

Article Arrival Date

26.04.2020

Article Type

Research Article

Article Published Date

12.06.2020

Doi Number: <http://dx.doi.org/10.38063/ejons.237>**METABOLİK SENDROMLU VE TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA ERKEN DÖNEMDE NÖROPATİ GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ****Dr Öğretim Üyesi Hasan Hüseyin MUTLU**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim dalı, İstanbul/Türkiye

huseyin.mutlu@medeniyet.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8947-711X

ÖZET

Giriş: Diyabet tüm dünyada hızla artan pandemilerle seyreden ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetin aşikar hale gelmesinden önce hastalığa ait hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar gelişmeye başlayabilmektedir. Özellikle erken dönemde bu komplikasyonların ilerlemesinin engellenmesi için tanı ve tedavi süreçlerinin iyi bilinmesi gerekir. Özellikle mikrovasküle komplikasyonlardan biri olan sensörial periferik nöropati diyabet ve metabolik sendromda benzer mekanizmalarla oluşmaktadır. Amacımız, birinci basamak sağlık hizmeti verilen yerlerde basit tarama testlerini kullanarak sensörial periferik nöropatinin varlığının erken dönemde tespiti için yapılmıştır.

Metot İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran son beş yıl içinde diyabet tanısıyla izlenen 45 hasta, metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayan 45 hasta ve 45 sağlıklı olmak üzere toplam 135 kişi çalışmaya alınmıştır. Bu hastalarda Semmes-Weinstein 10 gr monofilaman testi ile distal simetrik sensörial periferik nöropati varlığı araştırılmıştır.

Bulgular Erken Tip 2 diyabetik grupta 14 hastada ve metabolik sendrom tanısı ile izlenen grupta 7 hastada monofilaman testi bulgularına göre sensörial nöropati olarak değerlendirilmiştir. Hastaların antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri ile nöropati arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların vücut kitle endeksi ($p=0.04$), açlık kan şekeri ($p=0.02$), HbA1c ($p=0.001$) ölçümleri ile nöropati arasında anlamlılık saptanmıştır.

Sonuç : Hiperglisemi, diyabet ve metabolik sendromun erken döneminde sensörial periferik nöropatiye yol açabilmektedir. Birinci basamakta nöropati tarama testi olarak monofilaman testi kullanılabilir. Bu sayede birinci basamakta diyabetik ayak ve buna bağlı komplikasyonların gelişimi engellenebilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabet, Metabolik Sendrom, Periferik Nöropati

DETERMINATION OF NEUROPATHY DEVELOPMENT IN EARLY PERIOD IN METABOLIC SYNDROME AND TYPE 2 DIABETIC PATIENTS**Abstract**

Introduction: Diabetes is a serious public health problem with rapidly increasing pandemics worldwide. Microvascular and macrovascular complications can begin before diabetes becomes evident. In order to prevent the progression of these complications especially in the early period, the diagnosis and treatment procedures should be well known. Sensory peripheral neuropathy, which is one of the microvascular complications, occurs with similar mechanisms in diabetes and metabolic syndrome. Our aim is to detect the presence of

sensorial peripheral neuropathy in the early stages of diabetes, using simple screening tests in primary health care.

Method A total of 135 patients, 45 patients of whom diagnosed with diabetes, 45 patients who met the criteria of metabolic syndrome and 45 healthy patients applied to the Internal Medicine outpatient clinic of Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital were included in the study. In these patients, the presence of distal symmetrical sensorial peripheral neuropathy was investigated with the Semmes-Weinstein 10 g monofilament test.

Results It was evaluated that 14 patients who were in the early stage of type 2 diabetes and 7 patients with metabolic syndrome had sensorial neuropathy according to the findings of the monofilament test. When the relationship between patients anthropometric and biochemical values and neuropathy was examined, body mass index ($p = 0.04$), fasting blood glucose ($p = 0.02$), and patients' HbA1c ($p = 0.001$) were found to be significantly related to neuropathy.

Conclusion: These results show that, hyperglycemia may cause peripheral neuropathy in patients diagnosed with diabetes and metabolic syndrome at early stage. Monofilament test can be used as primary neuropathy screening test. In this way, the development of diabetic foot and related complications can be prevented in primary care..

Key words: Type 2 Diabetes, Metabolic Syndrome, Peripheral Neuropathy

1. GİRİŞ

Diyabet (DM), tüm dünyada pandemiyle seyreden, pankreasın insülin salgılamasında meydana gelen bozukluk veya insülinin etkili olduğu son organda etkili şekilde kullanılmadığı, ciddiyeti giderek artan kronik hastalık ve ölüm nedeni olarak tanımlanmaktadır(WHO, n.d.). Diyabetin etyopatogenezinde birçok faktör özellikle; herediter faktörler, hareketsiz yaşam biçimi ve sağlıksız beslenme suçlanmaktadır(Miles et al., 1989). Ülkemizde 2010 yılında yapılmış olan ‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP II)’ye göre 20 yaş üstü bireylerde diyabet prevalansının %13,7, obezite sıklığı %32’i olduğu gösterilmiştir(Satman et al., 2013). Hali hazırda yapılan çalışmalarda birçok ülkede diyabet hastalarının %25-40’ının tanısı bile konulmadan yaşamına devam ettiği bilinmektedir (Bilge et al., 2016),(Danaei et al., 2009).

Metabolik sendromlu hastalarda ise anormal glikoz ve lipid metabolizması, hiperkuagulopati, fibrinoliz bozuklukları ve inflamatuvar süreçler yaşanabilmektedir. Metabolik sendrom da diyabet gibi hızla artmakta özellikle özellikle 20 yaş nüfusun %23.7’isini etkilediği gösterilmiştir (Ford et al., 2002). Hem diyabetik, hem de metabolik sendrom hastaların izlemlerinde erken dönemlerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir(Gültekin et al., 2016). Mikrovasküler komplikasyonlardan en önemlisi biriside periferik sensorial nöropatidir(BÖRü et al., 2004). Diyabetik nöropatide,

glikozidasyon son ürünlerinin sinir hücrelerinin myelin kılıflarında birikmesiyle, immün sistemin makrofajlarına daha duyarlı hale gelerek sinir hücrelerinde demiyelizasyona ve yıkıma neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak sinir iletiminde yavaşlama, hastada ağrı ve sonrasında paraestezi gibi semptomlar meydana gelmektedir (Parmaksız, 2011). Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda diyabetik nöropatinin hastalığın seyri sırasında gelişme oranının %7-80 arasında olduğu gösterilmektedir(BÖRü et al., 2004),(Şahin et al., 2017),(Karsidag et al., 2005). Diyabetik nöropati en sık görülen şekli distal simetrik nöropatidir. Distal simetrik nöropati büyük ve küçük sinirlerin aksonlarının tutulumlarına bağlı olarak hastanın semptomları farklılık gösterebilmektedir. Büyük aksonal liflerin tutulumuna bağlı vibrasyon ve ağrı duyusu kaybı hastanın hayat kalitesinde azalma, küçük liflerin tutulumuna bağlı ağrı, yanma ve ısı duyusu kaybı oluşmaktadır(Bansal et al., 2006). Küçük liflerdeki oluşan nöropati hastanın morbidite ve mortalitesinden sorumludur. Özellikle diyabetik nöropatinin en önemli klinik prezantasyonu diyabetik ayak ve buna bağlı enfeksiyonlardır. Diyabete bağlı hasta tedavi maliyetlerinin %33'ü diyabetik ayağa bağlı komplikasyonlar oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(Hicks et al., 2016),(Driver et al., 2010).

Çalışmamızda, hastanemiz diyabet polikliniğine başvuran ilk tanı tarihi beş yıldan az olan erken diyabetik hastalarla, dahiliye polikliniğine başvuran ve metabolik sendromu kriterlerini karşılayan hastalardaki periferik sensörial nöropati sıklığı ve bunun metabolik parametrelerle ilişkisini saptamak için yapılmıştır.

Yöntem: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran diyabet tanısı ve metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayan 135 hasta çalışmaya alınarak kesitsel bir araştırma yapıldı. Dahiliye polikliniğine başvuran hastalar randomize olmayan şekilde, son beş yıl içinde diyabet tanısıyla izlenen 45 hasta, metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayan 45 hasta ve 45 sağlıklı olmak üzere toplam 135 kişi çalışmaya alınmıştır. Metabolik sendromlu hastalar International Diabetes Foundation (IDF)-2005, metabolik sendrom tanı kriterlerine göre çalışmaya alınmıştır(Arslan et al., 2009). Abdominal obezite (Bel çevresi: erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm), Triglicerid ≥ 150 mg/dl, HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl, kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg, açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız 2010 eylül ve aralık ayında hastane tez kurulundan izin alınarak yapılmıştır. Bu hastalardan daha önceden nöropati neden olabilecek etkenler folat, vitamin B6 ve vitamin B12 eksikliği nedeniyle izlenen hastalar, hipolisemi, malnutrisyon, anoreksi, servikal ve lomber disk hernisi tanısı olanlar, üremi, tiroid disfonksiyonu, herediter nöropatisi olan hastalar, paraneoplastik hastalık nedeniyle takip edilen

hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onamla izin alınmıştır. Hastalara ait yaş, cinsiyet, VKİ(vücut kitle indeksi), sigara kullanım öyküsü, ellerinde bulunan metabolik parametreleri(Açık kan glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), trigliserit, AST (asparata amino transferaz), ALT(alanin amino transferaz),HbA1 C ve mikroalbumin değerleri rutin kontrolleri sonrasında not edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda periferik sensörial nöropatinin varlığını tespit etmek için hastalara 10 gr Semmes-Weinstein Monofilament uygulanmıştır.

Semmes-Weinstein Monofilament Testinde, hastaya onun göremeyeceği bir şekilde ayak derisindeki 10 ayrı noktaya monofilaman eğilene kadar basınç uygulanmış. Hastalardan bir şey hissettiklerinde ağrı var olup olmadığı sorulmuştur. Daha önce belirlenen 10 ayrı noktanın 7'sinin hissedilmesi sensorial duyu kaybının olmadığına göstergesi olarak kabul edilmiştir. Araştırmanın kısıtlılıkları, hastaların seçimi sırasında rastgele örneklem tekniği kullanmıştır. Periferik sensörial duyu kaybının saptanmasında Semmes-Weinstein monofilamen testinin duyarlılığı %36 ila %92 arasında değişmektedir. Çalışmamıza katılan hastalara monofilaman testini doğrulamak için elektrofizyolojik inceleme yapılmamıştır.

Çalışmamızda, kategorik verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis-H Testi kullanıldı. Korelasyon analizleri ise Pearson korelasyon testi ile gerçekleştirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

287

2. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $52,45\pm12,04$ yıl olarak hesaplandı (Tablo 1). Çalışmaya 63 (%46..7)'i kadın 72 (%53.3)'ü erkek toplam 135 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları $52,46\pm12.04$ (20-80) yıl idi. Ortalama VKİ (Vücut Kitle indeksi): $23,31\pm3.99$ kg/m² , açlık kan şekeri (AKŞ): 103.85 ± 21.08 mg/dL, HbA1c: 5.80 ± 0.63 %, LDL-kolesterol: $132,71\pm36,60$ mg/dL, HDL-kolesterol: 48.87 ± 9.75 mg/ dL ve TG: 160.23 ± 63.82 mg/dL olarak hesaplandı. (Tablo 1)

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	135,00	20,00	80,00	52,45	12,04
VKİ (kilogram/cm ²)	135,00	23,31	50,30	32,72	3,99
AKS (mg/dl)	135,00	72,00	199,00	103,85	21,08
Üre(mg/dL)	135,00	0,30	51,00	27,78	9,83
Kreatinin (mg/dL)	135,00	0,69	9,00	1,35	1,64
Ürikasit (mg/dL)	135,00	0,80	9,00	4,41	1,41
Total Kolesterol(mg/dL)	135,00	124,00	321,00	213,63	44,15
HDL(mg/dL)	135,00	30,00	70,00	48,87	9,75
LDL(mg/dL)	135,00	22,00	215,00	132,71	36,60
Trigliserit(mg/dL)	135,00	48,00	464,00	160,23	63,82
HbA1C(%)	135,00	5,00	8,00	5,81	0,63
Mikroalbinüri(mg/gün	135,00	0,80	66,00	11,36	12,68

Tablo 1 :Demografik Veriler

Çalışmamızda, tanı tarihi 5 yıldan az olan diyabetik grup, ile metaolik sendrom tanısıyla izlenen grup ve sağlık grubun yaş, VKİ, total kolesterol, HDL, LDL, HbA1c arasında farklılık bulunmaktadır. ($p<0.05$).

288

	Yaş (Yıl)	VKİ (kg/cm ²)	Total Kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HbA1c	Mikroalbuminüri (mg/gün)
Diyabetik Grup	57,20	33,31	189,33	47,04	112,24	6,50	11,86
Metabolik Sendrom Grubu	50,40	33,23	208,72	49,27	127,60	5,47	11,63
Sağlıklı Grup	49,76	30,69	242,84	50,31	158,29	5,45	10,57
p	0.002	0.001	0.0001	0.383	0.0001	0.0001	0.9

Tablo 2 : Çalışma grupları arasındaki demografik grupları arasındaki farklılık

		Monoflaman Test Göre Nöropati		p
		Yok	Var	
	Diyabetik Grup	32	13	0.0005
	Metabolik Sendrom Grubu	38	7	
	Sağlıklı Grup	45	0	

Tablo 3 : Gruplar arasındaki nöropati farklılığı

Erken Tip 2 diyabet (DM) tanısı alanlar birinci grup, metabolik sendrom tanısı alan hastalar ikinci grup, sağlıklı kişiler üçüncü grup olarak tanımlanmıştır. Nöropati sıklığı açısından üç grup karşılaştırıldığında birinci ve ikinci grubular da monofilament testi pozitif nöropati sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p=0,005$).

	VKI	AKS	Total Kolesterol	HDL	LDL	HbA1C	Mikroalbuminüri	Trigliserit
p	0,04	0,02	0,18	0,62	0,14	0,001	0,77	0,2

Tablo 4: Nöropatinin metabolik parametrelerle ilişkisi

289

Çalışmamızda, erken diyabetikler, metabolik sendromlu ve sağlıklı grubun açlık kan şekeri($p=0.02$) , vücut kitle indeksi (VKİ) ($p=0.04$) ve HbA1C ($p=0.001$) nöropati varlığı anlamlı ilişkili olduğu gösterildi. Metabolik sendromlu ve erken diyabet tanısıyla takip edilen hastaların nöropatiyle ilişkisine bakıldığında AKS ($p=0.001$) ve HbA1c($p=0.001$) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki varken, VKİ'i ($P=0.89$) ile nöropati arasında ilişki saptanmamıştır.

3. TARTIŞMA

Tip 2 diyabet tüm dünyada hareketsiz yaşam tarzı, sağlıksız beslenme ve birçok faktör neden olduğu kronik metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. IDF (International Diabetes Federation) göre tüm dünyada 20-75 yaş arasındaki popülasyonda diyabet görülme oranının 2017 yılında %8.8 olduğunu, 2045 yılına gelindiğinde ise bu oranın %9.9'a ulaşacağını öngörmektedir(*IDF Diabetes Atlas*, 2020). Diyabetik hastalarda periferik sensörial nöropati görülme oranının çalışmalarda %16-%66 arasında geniş bir aralıkta değiştiği bildirilmektedir(Andrew et al., 2005). Çalışmamızda, hastaya özellikle diyabet tanısı konmadan önce pencere döneminde hastanın kan şekeri düzeyinin nasıl seyrettiği, hastanın tanı alıp tedavi başlanana olan süre bilinmediğinden hiperglisemini sinir hücreleri üzerinde oluşturduğu hasar

ve nöropati düzeyi bilinmemektedir. Diyabetik nöropati özellikle diyabetik ayak gelişimine ve de diyabetik olmayan hastalara göre ampütasyon sıklığı 20 kat fazla görülmektedir(Boulton et al., 2008),(Moxey et al., 2011). Bu nedenle diyabetik hastalarda nöropatin gelişiminin izlenmesi ve erken tespiti diyabete bağlı komplikasyonların hastaya verdiği engellik durumu ve sağlık sistemi üzerindeki maliyetin azaltılması yönünden önem taşımaktadır.

Metabolik sendromun tanı kriterlerinden olan yüksek trigliserit düzeyleri ve düşük HDL düzeyleri diyabetin seyri sırasında benzer şekilde görülmektedir. Bu anormallikler lipotoksisite neden olmakta sinir hücreleri, pankreasın beta hücreleri ve böbrek hücreleri üzerinde restriksiyona neden olmaktadır(Perego et al., 2019). Pittenger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromlu ve diyabetik hastalarda sensörial nöropatinin erken dönemde gelişebileceği ve hastanın VKİ, HbA1c, açlık kan glukozu ile nöropati doğrudan, hastanın HDL düzeyi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır(Pittenger et al., 2005). Bizim yaptığımız çalışmada HDL düzeyiyle bir ilişki saptamadık. Bunun nedeninin sağlıklı grupta yer alan hastaların HDL düzeylerinin genel olarak düşük olduğundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Metabolik sendrom tanı kriterlerinden biri olan trigliserit yüksekliğinin lipotoksisiteye yol açarak zaman içinde hem motor hemde sensörial nöronları etkilemektedir(Lim et al., 2020),(Turner et al., 1999). Yaptığımız çalışmada nöropati ile hem diyabetik, hemde metabolik sendrom tanısıyla aldığımız trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bunun sebebinin seçtiğimiz hasta grubunu erken diyabetik gruptan oluşması, hastaların daha fazla hekim ziyareti yapması ve erken dönemde hipertrigliseritemi tedavisi başlanması olduğunu düşünmekteyiz.

4. SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabetin önlenmesi, tanı ve tedavisi için özellikle yeni stratejiler geliştirmektedir. Obezite ve diyabetin yönetimi tüm dünyada, özellikle Avrupa ülkelerinin çoğu tıp fakülteleri müfredatlarında ayrı bir ders olarak yer almaktadır. Ülkemizde de ciddi bir halk sağlığı sorunu olan diyabetin ayrı bir ders olarak multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması hekim adaylarının farkındalığını ve bilgi düzeylerinin artırılması hastalıkla mücadele başarısını artırmabileceğini düşünmekteyiz. Diyabetik hastaların kan şekerlerinin regülasyonu, bu hastaların kilo vermesi ve HbA1c düzeylerinin düşürülmesi, diyabetik bağlı komplikasyonlarının geciktirilmesi neden olacaktır.

Tip 2 diyabeti aşkar hale gelmesinden önceki pencere döneminde minör komplikasyonlar oluşabilmektedir. Birinci basamakta 10gr monofilamen testi ile bu hastaların taramasının

yapılması ve erken tedavi ve izleminin diyabetik ayak ülserasyonu ve amputasyon, yürüme bozukluğu ve düşmeyle ilişkili yaralanmaların azalmasına neden olacaktır.

ACIKLAMA

Bu araştırmanın verileri Hasan Hüseyin Mutlu'nun uzmanlık tezinden alınmıştır.

KAYNAKLAR

Andrew, J., Gunne, R., & Jan, A. (2005). The global burden of diabetes foot disease. *Lancet*, 366, 1719–1724.

Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., Can, S., Çorakçı, A., Dağdelen, S., & Demirağ, N. G. (2009). Metabolik sendrom klavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.

Bansal, V., Kalita, J., & Misra, U. K. (2006). Diabetic neuropathy. *Postgraduate Medical Journal*, 82(964), 95–100.

Bilge, U., Gültekin, G., Bilgin, M., & Ünlüoğlu, İ. (2016). Bir Aile Hekimliği polikliniğine başvuran kırk yaş altı populasyonda obezite ve insülin direnci oranları. *Turkish Journal of Family Practice/Türkiye Aile Hekimligi Dergisi*, 20(2).

BÖRÜ, ülkü T., ALP, R., SARGIN, H., KOÇER, A., SARGIN, M., LÜLECI, A., & YAYLA, A. (2004). Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocrine Journal*, 51(6), 563–567.

Boulton, A., Armstrong, D., Albert, S., Frykberg, R., Hellman, R., Kirkman, M., Lavery, L., LeMaster, J., Mills Sr, J., & Mueller, M. (2008). Comprehensive foot examination and risk assessment. *Endocrine Practice*, 14(5), 576–583.

Danaei, G., Friedman, A. B., Oza, S., Murray, C. J. L., & Ezzati, M. (2009). Diabetes prevalence and diagnosis in US states: analysis of health surveys. *Population Health Metrics*, 7(1), 16.

Driver, V. R., Fabbi, M., Lavery, L. A., & Gibbons, G. (2010). The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *Journal of Vascular Surgery*, 52(3), 17S-22S.

Ford, E. S., Giles, W. H., & Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 287(3), 356–359.

Gültekin, G., Ünlüoğlu, İ., Bilgin, M., & Bilge, U. (2016). Obesity and Insulin Resistance Rates in a Population Under 40 Years Old Who Admitted to a Family Medicine Outpatient Clinic. *Turkish Journal of Family Practice*, 20(2), 50–53.

Hicks, C. W., Selvarajah, S., Mathioudakis, N., Sherman, R. E., Hines, K. F., Black, J. H., & Abularrage, C. J. (2016). Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs. *Annals of Vascular Surgery*, 33, 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.11.025>

IDF Diabetes Atlas. (2020, January). <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>

Karsidag, S., Morali, S., Sargin, M., Salman, S., Karsidag, K., & Us, O. (2005). The

- electrophysiological findings of subclinical neuropathy in patients with recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 67(3), 211–219.
- Lim, S., Oh, T. J., Dawson, J., & Sattar, N. (2020). Diabetes drugs and stroke risk: Intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(1), 6–15.
- Miles, S. H., Lane, L. W., Bickel, J., Walker, R. M., & Cassel, C. K. (1989). Medical ethics education: Coming of age. In *Academic Medicine* (Vol. 64, Issue 12, pp. 705–714). <https://doi.org/10.1097/00001888-198912000-00004>
- Moxey, P. W., Gogalniceanu, P., Hinchliffe, R. J., Loftus, I. M., Jones, K. J., Thompson, M. M., & Holt, P. J. (2011). Lower extremity amputations—a review of global variability in incidence. *Diabetic Medicine*, 28(10), 1144–1153.
- Parmaksız, İ. (2011). *Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri (Derleme)*.
- Perego, C., Da Dalt, L., Pirillo, A., Galli, A., Catapano, A. L., & Norata, G. D. (2019). Cholesterol metabolism, pancreatic β -cell function and diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*.
- Pittenger, G. L., Mehrabyan, A., Simmons, K., Dublin, C., Barlow, P., & Vinik, A. I. (2005). Small fiber neuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 3(2), 113–121.
- Şahin, G., Dabak, M. R., Sezgin, G., Dolapçioğlu, C., Ahıskalı, E., & Bayramiçli, O. U. (2017). Relationship Between Autonomic Diabetic Neuropathy and Glycemic Control. *Ankara Medical Journal*, 17(4), 245–252.
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., & Canbaz, B. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28(2), 169–180.
- Turner, R. C., Cull, C. A., Frighi, V., Holman, R. R., & Group, U. K. P. D. S. (UKPDS). (1999). Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *Jama*, 281(21), 2005–2012.
- WHO. (n.d.). *Diabetes*. Retrieved April 19, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>