma oranı glarjin U100 ve glarjin U300 kullanan hastalar için %20 ve detemir kullanan hastalar için ise %11

şeklindeydi. Kısa etkili insülin çeşitlerinden aspart kullananların %14'ünün, lispro kullananların %25'inin ve glulisin kullananların %20'sinin hedeflenen HbA1c değerlerine ulaştığı görüldü. Bu oranların istatistiksel olarak anlamı saptanmadı (p=0,39, p=0,26) (Şekil 4.6).



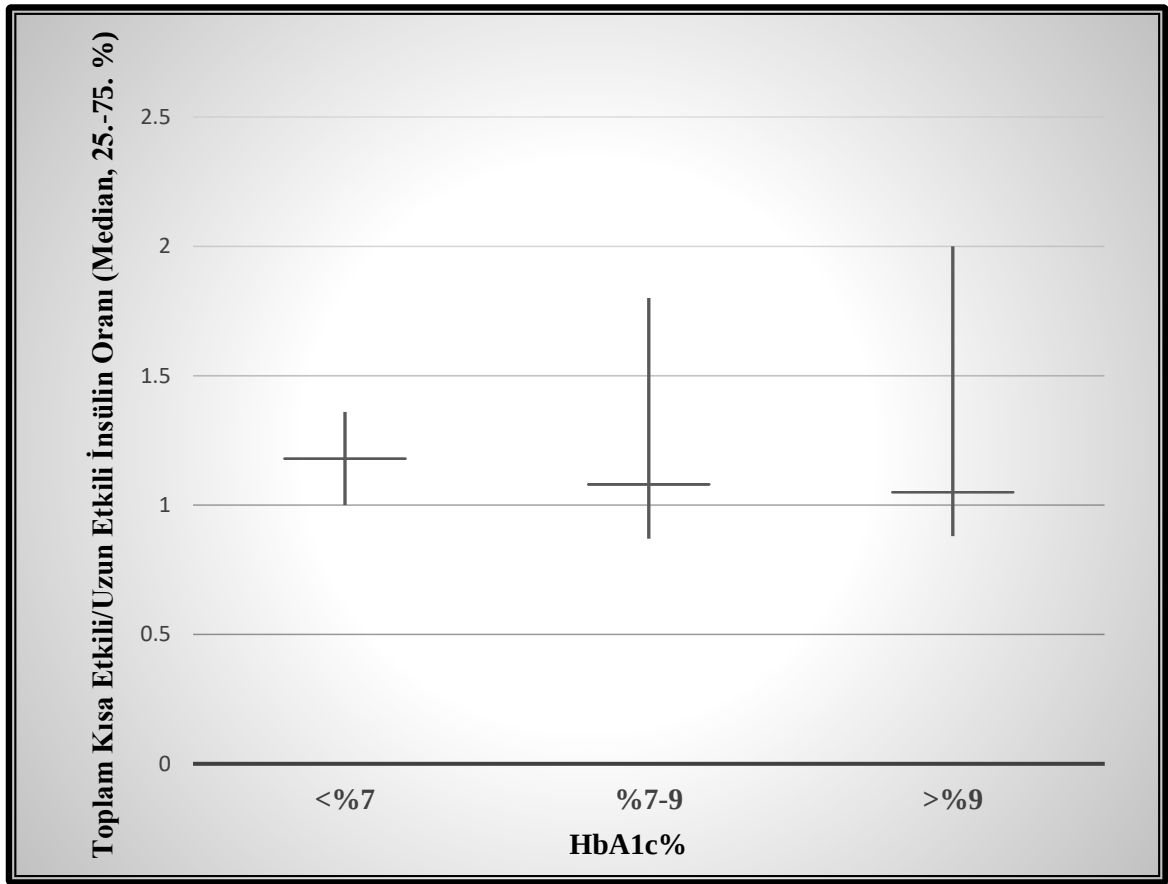
Şekil 4.6. İnsülin Tipleri ile Glisemik Kontrol Arasındaki İlişki

Hastalar HbA1c seviyelerine dayalı glisemik kontrol açısından değerlendirildiğinde hastaların 19'unun (%18,1) HbA1c'si <%7, 55'inin (%52,4) HbA1c'si %7-9 arasında ve 31'inin (%29,5) HbA1c'si >%9 olarak saptandı (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Hastaların Glisemik Kontrole Göre Dağılımı

Bazal-bolus tedavi rejimi kullanmakta olan 95 hastanın çoğu günde tek doz bazal insülin uygulamaktaydı (n=83, %87,4) ve ortalama günlük bazal insülin dozu 24 (18-30) üniteydi. Bolus insülin ise genellikle günde 3 kez öğünlerden önce kullanılmaktaydı (n=80, %84,2) ortalama günlük kısa etkili insülin dozu 30 (20-39) üniteydi. Hastaların günlük toplam kısa etkili insülin dozu /uzun etkili insülin dozu oranı ortalaması $1,3 \pm 0,6$ olarak bulundu. Glisemik kontrol grupları ile günlük toplam kısa etkili insülin dozu /uzun etkili insülin dozu oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,91$) (Şekil 4.8).



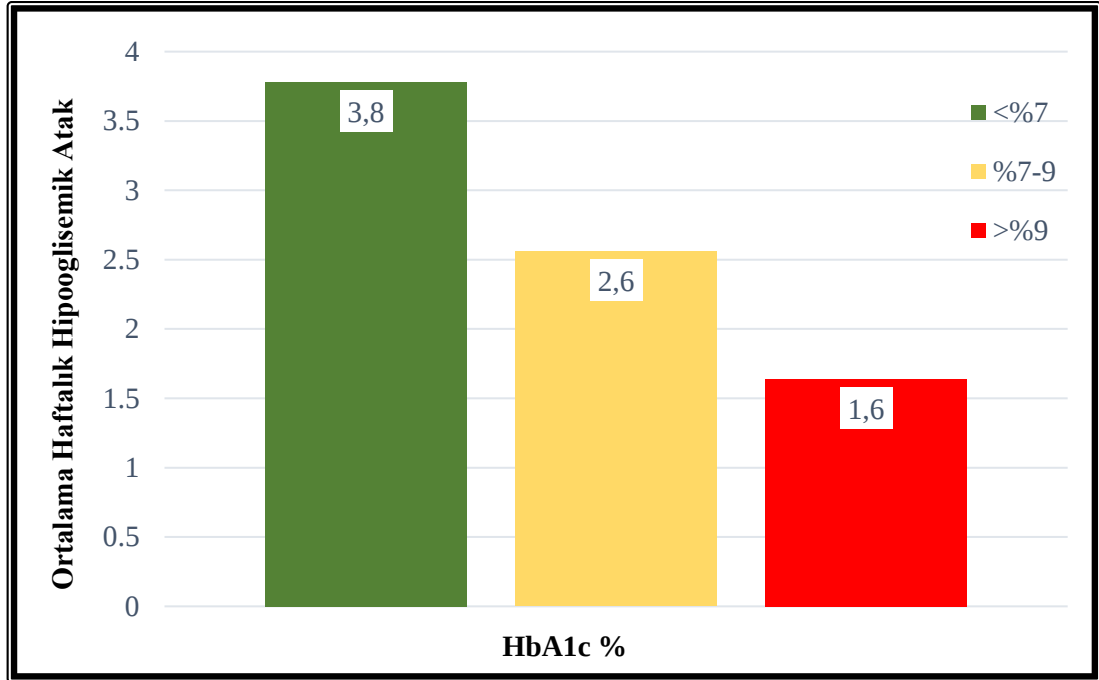
Şekil 4.8. Kısa Etkili / Uzun Etkili İnsülin Oranının HbA1c ile İlişkisi

Tüm hastalar diyabet yönetimi için egzersiz, diyetisyen başvurusu, karbonhidrat sayımı becerisi ve evde glukoz takibi açısından sorgulanmıştı. 44 (%41,9) hasta haftada en az 3 gün, toplam 150 dakika veya üzeri orta-yüksek yoğunluklu aerobik aktivite yapmaktaydı. Egzersiz yapan hastalar ile egzersiz yapmayan hastalar arasında HbA1c düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,43$). Hastaların 70'i (%66,7) diyetisyen takibindeydi ve 49 (%46,7) hasta karbonhidrat sayımı becerisine sahipti. Diyet ve karbonhidrat sayımının HbA1c üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p=0,22$, $p=0,51$). Yetmiş hasta (%66,7) evde düzenli olarak günde en az 3 kez parmak ucu kan şekeri ölçümü yapmaktaydı ve bu hastaların ölçüm yapmayan hastalara göre HbA1c'leri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Diyabet Eğitimi ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile HbA1c İlişkisi

	HbA1c% (Ortalama±standart sapma)		p
	Evet	Hayır	
Aerobik Egzersiz*	8,3±1,4	8,5±1,8	0,43
Karbonhidrat Sayımı	8,2±1,8	8,6±1,5	0,22
Diyetisyen Takibi	8,5±1,7	8,3±1,6	0,51
Evde Glukoz Takibi**	8±1,5	9,3±1,5	<0,001
Bu tablodaki analizlerde Bağımsız örneklem-T testi kullanılmıştır, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.			
*Haftada en az 3 gün günde toplam 150 dakika ve üzeri orta-yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz yapılması durumu olarak kabul edilmiştir			
**Günde en az 3 kez parmak ucu kan şekeri ölçüm yapılması durumu olarak kabul edilmiştir.			

Glisemik kontrol durumu ile (3 kategori) haftalık ortalama hipoglisemik atak sayısı arasında negatif bir doğrusal korelasyon vardı ($r = -0,29$; $p = 0,002$). HbA1c değeri %7'nin altında olan hastaların bir haftada geçirdiği ortalama hipoglisemik atak (parmak ucu kan şekerinin <70 mg/dl ölçülmesi) sayısı $3,8 \pm 2,9$, HbA1c değeri %7-9 arasında olan hastaların haftalık ortalama hipoglisemik atak sayısı $2,6 \pm 1,9$ ve HbA1c değeri >9 olan hastaların ortalama haftalık hipoglisemik atak sayısı $1,6 \pm 1,4$ olarak saptandı (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Glisemik Kontrole Göre Ortalama Haftalık Hipoglisemik Atak Sayısı

*Hipoglisemi parmak ucu kan glukoz ölçümünün <70 mg/dl olması olarak değerlendirilmiştir.

HbA1c seviyesi ile eğitim düzeyi ve ekonomik durum arasındaki ilişki incelendi. Hastalar eğitim durumuna göre 6 kategoriye ayrılmıştı hastaların çoğunluğu (%46,7) lisans mezunuydu ve yalnızca 1 hasta okuma yazma becerisine sahip değildi. Eğitim durumu ile HbA1c düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,11$). Hastaların aylık ortalama hane geliri 10-30 bin TL aralığında kümelenmekteydi (%63,8). Aylık >50 bin TL geliri olan hastaların HbA1c değeri daha düşüktü ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (0,51). Hastalar 8 alt meslek grubuna ayrılmışlardı ve gruplar içerisindeki hasta sayıları birbirine yakındı. Öğrenci ve işçi grubunda diğer gruplara göre daha yüksek HbA1c ortalamaları görüldü ancak farklı meslek gruplarıyla HbA1c düzeyleri arasında da istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,16$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Eğitim ve Ekonomik Düzeye Göre Ortalama HbA1c Değerleri

	Tüm Hastalar (n=105) n(%)	Ortalama HbA1c (%)	p
Eğitim Durumu			0,11
Okur yazar değil	1(1)	8,2	
İlköğretim	9(8,6)	8,1	
Ortaöğretim	9(8,6)	9,3	
Lise	29(27,6)	8,9	
Lisans	49(46,7)	8,1	
Yüksek lisans ve Üzeri	8(7,6)	8,3	
Aylık Ortalama Gelir (bin TL)			0,51
<10	4(3,8)	8,1	
10-20	33(31,4)	8,6	
20-30	34(32,4)	8,2	
30-40	15(14,3)	8,9	
40-50	6(5,7)	8,4	
>50	9(8,6)	7,6	
Meslek			0,16
Öğrenci	16(15,2)	9,2	
Ev hanımı	16(15,2)	8,5	
Emekli	13(12,4)	8,0	
Memur	13(12,4)	7,8	
İşçi	11(10,5)	9,1	
Özel sektör	18(17,1)	8,3	
Serbest	15(14,3)	8,5	
Diğer	3(2,9)	6,4	
Bu tablodaki analizlerde Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.			

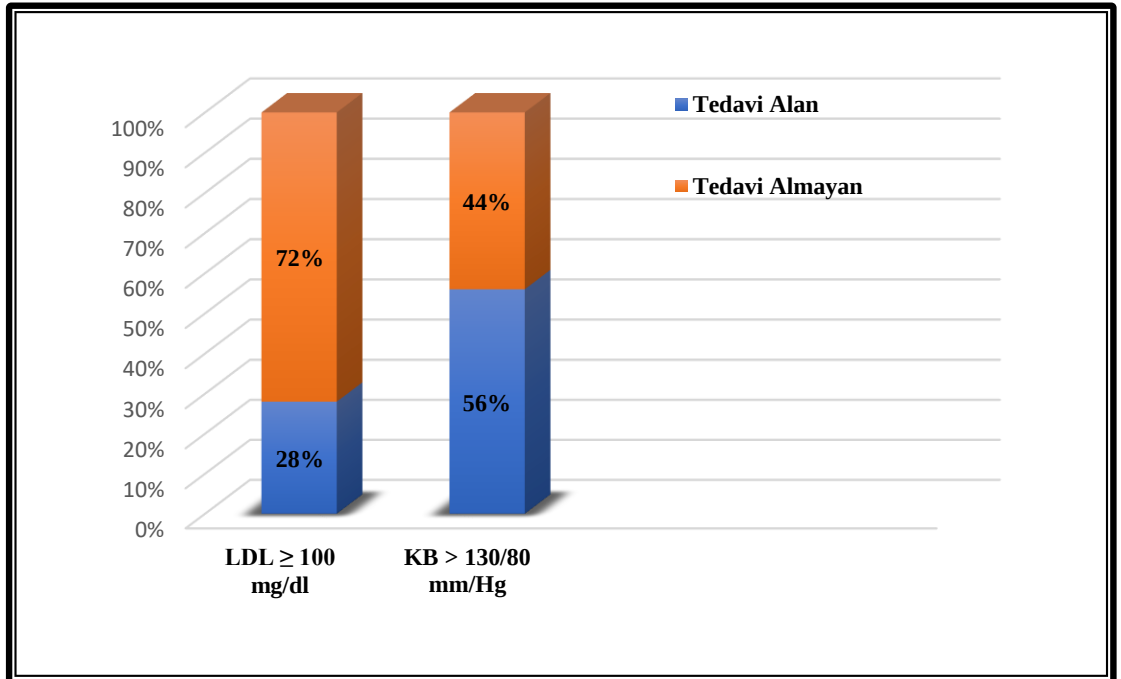
ADA 2024 kılavuzuna göre tip 1 diyabetli erişkinlerde hedef kan basıncının <130/80 mmHg olması, hedef lipid düzeyi LDL kolesterolün <100 mg/dl olması ve hedef glisemik kontrol HbA1c değerlerinin <%7 olması olarak kabul edildiğinde; 19 (%18,1) hasta glisemik kontrolü sağlayabilmişti, 40 (%38,1) hastanın lipid kontrolü sağlanmıştı ve 64 (%61) hastanın kan basıncı hedefteydi. Ancak glisemik kontrol, lipid ve kan basıncının eş zamanlı kontrolünün sağlanabildiği yalnızca 5 hasta (%4,7) bulunmaktaydı (Tablo 4.6).

LDL kolesterolü hedeflenen düzeyde olmayan hastaların %72'si statin tedavisi almıyordu. Ve kan basıncı hedeflenen değerlerde olmayan hastalarda herhangi bir antihipertansif ajan kullanmayanların oranı %44 olarak bulundu (Şekil 4.10).

Tablo 4.6. Hastaların Glisemik Kontrol, Lipid Kontrolü ve Kan Basıncı Kontrolü Durumları

Tüm Hastalar (n=105)		
	n(%)	
	Evet	Hayır
Glisemik Kontrol*	19(18,1)	86(81,9)
Lipid Kontrolü*	40(38,1)	64(61)
Kan Basıncı Kontrolü*	64(61)	41(39)
Glisemik Kontrol, Lipid ve Kan Basıncı Eş Zamanlı Kontrolü	5(4,7)	99(94,2)

*ADA 2024 kılavuzuna göre tip 1 diyabetli erişkinlerde hedef kan basıncı <130/80 mmHg, hedef lipid düzeyi LDL kolesterol<100 mg/dl ve hedef glisemik kontrol HbA1c değerlerinin <%7 olması olarak kabul edilmiştir.



Şekil 4.10. Tedavi Endikasyonu Olan Hastaların Statin ve Antihipertansif Kullanım Oranları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Bu çalışmada tip 1 DM tanısı ile hastanemiz dahiliye polikliniklerinde takip edilmekte olan 105 hastanın demografik özellikleri, komorbid durumları, hastalık süresi, sigara veya alkol alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları, diyabet okur yazarlığı, kullanmakta oldukları tedavi özellikleri ve dosyalarındaki laboratuvar verileri, antropometrik-vital ölçümleri incelendi ve analiz edildi. Hasta dosyalarından mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları gelişen hastalar belirlendi, hastalar HbA1c düzeyine göre 3 farklı gruba ayrıldı. Mikrovasküler komplikasyonları gelişen ve HbA1c düzeylerine göre farklı gruplarda yer alan hastalar arasında temel klinik özellikleri, mevcut tedavi rejimleri, diyabet eğitimi ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi faktörler açısından farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Hastalar güncel kılavuz önerileri ışığında HbA1c, lipid düzeyleri ve kan basıncı değerlerinin hedefte olup olmadığına ve bunların eş zamanlı kontrolünün ne ölçüde sağlanabildiğine göre değerlendirildi.

Analizler sonucunda hastaların yalnızca 4'ünde makrovasküler komplikasyon; %17,1'inde diyabetik retinopati ve %11,4'ünde diyabetik nefropati olmak üzere %26,6'sında mikrovasküler komplikasyon tespit edilmiştir. Mikrovasküler komplikasyon gelişen hastalarda diyabet süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0,044$). Mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda evli hasta oranı daha yüksektir ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,017$). Biyokimyasal tetkikler incelendiğinde mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda HbA1c değeri ($p=0,046$) ve üre değeri ($p=0,008$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. HbA1c düzeyine göre 3 farklı gruba ayrılan hastalar arasında günlük toplam kısa etkili insülin dozu /uzun etkili insülin dozu oranı incelenmiş ancak gruplar arasında glisemik kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,91$). Glisemik kontrol ile haftalık ortalama hipoglisemik atak sayısı arasında negatif bir doğrusal korelasyon vardır ($r= -0,29$; $p=0,002$). Diyabet eğitimi ve yaşam tarzı değişikliklerinin HbA1c düzeylerine etkisine bakıldığında düzenli olarak evde parmak ucu kan şekeri takibi yapan hastaların yapmayanlara göre HbA1c'leri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). Ancak eğitim ve sosyoekonomik düzeyin glisemik kontrol üzerinde herhangi

bir etkisi izlenmemiştir. Hastalarımızın %19'unun HbA1c, %38,1'inin lipid düzeyleri ve %61'inin kan basıncı düzeyleri için hedeflenen değerlerde olduğu ancak sadece 5 hastamızda (%4,7) tüm bunların eş zamanlı olarak kontrol altında olduğu bulunmuştur.

Garofolo ve arkadaşlarının Tip 1 diyabette kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirdiği İtalya'da yapılan tek merkezli bir gözlemsel çalışmada 774 tip 1 DM hastasının %52,6'sı erkek ve ortalama yaş $40.2 \pm 11,7$ olarak bildirilmiştir. Hastaların ortalama diyabet süresi $19,4 \pm 12,2$ yıl olarak belirtilmiş, ortalama VKİ $24,8 \pm 3,6$ kg/m² bulunmuştur. Bu hastaların klinik sistolik kan basıncı ortalaması 127 ± 18 mm/Hg, diyastolik kan basıncı ortalaması 73 ± 9 mm/Hg olarak ölçülmüştür. Hastaların biyokimyasal tetkik ortalamaları sırasıyla HbA1c $7,83 \pm 1,18$; total kolesterol $187,1 \pm 34$ mg/dl, LDL kolesterol $116,4 \pm 29,3$ mg/dl, HDL kolesterol $61,1(52,2-72,3)$ mg/dl, trigliserid $75,3(57,5-100,9)$ mg/dl olarak verilmiştir. Bu çalışmada hastaların %29,1'i sigara içmekte, %19,5'i antihipertansif tedavi almakta, %12,9'u lipid düşürücü tedavi almaktadır (67). Bizim çalışmamızda da 105 tip 1 DM hastası değerlendirilmiştir ve demografik veriler, biyokimyasal tetkikler, vital ölçüm özellikleri bu çalışma ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Ancak bizim hasta grubumuzda sigara kullanımı, antihipertansif ve lipid düşürücü ilaç kullanımı daha yüksek orandadır.

Türkiye'deki tip 1 diyabet erişkin popülasyonu ile genel hasta özelliklerinin karşılaştırılabileceği Calapkulu ve arkadaşları tarafından yapılan, takipli tip 1 DM hastalarının insülin dozları ile glisemik kontrol özelliklerinin değerlendirildiği 5 yıllık retrospektif bir çalışmada 181 tip 1 DM hastasının yaş ortalaması $30,1 \pm 9,2$, kadın erkek oranı benzer, ortalama VKİ değerleri $22,5 \pm 2,5$ kg/m² şeklinde olup yine bizim hasta grubumuz ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmadaki kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri de bizim verilerimize benzemektedir ancak bizim çalışmamızda diyabet süresi daha uzun ve ortalama HbA1c değerleri daha düşük görülmüştür (68).

Hastalarımızın %14,3'ünde ICA antikor pozitifliği mevcuttur ve ortalama diyabet süresi dikkate alındığında bu oran literatür bilgisi ile uyumludur (69). Anti-GAD pozitifliği de %59 olarak görülmüştür ve yine literatür bilgisi ile uyumludur (30). IAA ise hastalarımızın %16,2'sinde pozitif bulunmuştur. Ancak çalışmamızda hastaların %39'unda IAA titresine bakılmadığı dikkat çekmektedir. Bu sonuç IAA'nın insülinle çapraz reaksiyon vererek yanlış pozitif sonuçlanabileceğinden, takipli tip 1 DM hastalarında ölçümünün yapılmadığını düşündürmektedir (31). Hastalarımızın otoantikor pozitifliği ile glisemik kontrol arasındaki ilişkiye baktığımızda ICA antikor titresini pozitif olan hastaların daha azının

hedeflenen HbA1c değerinde olduğu görülmüştür ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Salna ve arkadaşları tarafından yapılan LADA'lı hastalarda diyabetle ilişkili komplikasyonlar ve mortalitenin değerlendirildiği çalışmada anti-GAD + hastaların daha kötü glisemik kontrole sahip olduğu ve bu hastalarda daha erken insülin ihtiya i geliştiği gösterilmiştir. (70) Literatürde otoantikör pozitifliği özellikle LADA'lı hastalar üzerinde sıklıkla çalışılmış ve antikör pozitifliği olan grubun antikör negatif gruba göre VKİ, bel çevresi, lipid profili gibi değişkenler açısından tip 2 DM'li hastalara daha az benzerlik gösterdiği g r lm ştir. Bu hastalarda daha erken insülin ihtiya i gelişmesi, diyabetik ketoasidoza daha yatkın olmaları antikör pozitifliği ile pankreas beta hücre fonksiyonu arasındaki negatif yönlü ilişkiye dikkatleri çekmiştir. Tip 1 DM'de antikör titreleri ile metabolik kontrol arasındaki ilişkinin değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta grubumuzun %17,1'inde diyabetik retinopati tespit edilmiştir ve bunun beklenenden düşük oranlarda olması dikkat çekmektedir (47). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda retinopati oranları; Calapkulu ve arkadaşları (68) tarafından yapılan bir çalışmada %13,2, yine Calapkulu ve arkadaşları (71) tarafından yapılan bir başka çalışmada %11,8 bulunmuştur. Cantürk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise %20 retinopati saptanmıştır (72). Farklı ülkelerden çalışmalar incelendiğinde ise retinopati oranları; Garofolo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer hasta özelliklerine rağmen %41,6, Zureik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da %50.1 şeklinde ülkemizde yapılan çalışmalara göre oldukça yüksektir (67, 73). Salna ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da hastaların diyabet süresi bizim çalışmamıza göre daha az olmasına rağmen (8 2 yıl) bizim çalışmamıza benzer oranda diyabetik retinopati saptanmıştır (70). Ülkemizde tip 1 DM hastalarında retinopati sıklığının değerlendirildiği az sayıda çalışma olmasına rağmen, mevcut çalışmaların sonuçları çalışmamıza benzerdir. Hastalık süresi 10 yılđ aşan tip 1 DM hastalarında literatüre göre beklenen retinopati sıklığının %50'ye yakın olması dikkat çekicidir. Bu durum Türk toplumunda tip 1 DM hastalarında retinopati sıklığını inceleyen prospektif çalışmaların ihtiya ının önemini vurgulamaktadır (47).

Mikroalbum n ri böbrek hastalığı ve kardiyovasküler olay riskini tahmin etmede oldukça önemli bir gösterge olarak bilinmektedir. Bizim hastanemizde poliklinik takiplerinde hekimlerin spot idrar mikrolb min/kreatinin tetkiki yerine daha çok spot idrar protein/kreatinin tetkini istedikleri g r lm ştir. Erken evre böbrek hasarını tespit etmede spot idrar protein/kreatinin oranının da mikroalbum n ri değeri ile korele olduğu ve böbrek hasarını öngörmede kullanılabileceği ile ilgili yayınlar mevcuttur (60). Biz de çalışmamızda verilerin tarandığı süreçte spot idrarda iki kez >150 mg/g proteinüri tespit edilen ve/veya 3

aydan uzun süre GFR<60 ml/dk olan hastaları diyabetik nefropati grubunda değerlendirdik ve hastalarımızın %11,4'ünde nefropati tespit ettik. Carral ve arkadaşları tarafından tip 1 DM'li hastalarda metabolik kontrolün mikrovasküler komplikasyon gelişimi ile ilişkisinin değerlendirildiği retrospektif gözlemsel bir çalışmada 586 tip 1 DM hastasının %11,6'sında son dönem böbrek yetmezliği, renal nakil, makroalbüminüri ve mikroalbüminüri olmak üzere çeşitli evrelerde diyabetik nefropati mevcuttur ve bizim verilerimizle benzerlik göstermektedir (74). Yine Calapkulu ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılmış olan çalışmada da hastaların %16,5'inde nefropati mevcuttur (68).

Ekman ve arkadaşları tarafından yapılan ortalama diyabet süresi 30 yıl olan 66 tip 1 DM hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların %50'sinde periferik nöropati saptanmıştır. Periferik nöropati sıklığının hastalık süresi ve HbA1c düzeyi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). Calapkulu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada diyabet süresi yaklaşık 10 yıl olan hasta grubunda %20 oranında diyabetik nöropati tespit edilmiştir (71). Bir başka çalışmada diyabet süresi 6 yıl olan hasta grubunda bu oran %10 olarak verilmiştir (70). Çalışmamızda diyabetik nöropati için herhangi bir veri bulunmamaktadır. Literatürde tip 1 DM de yaşam boyu nöropati prevalansı %30 civarındadır ve ağırlı nöropati önemli bir morbidite sebebidir (76). Mevcut çalışmalarda da görüldüğü gibi özellikle hastalık süresi uzun ve glisemik kontrolü kötü hastalarda nöropati açısından tarama oldukça önemlidir ve bizim merkezimizde nöropati taramasının yeterli yapılmadığı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda makrovasküler komplikasyonu olan hasta sayısı yalnızca 4 (3 hastada sadece KAH, 1 hastada KAH, SVO ve PAH) olduğundan makrovasküler komplikasyon gelişimi riskini etkileyebilecek faktörler üzerine istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır. Ancak tip 1 DM hastalarında makrovasküler komplikasyon gelişimi üzerine yapılmış çalışmalar incelendiğinde Varkevisser ve arkadaşları tarafından 2018 yılında Hollanda'da yapılan çok merkezli, ortalama diyabet süresi, cinsiyet, VKİ, HbA1c, sistolik kan basıncı gibi özellikler bakımından bizim hasta popülasyonumuza benzerlik gösteren ancak daha genç ve daha az sigara kullanımı olan 1737 hastanın yer aldığı bir çalışmada KAH 57 (%3.3), SVO 13 (%0,8) ve PAH 32 (%1,8) hastada tespit edilmiştir ve bu oranlar da bizim çalışmamıza benzerdir (77).

Hastalarımızın hastane otomasyon ve e nabız sistemleri üzerinden özellikleri taranırken bugüne kadar herhangi bir sebeple yapılmış batin görüntülemesi (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans vs.) olan hastaların hepatosteatoz varlığı da değerlendirilmiştir. 105 hastadan sadece 40 hastaya ait görüntüleme sonucu bulunabilmiştir

ve bu hastaların 10'unda (%9,5) hepatosteatoz mevcuttur. Bu veri de Vries ve arkadaşları tarafından yapılan tip 1 DM'li hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığını (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) değerlendiren bir metaanalizde yetişkin tip 1 DM hastalarında NAFLD prevalansı için verilen %22 değeri ile örtüşmektedir. Cipponeri ve arkadaşları tarafından 220 tip 1 DM hastasının NAFLD için değerlendirildiği çalışmada %25 oranında NAFLD tespit edilmiştir. Bu çalışmada NAFLD tespit edilen hastaların HbA1c değerleri daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (78). Bizim çalışmamızda da hepatosteatozu olan hastalarımızın hiçbirisi hedeflenen HbA1c düzeyinde bulunmamıştır. Bu bulgular tip 2 DM hastaları gibi tip 1 DM'li hastaların da (özellikle son zamanlarda obezite oranlarındaki artış sonrası) hepatosteatoz için sağlıklı topluma göre riskli grupta değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (79).

Çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde HbA1c değeri daha yüksek bulunmuştur ($p=0,046$). Tip 1 DM'de mikrovasküler komplikasyon gelişimi üzerine yapılmış en büyük çalışmalardan biri Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (DCCT) kötü glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyon gelişiminde en önemli risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur, verilerimiz bu sonuçla uyumludur (2).

Mikrovasküler komplikasyon gelişen hastalarda diyabet süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0,044$). Carral ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da mikrovasküler komplikasyonların varlığı, tip 1 DM süresinin ≥ 20 yıl olması ve HbA1c'nin ≥ 7.0 olması ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (74). Yine Zureik ve arkadaşları tarafından erişkin tip 1 diyabet hastalarında mikrovasküler komplikasyon prevalansını ve risk faktörlerini belirlemek için 1464 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %50,1'inde mikrovasküler komplikasyon tespit edilmiş ve diyabet süresi ve HbA1c önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur (73). Çetiner ve arkadaşları tarafından yapılan HbA1c ortalaması bizim çalışmamız ile benzer ancak diyabet süresi belirgin olarak daha az olan 184 pediatrik hastanın yer aldığı çalışmada; mikroalbuminürinin 16 hastada (%8), nöropatinin 6 hastada (%3) ve retinopatinin sadece 1 hastada (%0,5) olmak üzere bizim çalışmamızdan oldukça az tespit edilmesi de diyabet süresi ile mikrovasküler komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir (80). Bu sonuçlar tip 1 DM hastalarında tanıdan 5 yıl sonra mikrovasküler komplikasyonlar için yıllık tarama yapılması gerektiği bilgisini desteklemektedir (48, 49).

Çalışmamızda üre düzeyi ile mikrovasküler komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken bu ilişki kreatinin ile mikrovasküler

komplikasyon gelişimi arasında görülmemiştir. Literatür incelendiğinde Zakkerkish ve arkadaşlarının tip 2 DM'li hastalar ile yaptıkları çalışmada mikroalbuminüri olan hastaların üre ve kreatinin düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüş ancak bu çalışmada kreatinin değerleri için kadın ve erkek cinsiyet kendi içinde değerlendirilmiştir (81). Bizim çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonu olan hastaların %65'ini kadın hastalar oluşturmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda kreatinin düzeylerinde beklenen artışın olmamasının kadınlardaki kas kütlesinin az olması sebebiyle olabileceği düşünülmüştür.

Evli hastalarda daha fazla mikrovasküler komplikasyon gelişimi kaydedilmesinde sorumlu faktörün tip 1 diyabetin hem hasta hem de eş için önemli yaşam adaptasyonları gerektirmesi olabileceği ve ön planda glisemik kontrol ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çünkü hem hastaların hem de eşlerinin yeme alışkanlıklarını değiştirmesi ve bazı yaşam tarzı değişikliklerini uygulaması gerekli olacaktır. Hastanın eşinden gelen destek kronik bir hastalığın sonuçlarıyla başa çıkma ve uyum sağlamayı kolaylaştırabilir, daha güçlü bir aile desteğinin daha iyi psikolojik durum, tıbbi tedaviye uyumda artma gibi durumlarla ilişkisi bilinmektedir ancak bunun yanında eşlerden birinin kronik bir hastalığa sahip olması evlilik içi sorunlara neden olabilecek bir durumdur. Trief ve arkadaşları tarafından yapılan diyabetli hastalarda daha iyi evlilik uyumunun glisemik kontrol üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmada iyi glisemik kontrolü iyi evliliklerle ilişkilendiren güçlü bir eğilim bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (82, 83). Bizim hastalarımızda ise bekar hastalarda daha iyi glisemik kontrol eğilimi mevcuttur ancak yine istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Yani aslında kişinin medeni durumu ile hastalığının getirdiği komplikasyonların değerlendirilmesinden ziyade mevcut medeni durumunun kişinin yaşamına olan etkisinin ölçeklendirildiği bir değerlendirme daha doğru sonuçlar verecektir ve bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır

Çalışmamızda 95 (%90,5) hastanın bazal-bolus insülin tedavisi, 4 (%3,8) hastanın insülin pompası kullanımı olduğu görülmüştür. Ozcan ve arkadaşları tarafından yapılan 380 tip 1 DM'li hastanın glisemik kontrolü üzerinde etkili klinik özelliklerin incelendiği çalışmada hastaların %63'ü çoklu insülin rejimi %36'sı insülin pompası kullanmaktadır bizim hastalarımızda insülin pompası kullanımı belirgin olarak daha azdır (84). Bu tedavi seçiminde insülin pompasının vücut bütünlüğünü bozması ve artan bakım gereksinimi (bazal bolus insülin ayarı hesaplama, cihaz ayarları, cihaz yeri temizliği, pompa infüzyon sorunları vs.), hastanın sosyoekonomik durumu ve sağlık hizmetlerine erişimi gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüştür. Tip 1 DM hastalarında insülin pompası kullanımının daha iyi

glisemik kontrol ve daha az komplikasyon gelişimi riski ile ilgili olduğu bilinmektedir (41). Ancak bizim çalışmamızda insülin pompası kullanan hastalarımızın HbA1c değerleri hedeflenen düzeyde değildir, bu konuda hasta sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Bazal insülin olarak en fazla kullanılan insülin glarjin U100 (%49,5) olarak saptanmıştır onu glarjin U300 (%32,4) takip etmiştir. Detemir ise %8,6 ise en az tercih edilen bazal insülin olmuştur. Bazal insülinler ile en fazla kombine edilen kısa etkili insülin ise aspart (%54,2) olmuştur, onu lispro (%21,9) izlemektedir ve en az tercih edilen kısa etkili insülin glulisin (%14,5) olarak tespit edilmiştir. Calapkulu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da kullanılan bazal insülinleri dağılımı sırasıyla glargin U100 (%46,4), glargin U300 (%35,9), detemir (%13,2) ve degludeg (%4,5) şeklinde görülmüştür. Kısa etkili insülinler ise aspart (%74), lispro (%15), glulisin (%11) şeklinde olup bizim çalışmamız ile büyük benzerlik göstermektedir (68). Çalışmamızda farklı insülin tipleri ile glisemik kontrol arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir sonuç gösterilememiştir. Hekimlerin insülin reçete tercihlerini belirleyen faktörler ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Günlük toplam insülin miktarının %40-60'ını bazal insülin olması önerilmektedir (45). Bizim çalışmamızda günlük toplam kısa etkili insülin / uzun etkili insülin oranı ortalaması $1,3 \pm 0,6$ şeklinde bulunmuştur. Bu oran bazal etkili insülin oranının toplam tedavide yetersiz kaldığını düşündürmektedir. HbA1c düzeyine göre 3 kontrol grubuna ayırdığımız hastalarımızda günlük toplam kısa etkili insülin / uzun etkili insülin oranı ile glisemik kontrol arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Calapkulu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da 181 tip 1 DM hastasının %65'inde bolus/bazal (B/b) insülin oranı >1.5 olarak bulunmuştur. Ve bu çalışmada bizim çalışmamızın aksine B/b insülin oranı ile HbA1c seviyesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (68). Castellano ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise tip 1 DM hastalarında günlük bazal insülin dozunun total insülin dozuna oranı 0.46 ± 0.14 saptanmış, bu oran çoklu insülin rejimi kullanmakta olan tip 2 DM hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve kullanılan insülin tipinin bu oran üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (85).

Glisemik kontrol üzerine etkili olabilecek non-farmakolojik (diyabet eğitimi ve yaşam tarzı değişiklikleri) müdahaleler ile ortalama HbA1c değeri arasındaki ilişki incelendiğinde günde en az 3 kez parmak ucu kan şekeri ölçümü yapan hastaların ölçüm yapmayan hastalara göre HbA1c'leri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0,001$). Bu durum daha önce hem pediatrik hem erişkin hastalar üzerinde yapılan birçok çalışma sonucu ile tutarlıdır (86-91). CGM gibi teknolojiler gelişmesine rağmen özellikle geri kalmış

ve gelişmekte olan ülkelerde parmak ucu kan şekeri ölçümü tip 1 ve tip 2 DM’li hastalarda kan şekeri takibinin temel yöntemi olmaya devam etmektedir.

Glisemik kontrol ile (3 kategoride) haftalık ortalama hipoglisemik atak sayısı arasında negatif bir doğrusal korelasyon bulunmuştur ($r = -0,29$; $p = 0,002$). Bu sonuç Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) sonucunda yoğun insülin tedavisi ile elde edilen düşük HbA1c’nin, 2-3 kat daha sık hipoglisemi riski ile ilişkili olduğu ve daha düşük HbA1c değerleri ile şiddetli hipoglisemi riskinin sürekli olarak arttığı bilgisiyle uyumludur. Ancak haftalık olay sayısı bu çalışmaya göre belirgin yüksektir (92). Bott ve arkadaşları ile yapılan 636 tip 1 DM hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada da en az bir kez ciddi hipoglisemi atağı geçiren hastaların HbA1c değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızın aksine bu çalışmada (%4.9–6.1), (%6.9–7.1), (%7.1– 7.5), (%7.5–7.8) ve (%8.6–9.3) şeklinde farklı glisemik kontrol gruplarına ayrılan hastalar arasında benzer hipoglisemik atak sıklığı bulunmuştur (93). Tüm bunlar diyabet yönetiminde, hipergliseminin yaratacağı komplikasyonların azalacağı ancak hipoglisemi riskinin de artmayacağı şekilde bireyselleştirilmiş tedavinin ve daha düşük HbA1c hedefleri yerine hedefte geçirilen zamanın üzerine odaklanılmasının önemini vurgulamaktadır (94). Ayrıca merkezimizdeki hipoglisemik olay sayısının literatüre göre fazla olması tedavi rejimlerinin gözden geçirilmesini gerektirmektedir.

Hastalarımız aylık gelire göre sınıflandırıldığında yüksek geliri olan grupta HbA1c değerleri daha düşük görülmüş ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Meslek grupları arasında işçi ve öğrenci gruplarının HbA1c ortalamaları $> \%9$ ve diğer gruplara göre daha yüksek olarak saptanmış ancak yine meslek grupları arasında glisemik kontrol açısından istatistiksel anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır. Diyabette sosyoekonomik durum ile HbA1c arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışmada düşük sosyoekonomik durumun daha yüksek HbA1c seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (95-98). Çalışmamızın sonuçlarının istatistiksel anlamlı olmamasının bahsi geçen çalışmalara göre hasta sayımızın az olması ve bilgilerin güvenilirliğinin tartışılır olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Son olarak hasta grubumuzda diyabette daha çok üzerine odaklanılan glisemik kontrolün yanında lipid profili ve kan basıncı düzeylerinde kılavuz önerilerine göre ne ölçüde kontrol sağlanabildiği ile ilgili değerlendirme sonucunda 19(%18,1) hastada glisemik kontrol sağlanabildiği, 40 (%38,1) hastada lipid kontrolü sağlandığı ve 64 (%61) hastanın kan basıncının hedef değerinde olduğu görülmüştür. Ancak glisemik kontrol, lipid ve kan basıncının eş zamanlı kontrolünün sağlanabildiği yalnızca 5 hasta (%4,7) tespit edilebilmiştir. Varkevisser ve arkadaşları tarafından yapılan 2018 yılında Hollanda'daki altı

diyabet merkezinden 1737 tip 1 DM'li yetişkinin yer aldığı çalışmada glisemik kontrol için HbA1c <%7, LDL kolesterol için <100 mg/dl ve kan basıncı için 140/90 mm/Hg değerleri hedef alınmıştır. Hastaların yaklaşık %25'inde glisemik hedefe, %50'sinde LDL kolesterol hedefine ve %75'inde kan basıncı hedefine ulaşıldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamıza göre kan basıncı kontrolündeki başarının farklı hedef değerler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada bizim çalışmamıza göre lipid kontrolünün daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür (77).

Çalışmamızda LDL değeri ≥ 100 mg/dl olan hastaların %72'sinin statin kullanmadığı, kan basıncı >130/80 mm/Hg olan hastaların ise %44'ünün herhangi bir antihipertansif tedavi almadığı görülmüştür. Amor ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da tedavi endikasyonu olan hastaların yalnızca yarısının statin kullanmakta olduğu gösterilmiştir (99). Bir başka çalışmada dislipidemisi olan genç tip 1 DM hastaların sadece %42'sinin statin kullanmakta olduğu gösterilmiştir (100). Bu veriler bizim çalışmamızda da olduğu gibi tip 1 DM hastalarında statin ve antihipertansif tedavi başlanma oranlarında yetersizlik olduğunu göstermektedir. Kan basıncını ve LDL kolesterol seviyelerini düşürmenin tip 1 DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (101, 102). Çalışmamız mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde etkili olduğu gösterilen lipid ve kan basıncı kontrolünün toplumumuzda ihmal edildiğini vurgulamaktadır.

5.2. SONUÇ

Bu çalışmada; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Dahiliye polikliniklerine başvuran bilinen tip 1 diyabeti olan 105 hastanın glisemik kontrol durumları, geleneksel kardiyometabolik risk faktörleri, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişimi sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalarımızın yalnızca 4'ünde makrovasküler komplikasyon tespit edilmiş ve toplam hasta sayısı ve hastalık süresi dikkate alındığında bu oranın literatüre benzer olduğu görülmüştür. Hastalarımızın %17,1'inde diyabetik retinopati ve %11,4'ünde diyabetik nefropati olmak üzere % 26,6'sında mikrovasküler komplikasyon tespit edilmiştir. Ancak bu orana veri eksikliği nedeniyle diyabetik nöropati dahil edilmemiştir. Literatür ile uyumlu olarak diyabet süresi daha uzun ve HbA1c değerleri daha yüksek hastalarımızda daha fazla mikrovasküler komplikasyon geliştiği gösterilmiştir.

Daha düşük HbA1c hedeflenirken göz ardı edilen hipoglisemi sıklığı da çalışmamızın önemli sonuçlarından biridir. Hastalarımızda literatüre göre daha fazla sıklıkta hipoglisemik olay meydana geldiği gösterilmiştir. Hipergliseminin komplikasyonları

önlenmeye çalışılırken önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan hipoglisemiye dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Ve son olarak bu çalışmada hastalar lipid ve kan basıncı değerleri için de hedefte olup olmadıkları açısından değerlendirilmiştir. Diyabette en önemli mortalite sebebi olan kardiyovasküler olayların önlenmesinde glisemik kontrol, lipid kontrolü ve kan basıncı kontrolünün eş zamanlı sağlanması büyük önem arz etmektedir. Yüz beş hastamızın sadece 5'inin uluslararası diyabet kılavuzlarında önerilen glisemik, lipid ve kan basıncı hedeflerine eş zamanlı ulaştığı görülmüştür. İstenilen hedeflerde olmayan hastaların lipid düşürücü ve antihipertansif tedavi kullanımlarının da yetersiz olduğu gösterilmiştir.

5.3. KISITLILIKLAR

Bu çalışmanın kısıtlılıkları şu şekilde sıralanabilir;

- 1) Retrospektif verilere dayanması
- 2) Tek merkezli olması
- 3) Hasta sayısının az olması
- 4) Verilerin sadece düzenli kontrole gelen hasta grubunu yansıtması
- 5) Önemli bir mikrovasküler komplikasyon bileşeni olan diyabetik nöropatinin yeterli veri olmaması nedeniyle değerlendirilememesi
- 6) Diyabetik nefropati değerlendirilirken kılavuzlarda önerilen spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranı yerine veri eksikliği nedeniyle spot idrar protein/kreatinin oranının kullanılması

KAYNAKÇA

1. TEMD. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. p. 15-28.
2. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. Diabetes Care. 1987;10(1):1-19.
3. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. Diabetes Care. 1999;22(1):99-111.
4. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, Daneman D, Dawson S, Donaghue KC, et al. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(18):1733-45.
5. Smith RJ. Diabetes Mellitus, Hypoglycemia. Cecil Essentials of Medicine 2021. p. 662-7.
6. Jameson JL. Diabetes Mellitus. In: Akçay T, editor. Harrison Endocrinology 2013. p. 267.
7. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-80.
8. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-6.
9. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. Erratum to “IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045” [Diabetes Res. Clin. Pract. 183 (2022) 109119] (Diabetes Research and Clinical Practice (2022) 183, (S0168822721004782), (10.1016/j.diabres.2021.109119)). Diabetes Research and Clinical Practice. 2023;204.
10. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2023;47(Supplement_1):S20-S42.
11. WHO. Classification of Diabetes Mellitus. 2019. p. 11.
12. Vanderniet JA, Jenkins AJ, Donaghue KC. Epidemiology of Type 1 Diabetes. Curr Cardiol Rep. 2022;24(10):1455-65.
13. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. 2022;183:109083.
14. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. BMC Public Health. 2015;15:255.
15. Harding JL, Wander PL, Zhang X, Li X, Karuranga S, Chen H, et al. The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and Regions. Diabetes Care. 2022;45(4):994-1006.
16. Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, Stene LC. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. Pediatr Endocrinol Rev. 2020;17(Suppl 1):198-209.
17. Joish VN, Zhou FL, Preblick R, Lin D, Deshpande M, Verma S, et al. Estimation of Annual Health Care Costs for Adults with Type 1 Diabetes in the United States. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. 2020;26(3):311-8.
18. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, Beran D. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. Diabetologia. 2021;64(12):2741-50.

19. Todd JA, Farrall M. Panning for gold: genome-wide scanning for linkage in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet.* 1996;5 Spec No:1443-8.
20. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1646-54.
21. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035):2331-9.
22. Hyöty H. Viruses in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2016;17 Suppl 22:56-64.
23. Patterson CC, Dahlquist G, Soltész G. Maternal age and risk of type 1 diabetes in children. Relative risks by maternal age are biased. *Bmj.* 2001;322(7300):1489-90; author reply 90-1.
24. Waernbaum I, Dahlquist G, Lind T. Perinatal risk factors for type 1 diabetes revisited: a population-based register study. *Diabetologia.* 2019;62(7):1173-84.
25. Gerstein HC, VanderMeulen J. The relationship between cow's milk exposure and type 1 diabetes. *Diabet Med.* 1996;13(1):23-9.
26. Lundgren M, Ellström K, Elding Larsson H. Influence of early-life parental severe life events on the risk of type 1 diabetes in children: the DiPiS study. *Acta Diabetol.* 2018;55(8):797-804.
27. Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J. Mothers' experiences of serious life events increase the risk of diabetes-related autoimmunity in their children. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2394-9.
28. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet.* 1974;2(7892):1279-83.
29. Andersson C, Vaziri-Sani F, Delli A, Lindblad B, Carlsson A, Forsander G, et al. Triple specificity of ZnT8 autoantibodies in relation to HLA and other islet autoantibodies in childhood and adolescent type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(2):97-105.
30. Graham J, Hagopian WA, Kockum I, Li LS, Sanjeevi CB, Lowe RM, et al. Genetic effects on age-dependent onset and islet cell autoantibody markers in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(5):1346-55.
31. Castaño L, Ziegler AG, Ziegler R, Shoelson S, Eisenbarth GS. Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with type I diabetes. *Diabetes.* 1993;42(8):1202-9.
32. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2015;58(5):980-7.
33. Williams AJ, Thrower SL, Sequeiros IM, Ward A, Bickerton AS, Triay JM, et al. Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):E2109-13.
34. Moles KW, Kerr JI, Armstrong E, Hayes JR, Buchanan KD. Serum concentrations of trypsin-like immunoreactivity and pancreatic isoamylase in insulin dependent diabetic patients. *Pancreas.* 1988;3(2):135-9.
35. Krogvold L, Wiberg A, Edwin B, Buanes T, Jahnsen FL, Hanssen KF, et al. Insulinitis and characterisation of infiltrating T cells in surgical pancreatic tail resections from patients at onset of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(3):492-501.
36. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29(3):292-302.
37. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-74.
38. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8(3):475-87.
39. Association AD. Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes.* 2022;41(1):4-31.
40. Lin R, Brown F, James S, Jones J, Ekinici E. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2021;38(5):e14528.
41. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2010;47 Suppl 1:77-81.

42. Kravarusic J, Aleppo G. Diabetes Technology Use in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(1):37-55.
43. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1583-91.
44. Kaur J, Seaquist ER. Hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: risks and practical prevention strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(3):177-86.
45. TEMD. Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşım. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*2022. p. 113-5.
46. Lu X, Zhao C. Exercise and Type 1 Diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:107-21.
47. Egan AM, Dinneen SF. Diabetic Eye Disease. *Degroot's Endocrinology*2023. p. 741-55.
48. TEMD. Mikrovasküler Komplikasyonlar. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*2022. p. 186.
49. Egan AM, Dinneen SF. Diabetic Kidney Disease. *Degroot's Endocrinology*2023. p. 770-90.
50. Heier M, Espeland CN, Brunborg C, Seljeflot I, Margeirsdottir HD, Hanssen KF, et al. Preserved endothelial function in young adults with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2018;13(10):e0206523.
51. Zander E, Heinke P, Reindel J, Kohnert KD, Kairies U, Braun J, et al. Peripheral arterial disease in diabetes mellitus type 1 and type 2: are there different risk factors? *Vasa.* 2002;31(4):249-54.
52. Sundquist K, Li X. Type 1 diabetes as a risk factor for stroke in men and women aged 15-49: a nationwide study from Sweden. *Diabet Med.* 2006;23(11):1261-7.
53. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke.* 2003;34(2):418-21.
54. Niechciał E, Marcovecchio ML. Treatment of cardiometabolic risk factors in patients with type 1 diabetes. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(4):589-94.
55. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S77-s110.
56. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S179-s218.
57. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2843-63.
58. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S158-s90.
59. Lyons SK, Boyle CT, DeSalvo DJ, Rickels MR, Wood Heckman LK, Miller KM, et al. Dyslipidaemia and statin use in individuals aged 10 to <40 years in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(1):170-2.
60. Aziz KM. Correlation of Urine Biomarkers: Microalbuminuria and Spot Urine Protein among Diabetic Patients. Application of Spot Urine Protein in Diabetic Kidney Disease, Nephropathy, Proteinuria Estimation, Diagnosing and Monitoring. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2015;9(2):121-33.
61. Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, Molitch M, Zinman B, Bantle J, et al. Optimal Frequency of Urinary Albumin Screening in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45(12):2943-9.
62. Chetan D, Last FM. New American Diabetes Association Guidelines on Chronic Kidney Disease Related to Diabetes. *Nephrol Nurs J.* 2023;50(3):243-4.
63. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, Orchard TJ. Adiposity and mortality in type 1 diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(7):796-805.
64. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(12):1956-60.

65. Schwab KO, Doerfer J, Hallermann K, Krebs A, Schorb E, Krebs K, Winkler K. Marked smoking-associated increase of cardiovascular risk in childhood type 1 diabetes. *Int J Adolesc Med Health*. 2008;20(3):285-92.
66. Valerio G, Mozzillo E, Zito E, De Nitto E, Maltoni G, Marigliano M, et al. Alcohol consumption or cigarette smoking and cardiovascular disease risk in youth with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2019;56(12):1315-21.
67. Garofolo M, Lucchesi D, Giambalvo M, Aragona M, Bertolotto A, Campi F, et al. Fatty liver index is an independent risk factor for all-cause mortality and major cardiovascular events in type 1 diabetes: an 11-year observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):85.
68. Calapkulu M, Sencar ME, Unsal IO, Sakiz D, Ozbek M, Cakal E. Impact of Bolus/Basal Insulin Ratio on HbA1c and Lipid Profile in Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2023;33(9):990-4.
69. Zamaklar M, Jotic A, Lalic N, Lalic K, Rajkovic N, Milicic T. Relation between course of disease in type 1 diabetes and islet cell antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958:251-3.
70. Luk AOY, Lau ESH, Lim C, Kong APS, Chow E, Ma RCW, Chan JCN. Diabetes-Related Complications and Mortality in Patients With Young-Onset Latent Autoimmune Diabetes: A 14-Year Analysis of the Prospective Hong Kong Diabetes Register. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1042-50.
71. Çalapkulu M, Sencar Me, Ünsal İÖ, Bayram S, Sakız D, Özbek M, Çakal E. Tip 1 diabetes mellitus hastalarında serum ürik asit düzeyinin değerlendirilmesi ve ürik asit düzeyinin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisinin incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;47(1):85-9.
72. Cantürk Y. Evaluation of Dyslipidemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients Diagnosed With Type 1 Diabetes Mellitus. 59 Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Antalya, Turkey2023. p. 215-9.
73. Zureik A, Julla JB, Erginay A, Vidal-Trecan T, Juddoo V, Gautier JF, et al. Prevalence, severity stages, and risk factors of diabetic retinopathy in 1464 adult patients with type 1 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(12):3613-23.
74. Carral F, Tomé M, Fernández JJ, Piñero A, Expósito C, Jiménez AI, et al. The presence of microvascular complications is associated with a poor evolution of metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(6):389-97.
75. Ekman L, Dahlin LB, Andersson GS, Lindholm E. Diagnostic contribution of multi-frequency vibrometry to detection of peripheral neuropathy in type 1 diabetes mellitus compared with nerve conduction studies. *PLoS One*. 2024;19(1):e0296661.
76. Egan AM, Dinneen SF. Diabetic Neuropathy. *Degroot's Endocrinology*2023. p. 756-69.
77. Varkevisser RDM, Birnie E, Mul D, van Dijk PR, Aanstoot HJ, Wolffenbuttel BHR, van der Klauw MM. Type 1 diabetes management: Room for improvement. *J Diabetes*. 2023;15(3):255-63.
78. Cipponeri E, Vitturi N, Mariano V, Boscarì F, Galasso S, Crepaldi C, et al. Vitamin D status and non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(9):1099-107.
79. de Vries M, Westerink J, Kaasjager K, de Valk HW. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3842-53.
80. Çetiner İ, Çetiner Eb, Bircan İ. Tip 1 Diyabet Hastalarının Glisemik Kontrolleri, Etkileyen Faktörler ve Tip 1 Diyabet ile Enfeksiyon Sıklığı İlişkisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2022;16(5):353-61.
81. Zakkerkish M, Shahbazian HB, Shahbazian H, Latifi SM, Moravej Aleali A. Albuminuria and its correlates in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis*. 2013;7(4):268-76.
82. Trief PM, Himes CL, Orendorff R, Weinstock RS. The marital relationship and psychosocial adaptation and glycemic control of individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1384-9.
83. Trief PM, Wade MJ, Britton KD, Weinstock RS. A prospective analysis of marital relationship factors and quality of life in diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1154-8.
84. Ozcan S, Amiel SA, Rogers H, Choudhary P, Cox A, de Zoysa N, et al. Poorer glycaemic control in type 1 diabetes is associated with reduced self-management and poorer perceived health: a cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):35-41.

85. Castellano E, Attanasio R, Giagulli VA, Boriani A, Terzolo M, Papini E, et al. The basal to total insulin ratio in outpatients with diabetes on basal-bolus regimen. *J Diabetes Metab Disord*. 2018;17(2):393-9.
86. Telo GH, de Souza MS, Andrade TS, Schaan BD. Comparison between adherence assessments and blood glucose monitoring measures to predict glycemic control in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:54.
87. Ortiz La Banca R, Pirahanchi Y, Volkening LK, Guo Z, Cartaya J, Laffel LM. Blood glucose monitoring (BGM) still matters for many: Associations of BGM frequency and glycemic control in youth with type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(5):832-6.
88. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(1):11-7.
89. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2009-14.
90. Wilson DM, Xing D, Beck RW, Block J, Bode B, Fox LA, et al. Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 diabetes: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(3):540-4.
91. Fan W, Zheng H, Wei N, Nathan DM. Estimating HbA1c from timed Self-Monitored Blood Glucose values. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;141:56-61.
92. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
93. Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1997;40(8):926-32.
94. Kim JY, Yoo JH, Kim JH. Comparison of Glycemia Risk Index with Time in Range for Assessing Glycemic Quality. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(12):883-92.
95. Sutherland MW, Ma X, Reboussin BA, Mendoza JA, Bell BA, Kahkoska AR, et al. Socioeconomic position is associated with glycemic control in youth and young adults with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(8):1412-20.
96. Lindner LME, Rathmann W, Rosenbauer J. Inequalities in glycaemic control, hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis according to socio-economic status and area-level deprivation in Type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*. 2018;35(1):12-32.
97. Ricci-Cabello I, Ruiz-Pérez I, Olry de Labry-Lima A, Márquez-Calderón S. Do social inequalities exist in terms of the prevention, diagnosis, treatment, control and monitoring of diabetes? A systematic review. *Health Soc Care Community*. 2010;18(6):572-87.
98. Scott A, Chambers D, Goyder E, O'Cathain A. Socioeconomic inequalities in mortality, morbidity and diabetes management for adults with type 1 diabetes: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177210.
99. Amor AJ, Ortega E, Giménez M, Cofán M, Blanco J, Pané A, et al. Prevalence and factors associated with statin use in high-risk patients with type 1 diabetes from a specialized diabetes unit. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66(8):512-9.
100. Abed E, LaBarbera B, Dvorak J, Zhang Y, Beck J, Talsania M. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes: evaluation of statin prescribing. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(4):327-34.
101. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
102. Salna I, Salna E, Pahirko L, Skrebinska S, Krikova R, Folkmane I, et al. Achievement of treatment targets predicts progression of vascular complications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2021;35(12):108072.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 29.03.2023		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Pandemi sonrası Tip 1 Diabetes Mellitus hastalarında glisemik ve kardiyometabolik risk faktörlerinin kontrolü : Tek merkezli bir deneyim		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul-Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Mustafa Kanat- Dr Elif Pala		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma	☐			
Retrospektif	☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0221	Tarih: 29.03.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.			

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 29.03.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pandemi sonrası Tip 1 Diabetes Mellitus hastalarında glisemik ve kardiyometabolik risk faktörlerinin kontrolü : Tek merkezli bir deneyim
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asıf Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Dağdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

PANDEMİ SONRASI TİP 1
DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA GLİSEMİK VE
KARDİYOMETABOLİK RİSK
FAKTÖRLERİNİN KONTROLÜ:
TEK MERKEZLİ BİR DENEYİM

Yazar Elif PALA ÖZYANDI

Gönderim Tarihi: 21-Mar-2024 03:12PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2326744489

Dosya adı: ELİF_PALA_ÖZYANDI_TEZ_SON_.docx (1.13M)

Kelime sayısı: 13399

Karakter sayısı: 89522

PANDEMİ SONRASI TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA GLİSEMİK VE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNİN KONTROLÜ: TEK MERKEZLİ BİR DENEYİM

ORJİNALLİK RAPORU

% 16	% 15	% 9	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 5
2	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Istanbul Medeniyet Āniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	% 1
5	file.temd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Sakarya University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

cms.galenos.com.tr