

Diyabetin Komplikasyonları

Complication of Diabetes

Nazlıcan İĞCİ¹, Nurten AKKEÇECİ¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Diyabet (DM), bozulmuş insülin sekresyonu veya bozulmuş insülin etkisi ya da genellikle her ikisinin meydana geldiği kronik hiperglisemi ile karakterize heterojen metabolik bir bozukluktur. Hiperglisemi sonucu meydana gelen diyabete bağlı komplikasyonlar oldukça yaygındır ve birçok morbidite ve mortaliteden sorumludur. Diyabete bağlı oluşan doku hasarının ana nedeni hiperglisemidir. Çoğu hücre hiperglisemiye maruz kaldığında hücre içi glikoz taşınmasını azaltarak hücre içi glikoz konsantrasyonunu sabit tutabilmektedir. Retinadaki kılcal endotelial hücreler, renal glomerulustaki mezangiyal hücreler, periferik sinirlerdeki nöronlar ve Schwann hücreleri hiperglisemide en çok zarar gören hücrelerdir. Çünkü bu hücreler hiperglisemiye maruz kaldıklarında hücre içi glikoz taşınmasını azaltamazlar ve bu hücrelerde hücre içi glikoz konsantrasyonu artar. Glikoz konsantrasyonunun yüksek olması sonucunda da hücrel mekanizmalarda değişiklikler gerçekleşir. Diyabetin komplikasyonlarına sebep olan hücrel mekanizmalar; artan polyol yolu akışı, ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) hücre içi üretimi, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve artan heksozamin yolu aktivitesidir. Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Diyabetin akut komplikasyonları hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar koma ve hipoglisemidir. Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak kendi içinde ayrılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında nöropati, nefropati ve retinopati bulunmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar ise kardiyovasküler hastalıklar, felç ve periferik vasküler hastalıklardır. Bu derlemenin amacı, diyabetin komplikasyonları ve diyabetin komplikasyonlarına sebep olan hücrel mekanizmalar hakkında bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: Akut komplikasyonlar, diyabet, hücrel mekanizmalar, kronik komplikasyonlar

Abstract

Diabetes (DM) is a heterogeneous metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia caused by impaired insulin secretion impaired insulin action, or usually both. Diabetes-related complications resulting from hyperglycemia are quite common and are responsible for many morbidity and mortality. The main cause of tissue damage due to diabetes is hyperglycemia. When most cells are exposed to hyperglycemia, it can keep the intracellular glucose concentration constant by reducing intracellular glucose transport. Capillary endothelial cells in the retina, mesangial cells in the renal glomerulus, neurons in peripheral nerves, and Schwann cells are the most damaged cells in hyperglycemia. Because when these cells are exposed to hyperglycemia, they cannot decrease the intracellular glucose transport, and the intracellular glucose concentration increases in these cells. As a result of high glucose concentration, changes occur in cellular mechanisms. Cellular mechanisms causing complications of diabetes; increased polyol pathway flux, intracellular production of advanced glycation end products (AGE), protein kinase C (PKC) activation, and increased hexosamine pathway activity. Complications of diabetes are divided into acute and chronic complications. Acute complications of diabetes are hyperglycemia, diabetic ketoacidosis, hyperosmolar coma, and hypoglycemia. Chronic complications of diabetes are divided into microvascular and macrovascular complications. Microvascular complications include neuropathy, nephropathy, and retinopathy. Macrovascular complications are cardiovascular diseases, stroke, and peripheral vascular diseases. The purpose of this review is to provide information about the complications of diabetes and the cellular mechanisms that cause diabetes complications.

Keywords: Acute complications, diabetes, cellular mechanisms, chronic complications,

Yazışma Adresi: Nurten Akkeçeci, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Avşar Yerleşkesi 46100, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 530 884 25 33 **e-mail:** seringec@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3197-7175, 0000-0003-1915-2330

Geliş tarihi: 19.01.2023

Kabul tarihi: 20.10.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1239400

GİRİŞ

Diyabet (DM), bozulmuş insülin sekresyonu veya bozulmuş insülin etkisi ya da genellikle her ikisinin meydana geldiği kronik hiperglisemi ile karakterize heterojen metabolik bir bozukluktur (1). DM, genel olarak tip 1 diyabet (T1DM), tip 2 diyabet (T2DM), gestasyonel diyabet (GDM) ve diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri olarak sınıflandırılır (2). Hiperglisemi sonucu meydana gelen diyabete bağlı komplikasyonlar oldukça yaygındır ve birçok morbidite ve mortaliteden sorumludur (3). Diyabet ve komplikasyonları küresel bir sağlık tehdidi oluşturmaktadır. Dünyada diyabetli bireylerin sayısı son otuz yılda dört katına çıkmıştır ve her 11 kişiden birinin diyabet hastası olduğu ve bunların da %90'ının T2DM'li olduğu belirtilmektedir (4).

Hem T1DM'de hem de T2DM'de, çeşitli genetik ve çevresel faktörler nedeniyle oluşan hiperglisemi, β hücre kütlesi ve/veya fonksiyonunun ilerleyici kaybına neden olmaktadır. Hiperglisemi meydana geldiğinde, diyabet tiplerinde ilerleme oranları farklı olsa da aynı kronik komplikasyonların gelişme riski vardır (2).

Diyabete bağlı oluşan doku hasarının ana nedeninin hiperglisemi olduğu belirtilmektedir. Bu hasarı genetik yakınlık veya hipertansiyon gibi ek faktörler hızlandırmaktadır. Çoğu hücre hiperglisemiye maruz kaldığında hücre içi glikoz taşınmasını azaltarak hücre içi glikoz konsantrasyonunu sabit tutabilmektedir. Retinadaki kılcal endotel hücreleri, renal glomerulustaki mezengiyal hücreler, periferik sinirlerdeki nöron ve Schwann hücreleri hiperglisemide en çok zarar gören hücrelerdir. Hipergliseminin zarar verdiği bu hücreler hiperglisemiye maruz kaldıklarında hücre içi glikoz taşınmasını azaltamaz ve hücre içinde glikoz konsantrasyonu artar. Glikoz konsantrasyonunun yüksek olması sonucunda da hücresel mekanizmalarda değişiklikler gerçekleşir. Diyabetin komplikasyonlarına sebep olan hücresel mekanizmalar; artan polyol yolu akışı, ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) hücre içi üretimi, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve artan heksozamin yolu aktivitesidir (5).

Normal şartlarda polyol yolunun aldoz redüktaz enzimi hücredeki toksik aldehitleri, inaktif alkollere indirgemektedir (5). Hiperglisemik koşullarda polyol yolunun aldoz redüktaz enzimi glikozu indirger ve sorbitol oluşur. Bu süreçte aldoz redüktaz enzimi, kofaktör olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) tüketir (6). NADPH'nin azalmasıyla antioksidan olan indirgenmiş glutatyonun rejenerasyonu olamayıp miktarının azalmasıyla hücre içi oksidatif strese duyarlılık artar (5). Artmış sorbitolün özellikle oküler lenste oksidatif stres oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir (6).

Yüksek glikoz konsantrasyonunda, AGE'nin hücre içi üretimi sonucu gen transkripsiyonunda yer alan proteinler modifikasyona uğrar. Ayrıca bu ilerlemiş glikasyon son ürünleri hücre dışı matriks moleküllerini modifiye edebilir ve bu matriks molekülleri ile hücre arasındaki sinyalleri değiştirerek, hücre işlev bozukluğuna neden olabilmektedir. Ek olarak AGE öncülleri

hücre dışına geçip albümin gibi dolaşım proteinlerini modifiye edebilir ve bu proteinler AGE reseptörlerini aktive edebilir, böylece inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimine neden olur. Bu da vasküler patolojiyle sonuçlanabilmektedir (5).

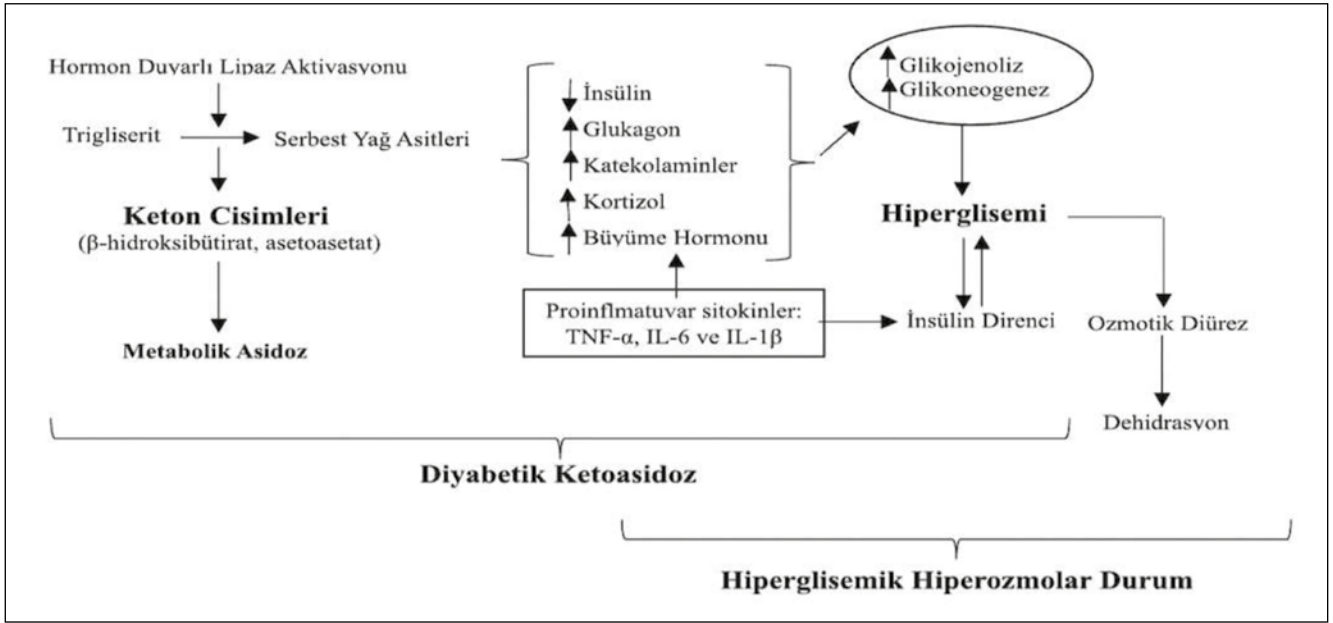
Hücre içindeki hiperglisemi durumu PKC'yi aktive edebilir ve bu da gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir. Bunun sonucunda vazodilatörler azalır ve endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerde artış gerçekleşir. Bu durum vasküler anormalliklere ve kan akışında bozukluklara neden olabilmektedir. Diyabetik sıçanlara PKC inhibitörlerinin oral olarak uygulanması sonucu, glomerüler filtrasyon hızının, albümin atılım hızının ve retinal dolaşımın iyileştiği belirtilmiştir (7).

Komplikasyonlardan sorumlu tutulan bir diğer yol heksozamin yoludur. Glikoz konsantrasyonu yüksek olduğunda, bu glikoz, glikoliz ile metabolize edilir. Glikolitik yolda oluşan fruktoz-6 fosfatın bir kısmı, glukozamin-6 fosfata ve son olarak üridin difosfat (UDP) N-asetil glukozamine dönüştüğü heksozamin yoluna yönlendirilir. N-asetil glukozamin de gen ekspresyonunda patolojik değişikliklere neden olur (5). Bu yolun hem hipergliseminin neden olduğu glomerüler hücre gen ekspresyon anormalliklerinde hem de hipergliseminin neden olduğu kardiyomiyosit disfonksiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (8,9).

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

Diyabetteki akut komplikasyonlar hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar koma ve hipoglisemidir. Hem T1DM'de hem de T2DM'de plazma glikozu yükselir ve hiperglisemi oluşur. Diyabetik ketoasidoz, diyabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir genellikle T1DM'de ortaya çıkar (10,11). T1DM'li yetişkinlerin %15-20'sinde ve T1DM'li çocukların %30-40'ında diyabetin ilk belirtisi diyabetik ketoasidozdur (12). Diyabetik ketoasidoz, hiperglisemi (kan glikozu >250 mg/dl), metabolik asidoz (arteriyel pH <7,3 ve serum bikarbonat <18 mEq/L) ve ketozis üçlüsü ile karakterizedir (11). Belirgin hipergliseminin olmadığı durumda ise "öglisemik diyabetik ketoasidoz" terimi kullanılır (13). İnsülinin olmaması veya açlıkta azalmış insülin salgısı, başta glukagon ve kortizol gibi karşı düzenleyici hormon salgısını artırır ve lipolizi stimüle eder. Sonuçta karaciğerde yağ asitleri keton cisimlerine dönüşür. Serumda ve idrarda keton cisimlerinde artış olur. Diyabetik ketoasidozda koma ortaya çıkabilir ve bu komanın nedeni hiperosmolaritedir (10,12,13). Ayrıca artmış kan glikozu, makrofajlarda proinflamatuvar sitokinlerin (tümör nekroz alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve IL-1 β gibi) yapımını uyarır ve bu durum insülin salgısını ve hassasiyetini bozar bu da insülin direncine neden olur (Şekil 1) (12).



Şekil 1. Diyabetik Ketoasidoz Patogenezi (12).

Solunumda keton cisimlerinin olmasından dolayı bireyin nefesi aseton kokar. Kan şekerinin 170 mg/dl ve üzeri olması durumunda idrarla glikoz atımı gerçekleşir ve bu da beraberinde su ve elektrolit kaybına neden olur. Bireyde poliüri görülür ve elektrolit ve su kaybını yerine koymada yetersiz olur ve bu durum hiperosmolaritenin daha da artmasıyla sonuçlanır (14). Keton cisimlerinin artışı aynı zamanda metabolik asidoza neden olur ve solunumsal kompensatuvar mekanizma devreye girerek derin ve hızlı solunuma (Kussmaul solunum) neden olur (10). Diyabetin bir diğer akut komplikasyonu hipergliseminin eşlik ettiği hiperosmolar komadır ve genelde yaşlı T2DM'li bireylerde ortaya çıkar ancak çocuklar ve genç yetişkinlerde de görülebilir (12,13,15). Hipergliseminin eşlik ettiği bu akut komplikasyonda kan glikozu 600 mg/dL'yi aşar ve serum osmolaritesi 300 miliosmolü geçer (15). Hiperglisemik hiperosmolar durumda insülin sekresyonu diyabetik ketoasidoza göre daha yüksektir ve karşı düzenleyici hormon salgısı daha düşüktür. İnsülin sekresyonunun antipolitik etkisi nedeniyle hiperglisemik hiperozmolar durumda keton cisimleri oluşmaz veya çok az oluşur (12,13). Hücre dışı sıvının glikoz konsantrasyonu ve osmolaritesi arttıkça osmotik gradyan oluşur. Glomerüler filtrasyon hızı başlangıçta artar ve bu da glikozüri ve osmotik diüzeze yol açar. Başlangıçta bu durum şiddetli hiperglisemiye önlener ancak devam eden osmotik diürez ile hipovolemi meydana gelir ve glomerüler filtrasyon hızı düşer ve hiperglisemi şiddetlenir (15). Serum osmolaritesi 300 miliosmolü geçtiğinde bireyde letarji ve konfüzyon meydana gelir. Osmolarite 330 miliosmolü geçtiğinde ise koma meydana gelir (16).

Diyabetin akut komplikasyonlarından biri olan hipoglisemi, kan glikozu 90 mg/dl'nin altına düştüğünde meydana gelmektedir. İnsülin dozunun fazla gelmesi,

oral antidiyabetik ilaçlar, uzun süren açlık durumu ve şiddetli egzersizler hipoglisemiye neden olabilir. Hipoglisemiye yanıt olarak kan glikozunu yükselten glukagon, epinefrin ve büyüme hormonunda artış meydana gelir. Glikoz seviyesi düşmeye devam ettikçe kalp çarpıntısı, sinirlilik, terleme ve baş ağrısı ortaya çıkar. Glikozun 50 mg/dl'nin altına düşmesi ise bilişsel anormallikler ve ilerleyen durumda koma ve beyin hasarına neden olur (16). Hipoglisemi, diyabette genel olarak görülen bir komplikasyon olsa da T1DM'li bireyler hipoglisemiye daha yatkındır (10).

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak kendi içinde ayrılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında nöropati, nefropati ve retinopati bulunmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar ise kardiyovasküler hastalıklar, felç ve periferik vasküler hastalıklardır (17). Periferik vasküler hastalıklar, iyileşmeyen morluklara veya yaralanmalara, kangrene ve nihayetinde amputasyona neden olabilmektedir (18). Diyabetik ayak sendromu nöropati, periferik vasküler hastalıklar ve enfeksiyonla ilişkili ayak ülserleri olarak tanımlanır ve alt ekstremitte amputasyonunun önemli bir nedenidir (3). Diğer komplikasyonlar arasında diş hastalıkları, grip ve pnömoni gibi enfeksiyonlara karşı direncin azalması ve diyabetli hamile kadınlarda makrozomi ve bazı doğum komplikasyonları yer almaktadır (16).

Diyabetik nöropati hem periferik hem de otonom sinir sistemi bölümlerini kapsayan bir komplikasyondur (14). Nöropati varlığında diyabetli bireyler bilişsel gerilemeye yatkındır ve uzun yıllar içinde kötü

kontrollü diyabette nöropatinin prevalansı %40'a kadar çıkmaktadır (19). Nöropatinin ilerlemesi, klinik olarak kapiller bazal membran kalınlaşması ve endotel hiperplazisi gibi vasküler anormalliklerin gelişmesi ve ardından hipoksi oluşumuyla karakterizedir (20). Ayrıca Amerikan Kalp Derneği diyabette görülen bilişsel bozulmaya diyabetik vasküler hastalığın da katkıda bulunduğunu belirtmektedir (21). Diyabette, uzun sinir lifi terminallerinin kaybıyla sinir iletim hızı azalmaktadır. Bu nedenle ağrı, karıncalanma, duyu ve reflekslerde kayıplar olur. Genellikle bu durum önce ayaklarda görülür ve daha sonra diğer bölgeleri, özellikle de elleri etkilemektedir. Motor nöron fonksiyonuna ek olarak otonom sinir sistemi de diyabetten etkilenir. Diyabetli bireylerde beyin kan akışını sürdürmek için kalp hızı ve damar tonusunun ayarlanamaması sonucu ortostatik hipotansiyon görülebilir. Gastrointestinal sistemi innerve eden otonom sinirler etkilendiğinde ise gastroparezi, mide bulantısı, şişkinlik ve ishale yol açar ve bu durum oral ilaçların etkinliğini değiştirebilmekte, glisemik kontrolü etkileyebilmektedir. Glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve nöropatik ağrının yönetimi dışında diyabetik nöropatiye yol açan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Sonuç olarak diyabetin süresi ve glisemik kontrol eksikliği hem T1DM hem de T2DM'de nöropati için ana risk faktörleridir (20).

Diyabetik nefropati patogenezi tam olarak anlaşılmamasına rağmen son dönem böbrek hastalığının ana nedenidir (22). Son dönem böbrek hastalığı oluşumu, diyabetin başlangıç yaşı ve süresi ile bağlantılıdır (18). Diyabetik nefropati mezengial genişleme, bazal membran kalınlaşması ve glomerüloskleroz gibi patolojileri içerir. Bireyler hastalığın erken evresinde albuminüri geliştirebilir ve bu durum hastalığın ilerleyişi ve renal hasarla ilişkilidir (14). Glomerüler hasar devam ederse proteinüri görülür ve renal fonksiyonlarda kayıp meydana gelir. Hipertansiyon varlığı da bu süreci hızlandırmaktadır. Bu nedenle hipertansiyon yönetimi diyabetik nefropatinin kötü gidişatını engellemek için önemlidir (10). Diyabetik nefropatinin gelişiminde belirli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir (23). Ek olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, AGE oluşumu, transforme edici büyüme faktörü beta-1 (TGF- β 1) aktivasyonu, bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), PKC aktivasyonu, mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve reaktif oksijen türleri (ROS) diyabetik nefropatiye neden olan mekanizmalar arasındadır. Kronik hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres anjiyotensin-II düzeyinde artışa, PKC aktivasyonuna ve TGF- β ekspresyonuna neden olabilir bu da mezengial matriksin sentezini uyarır (24). Ayrıca diyabetik nefropatisi olan T2DM'li hastalarda TGF- β 1'in aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir (23).

Diyabetik retinopati, diyabette yaygın olarak karşılaşılan, görmeyi tehdit eden bir mikrovasküler

komplikasyondur. Uzun süreli diyabet ve gliseminin zayıf kontrolü, retinopatinin gelişimi ve ilerlemesi için ana risk faktörleri arasındadır (25). Klinik olarak diyabetik retinopati, nonproliferatif ve proliferatif hastalık evrelerine ayrılır. Hastalığın erken evrelerinde, hiperglisemi, kapiller duvardaki perisit ölümüne ve bazal membranın kalınlaşmasına neden olabilir, bu da retina içindeki kan damarlarının bütünlüğünde değişiklikler meydana getirir, kan-retina bariyerini ve vasküler geçirgenliği değiştirir. Proliferatif olmayan diyabetik retinopatinin bu ilk aşamasında, çoğu birey herhangi bir görme bozukluğu fark etmemektedir (20). Klinikte ise diyabetik retinopatinin erken belirtileri mikroanevrizmalar ve intraretinal kanamalardır (26). Anjiyogenik faktörlerin salınımı sonucu retina kılcal damarların dejenerasyonu veya tıkanması, durumu kötüleştirir. Bu durum hastalığı, makula ödemi olarak adlandırılan retinada neovaskülarizasyon ve sıvı birikiminin, görme bozukluğuna katkıda bulunduğu proliferatif faza ilerletir (20). Hastalık ilerledikçe preproliferatif retinopatili hastalarda intraretinal kanamaların sayısında ve boyutunda artış olur. Proliferatif diyabetik retinopati, retina dolaşımında gelişen yeni kan damarlarının oluşumunu içerir. Tedavi edilmediğinde süreç ilerler. Yeni damarlar gözün vitröz kavitesine uzanabilir ve kanama yapabilir, bu da görme kaybına neden olabilmektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde irisin stroması içinde yeni kan damarları oluşabilir ve buna fibrozis eşlik edebilir. Bu gelişme, göz içi basıncının yükselmesiyle neovasküler glokoma neden olarak aköz hümör çıkışını bloke eder. Proliferatif retinopati, T1DM'li hastaların %50'sinde varan oranda ve T2DM'li hastaların yaklaşık %10'unda ortaya çıkabilmektedir (26).

Diyabetli bireyler, normal bireylere oranla, kan kolesterol seviyesi ve diğer lipitlerin fazla olması nedeniyle ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı açısından daha yüksek risk altındadır (27). Ayrıca diyabete eşlik eden hipertansiyon ve hiperlipidemi birlikteliği ateroskleroz riskini daha da artırmaktadır. T1DM'li bireylerde hipertansiyon genellikle nefropatiye meydana geliyorken, T2DM'li bireylerde tanı esnasında karşılaşılmaktadır (10).

Hiperglisemi, nitrik oksiti (NO) inaktive eden reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır ve daha sonra endotel disfonksiyonuna yol açar. Artan reaktif oksijen türleri, PKC aktivasyonunu tetikleyerek kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunur. PKC'nin aktivasyonu, vasküler homeostazın değişmesine ve vasküler komplikasyonlara yatkınlığa neden olur. PKC ayrıca, NO inaktivasyonu ve vazokonstriktörlerin aşırı üretimi dahil olmak üzere farklı moleküler yollarla endotel hücrelerini etkiler. Azalmış NO ve artan vazokonstriktör üretimi vasküler aterosklerotik değişikliklere neden olur (28).

İnsülin direnci, metabolik sendromun patogenezinde merkez kabul edilir ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Ayrıca diyabetteki artmış VLDL üretimi, hipertrigliseridemiye neden olmaktadır. Bu durumla en

sık T2DM'de karşılaşırlar ve ayrıca HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) düşüklüğü ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein) yüksekliği de görülebilmektedir. Yüksek LDL, yüksek lipoprotein glikozillenmesi ve oksidasyonu, bazı pıhtılaşma faktörlerinin artması ve yüksek trombosit agregasyonu sonucu vasküler düz kasta proliferasyon, köpük hücre oluşumunun artması, vasküler yapıda değişiklikler ve aterosklerozla sonuçlanmaktadır (10).

Diyabetik ayak ülserleri, diyabetlilerde görülen diğer bir önemli komplikasyondur. Diyabetik anjiyopatisi olan bireylerde artan plantar basınç ve bozulmuş hücrel yara iyileşmesi gibi faktörlerin kombinasyonu sonucu ayakta lezyonlar meydana gelir. Diyabetlilerde %25 oranında görülebilmektedir ve tanıdan sonra bu hastalarda büyük oranda amputasyona ihtiyaç duyulmaktadır (29).

Aynı zamanda diyabetli bireyler, hücrelerin fagositoz yeteneğinin bozulması, vasküler lezyonlar ve inflamatuvar hücrelerin hasarlı bölgeye göç etmesindeki sorunlardan dolayı enfeksiyonlara daha yatkındır (10).

SONUÇ

Diyabet hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar koma ve hipoglisemi gibi akut ve nöropati, nefropati, retinopati, kardiyovasküler hastalıklar, felç ve periferik vasküler hastalıklar gibi kronik komplikasyonların eşlik ettiği metabolik bir hastalıktır. Diyabetin komplikasyonlarına sebep olan hücrel mekanizmaların aydınlatılması, yeni ilaç ve tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamızın herhangi bir finansal kaynağı yoktur. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019;127(01):1–7.
- Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(1):15–33.
- Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1–4.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625.
- Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J*. 1999;13(1):23–30.
- Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*. 1996;272(5262):728–731.

8. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(1):160–169.
9. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E, Trost SU, Suzuki M, Fukuda M, et al. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(45):44230–44237.
10. McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF. Endokrin Pankreas Bozuklukları. Erkan Çoban, Gültekin Süleymanlar. Hastalıkların Patofizyolojisi, 4.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006;516-526.
11. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(3):315–321.
12. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Medical Clinics of North America*. 2017;101(3):587–606.
13. Hassan EM, Mushtaq H, Mahmoud EE, Chhibber S, Saleem S, Issa A, et al. Overlap of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. *World J Clin Cases*. 2022;10(32):11702–11711.
14. Benjamin IJ, Giriggs RC, Wing EJ, Fitz G. Diabetes Mellitus, Hipoglisemi. Serhat Ünal. *Cecil Essentials of Medicine*. 9.Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2016;68-670.
15. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124–3131.
16. Açar E. Endokrin Pankreas. İnsan Fizyolojisi. 1.Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2021;968.
17. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241–255.
18. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008;88(11):1254–1264.
19. Hardigan T, Ward R, Ergul A. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction. *Clin Sci*. 2016;130(20):1807–1822.
20. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–188.
21. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713.
22. Papatheodorou K, Banach M, Edmonds M, Papanas N, Pappazoglou D. Complications of diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1–5.
23. Hellmich B, Schellner M, Schatz H, Pfeiffer A. Activation of transforming growth factor-131 in diabetic kidney disease. *Metabolism*. 2000;49(3):353–359.
24. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1–17.
25. Santos KG, Crispim D, Canani LH, Ferrugem PT, Gross JL, Roisenberg I. Relationship of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms with diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *Ophthalmic Genet*. 2012;33(1):23–27.
26. Frank RN. Diabetic retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(1):48–58.
27. Hall JE. İnsülin, Glukagon ve Diyabet Mellitus. Berrak Çağlayan Yeğen. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 13.Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2017;996.
28. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–9.
29. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):917.