

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE İLİ'NİN TİP 1 VE TİP 2 DİYABET HASTALIĞI'NDAKİ KARNESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SAVAŞ GÜR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. KUBİLAY ÜKİNÇ

Çanakkale/2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma,
aşağıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:...../...../.....

TEZ KONU BAŞLIĞI

ÇANAKKALE İLİ'NİN TIP 1 VE TIP 2 DİYABET HASTALIĞI'NDAKİ KARNESİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kubilay ÜKİNÇ

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

İmzası

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

ONAY:

Bu Tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri
üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu'nun/...../.....
tarih ve/..... Sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....

Dekan

TEŞEKKÜR

Geçirdiğim 'İç Hastalıkları İhtisas Eğitimi' süreci boyunca, üzerimde unutulmaz emekleri olan, özenilen bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, çalışmaktan her zaman onur duyduğum saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kubilay ÜKİNÇ'e,

Bu eğitim sürecinde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan İç Hastalıkları AD. Öğretim Üyeleri Yrd. Doç. Dr. Hacer ŞEN, Yrd. Doç. Dr. Fahri GÜNEŞ, Yrd. Doç. Dr. Emine BİNNETOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mehmet AŞIK ve Yrd. Doç. Dr. Erdem AKBAL'a, daha önce öğretim üyeliği görevi yapan Yrd. Doç. Dr. Sevinç ÜRETMEN GÖL ve Doç. Dr. Şenol KOBAK'a,

Tezimin hazırlanmasında ve istatistiklerin düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Coşkun BAKAR'a,

Hemen her koşulda, en zorlu şartlarda eğitimlerini tamamlama gayretinde olan ve onlarla keyifli bir ihtisas dönemi geçirdiğim tüm ÇOMÜ araştırma görevlisi ve öğrenci arkadaşlarıma, zorlu şartlarda sağlık ekibi olarak görev yaptığımız tüm ÇOMÜ hemşirelerine ve personellerine,

Bu zorlu süreçte en ağır şartlarda ortak çalıştığımız, birlikte çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Ayrıca bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan, desteklerini ve sıcak yüreklerini her zaman hissettiğim anneme ve abime, gösterdiği olgun anlayış ve her zor koşulda sabırlı bekleyişten ötürü biricik eşim Gülgün GÜR'e

teşekkür ederim...

ÖZET

Amaç: Diabetes mellitus; insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli olarak azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik hastalıktır.

2010 yılında rastgele seçilmiş 20 yaş ve üzerindeki 26,499 kişi ile yapılan TURDEP 2 Çalışması'nın sonuçları ile ülkemizde Tip 2 diyabet prevalansı %13,7 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; ÇOMÜ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile İç Hastalıkları Poliklinikleri olarak diyabet hastalarının ilk başvuruları ile kontrol ve değerlendirmeler sonrası tedavilerinin ve takiplerinin başarısını belirlemek ve gelişen komplikasyonlarını saptamaktır. Demografik, antropometrik, metabolik ve komplikasyon verilerini değerlendirip Çanakkale iline özel bir diyabet kartesi çıkarmaktır. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları'nın Çanakkale ili için diyabet hastalarının seyrinde önemini belirlemektir.

Materyal – Metot: Çalışmamız Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Poliklinikleri'ne Kasım 2008 ve Kasım 2012 tarihleri arasında başvuran ve diyabet tanısı bulunan toplam 2400 (157 Tip 1 DM ve 2243 Tip 2 DM, 1308 kadın ve 1092 erkek) hastanın verileri kullanılarak düzenlenmiş retrospektif bir çalışmadır.

Tüm hastaların yaş, boy, kilo, bki, sigara ve alkol kullanımı, ailede DM öyküleri, DM süreleri, HT ve DM tedavi durumları, komplikasyonları ve metabolik verileri değerlendirilmeye alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza alınan tüm hastalar içerisinde kadınlar, hem Tip 1 DM'de hem de Tip 2 DM'de daha yüksek orandadır. Aile öyküsü ve diyabet süresi benzer niteliktedir. Antropometrik ölçümlerde Tip 1 DM hastaları, Tip 2 DM hastalarından daha uzun (Tip1 DM: 164.4 ± 8.1 , Tip 2 DM: 162.3 ± 6.9), daha zayıf (Tip 1 DM: 63.4 ± 9.6 , Tip 2 DM: 75.0 ± 11.5) ve beden kitle indeksleri (Tip 1 DM: 23.4 ± 3.0 , Tip 2 DM: 28.4 ± 3.8) açısından daha düşüktür. Erkekler

kadınlara göre daha uzun, daha kilolu ve beden kitle indeksleri de daha yüksektir. Metabolik verileriyle hastalar AKŞ, TKŞ, lipid parametreleri açısından diyabet için belirtilen hedeflerden uzaktılar. Glisemik kontrol olarak hastaların HbA1c hedeflerine ancak dördüncü ve beşinci kontrollerinde ulaşabildikleri görülmüştür (HbA1c5: 6.7 ± 1.0 , HbA1c6: 6.7 ± 0.7).

Çalışmadaki hastaların çok büyük bir kısmı HT tedavisi ve herhangi bir diyabet tedavisi kullanmaktaydı, ancak takiplerde kan basıncı hedefi için HT tedavisinin yetersiz olduğu, kan basıncı hedefi için DM tedavisinin kısmen yanlış, kısmen yetersiz olduğu düşünülmüştür.

Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon açısından da hastaların kötü bir komplikasyon değerleri olduğu görülmüştür.

Hastaların tedavisinde diyabetin lipid hedefi olarak statin farmakoterapisinin yetersiz olduğu görülmüştür.

Sonuçlar: Bu sonuçlara göre Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları'nın Çanakkale ilinde olmasının diyabet hastalarının tedavi ve takiplerine yararı vardır. Ancak ek olarak hastaların düzenli egzersiz, tıbbi beslenme tedavisi ve sonrasında farmakolojik tedavilerle yeterli metabolik ve glisemik hedeflere ulaşabileceği düşünülmüştür. Takip ve tedavi revizyonu ile hastaların yaşam kalitesinde artış sağlanacaktır.

Bizim bu çalışmamız da dileğimiz Çanakkale ilinde diyabet hastalığı karnesi çıkartıp, bölgesel diyabet çalışmalarına, ulusal ve uluslararası literatürlere katkıda bulunabilmektir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, insülin, HbA1c, mikrovasküler, makrovasküler komplikasyon

ABSTRACT

Purpose: Diabetes mellitus, insulin, hormone secretion, and / or as an absolute or relative lack of insulin as a result the effect of carbohydrate, protein and fat metabolism disorders, chronic hyperglycemia leads to disease.

20 years and over 26,499 people in 2010, with a random selection of TURDEP 2 Study prevalence of type 2 diabetes in our country found to be %13.7.

Purpose of this study COMU in Endocrinology and Metabolism Diseases and Internal Medicine Polyclinics diabetes treatment and follow-up after the first application and the control and evaluation to determine the success of the complications of identifying and developing. Demographic, anthropometric, metabolic, and complications of diabetes report card data is to evaluate the special province of Çanakkale. Endocrinology and Metabolic Diseases such Çanakkale in the course of diabetes in order to determine the importance.

Material – Method: Study of COMU Faculty of Medicine, Internal Medicine and Endocrinology and Metabolic Diseases Polyclinic, in November 2008 and November 2012 a total of 2400 (157 Type 1 DM, 2243 Type 2 DM, 1308 woman and 1092 man) patients admitted and diagnosed with diabetes organized a retrospective study using data.

All patients' age, height, weight, BMI, smoking, alcohol use, family stories of DM, DM duration, treatment status of HT and DM complications and metabolic data were evaluated.

Results: In our study, women in all patients, both Type 1 and Type 2 DM is higher in DM. Family history, and duration of diabetes are similar. Anthropometric measurements, patients with Type 1 DM patients longer to Type 2 DM patients (Type 1 DM: 164.4 ± 8.1 , Type 2 DM: 162.3 ± 6.9), more in terms of poor (Type 1 DM: 63.4 ± 9.6 , Type 2 DM: 75.0 ± 11.5) and low body mass index (Type 1 DM: 23.4 ± 3.0 , Type 2 DM: 28.4 ± 3.8). Males longer, more overweight and have higher body mass index. Patients with metabolic data fasting and postprandial glucose, lipid parameters were far from the targets set

in terms of diabetes. HbA1c in glycemic control targets are reached, but controls were fifth and sixth (HbA1c5: 6.7 ± 1.0 , HbA1c6: 6.7 ± 0.7).

The great majority of patients in the study and treatment of any diabetes treatment were using HT, but the follow-up to the goal of hypertension treatment is inadequate blood pressure, blood pressure treatment goal is partially incorrect for the DM, is thought to be partly insufficient.

Microvascular and macrovascular complications, complications in terms of the values of the patients were found to be poor.

As a target for pharmacotherapy of statin lipid diabetes were found to be inadequate in patient therapy.

Conclusion: According to the results of Endocrinology and Metabolism Diseases such treatment and follow up of patients with diabetes has the benefit of being in the province of Çanakkale. However, patients in addition to regular exercise, adequate medical nutrition therapy and after the metabolic and pharmacological treatments intended reach glycemic targets. Improving the quality of life of patients treated and followed up with the revision will be provided.

Our wish is that the study of diabetes in the province of Çanakkale remove certificate, diabetes, studies of regional, national and international literature, to contribute.

Key words: Diabetes mellitus, insulin, HbA1c, microvascular, macrovaskular complication

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL – ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xviii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım ve sınıflama	3
2.2 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	3
2.3 Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırılması	4
2.3.1 Tip 1 Diabetes Mellitus	6
2.3.1.1 Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezi	7
2.3.2 Tip 2 Diabetes Mellitus	8
2.3.3 Diğer Spesifik Tip Diyabet Nedenleri	9
2.3.3.1 Beta-hücre fonksiyonunda genetik defektler	9
2.3.3.2 İnsülin etkisinde genetik defekt	9
2.3.3.3 Ekzokrin pankreas hastalıkları	10
2.3.3.4 Endokrinopatiler	10
2.3.3.5 İlaç veya kimyasal maddeler	10
2.3.3.6 Enfeksiyonlar	11

2.3.3.7 Sık olmayan immün aracılı diyabet nedenleri	11
2.3.3.8 Diyabetle ilişkili genetik sendromlar	11
2.3.4 Gestasyonel DM	11
2.4 Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG), Bozulmuş glukoz Toleransı (IGT) ve Diyabetes Mellitusun (DM) Tanısı	12
2.5 Diyabetes Mellitusun Risk Faktörleri ve Tarama	13
2.6 Tip 2 DM'nin Patogenezi	13
2.7 DM'nin Komplikasyonları	19
2.7.1 Akut Komplikasyonlar	19
2.7.2 Kronik Komplikasyonlar	19
2.7.2.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar	20
2.7.2.1.1 Diyabetik Nefropati	20
2.7.2.1.2 Diyabetik Retinopati	24
2.7.2.1.3 Diyabetik Nöropati	25
2.7.2.2 Makrovasküler Komplikasyonlar	26
2.7.2.2.1 Diyabette Serebrovasküler Hastalık	27
2.7.2.2.2 Diyabette Periferik Vasküler Hastalık	27
2.7.2.2.3 Diyabette Kardiyovasküler Hastalık	28
2.8 HbA1C (Glikolize Hemoglobin)	30
2.9 Diyabetik Hastaların Değerlendirilmesi	32
2.9.1 Başlangıç ve Takip	32
2.9.2 Glisemik Kontrol	34

2.10	Diyabet Tedavisi	36
2.10.1	Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)	37
2.10.2	Egzersiz	38
2.10.3	Farmakolojik Tedavi	39
2.10.3.1	Oral Antidiyabetik Ajanlar	40
2.10.3.1.1	İnsülin sekretogogları	40
2.10.3.1.1.1	Sülfonilüreler	41
2.10.3.1.1.2	Meglitinid grubu	42
2.10.3.1.2	İnsülin Duyarlılığını Arttıran, Rezistansını Azaltan Ajanlar	42
2.10.3.1.2.1	Biguanidler	43
2.10.3.1.2.2	Tiazolidinedion (Glitazonlar)	45
2.10.3.1.3	Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	47
2.10.3.1.4	DPP4 İnhibitörleri	48
2.10.3.2	İnsülin Tedavisi	49
2.10.3.2.1	İnsan insülinleri	49
2.10.3.2.2	İnsülin Analogları	49
2.11	Diyabet ve Aspirin Kullanımı	51
2.12	Diyabet ve Hipertansiyon	52
2.13	Diyabet ve Dislipidemi	53
3	MATERYAL METOT	55
4	BULGULAR	58
5	TARTIŞMA	101
6	KAYNAKLAR	114

KISALTMALAR VE SİMGELER

A1C	: Glikozile Hemoglobin
AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
ACE	: Amerikan Endokrinoloji Komitesi
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin amino transferaz
Anjio	: Anjiografi
Anti HT	: Antihipertansif
Anti-GAD	: Glutamik asit dekarboksilaza karşı antikör
APG	: Açlık plazma glukoz
ARKRAY	: Adams A1C HA 8160 CİHAZI
ASKH	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
ATP	: Adenozin tri fosfat
BMI	: Vücut kitle indeksi
BUN	: Kan üre azotu
Cm	: Santimetre
CPK	: Kreatin fosfokinaz
CSII	: Devamlı subkutan insülin infüzyonu
ÇOMÜ	: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
DCCT	: Diyabetin kontrol ve komplikasyonları çalışması
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
dl	: Desilitre
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPP-IV	: Dipeptidil peptidaz inhibitörü
EASD	: Avrupa diyabet çalışmaları derneği
EDIC	: Diyabet Müdahale ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi

EKG	: Elektrokardiyografi
FFA	: Serbest yağ asidi
GBM	: Glomerüler bazal membran
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GH	: Büyüme Hormonu
GİP	: Glukoza bağımlı insulintropik polipeptid
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
GLUT-4	: Glukoz Transporter -4
HbA1C	: Glikozile Hemoglobin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HHD	: Hiperglisemik hiperosmolar durum
HLA	: Human lökosit antigen
HNF	: Hepatosit nükleer faktör
HPLC	: Yüksek performanslı likid kromatografi
IA-2, IA-2B	: Tirozin fosfotaza karşı antikor
IAA	: İnsüline karşı antikor
ICA	: Adacık Hücresi Antikoru
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
IL-6	: İnterlökin-6
JNC-7	: Birleşik ulusal komitenin yedinci raporu
KAH	: Koroner arter hastalığı
kg	: Kilogram
kg/m ²	: Kilogram/metrekare
KH	: Karbonhidrat
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
Kre	: Kreatinin
KV	: Kardiyovasküler

KVH	: Kardiovasküler hastalık
LADA	: Erişkinlerin geç otoimmün diyabeti
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
mg	: Miligram
mg/dl	: Miligram/desilitre
Mİ	: Miyokard infarktüsü
mL	: Mililitre
mmHg	: Milimetre cıva
MODY	: Genç yaşta başlayan, erişkin tipte diyabet
MVK	: Makrovasküler komplikasyonlar
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
OAD	: Oral antidiyabetik
oad	: Oral antidiyabetik
PAH	: Periferik arter hastalığı
PC-1	: Membran glikoprotein plazma hücre antijen-1
PG	: Prandiyal glukoz
pH	: Hidrojenin negatif logaritması / Hidrojenin gücü
PPAR	: Peroksimal proliferatör aktivatör reseptörü
PPAR-γ	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör – gamma
PTCA	: Perkutan transluminal koronary angioplasti
SMBG	: Kan glukozunun hasta tarafından takibi
SREBP	: Sterol düzenleyici element bağlayan protein
SU	: Sülfonilüre
SUR	: Sülfonilüre reseptörleri
SVO	: Serebrovasküler hastalık
TBT	: Tıbbi beslenme tedavisi
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TKŞ	: Tokluk kan şekeri
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-α
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa

TSH	: Tiroid stimulan antikor
TURDEP 1	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji 1
TURDEP 2	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji 2
TZD	: Thiazolidinedion
U-100	: 100 ünite/mL
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

- Şekil 1: Tüm grubun cinsiyet dağılımı
- Şekil 2: Tüm grubun DM tipi dağılımı
- Şekil 3: Tüm grubun ailede DM tanısı varlığı
- Şekil 4: Tüm grubun sigara kullanım oranı
- Şekil 5: Tüm grubun sigara kullanımının cinsiyete göre dağılımı
- Şekil 6: Tüm grubun alkol kullanım oranı
- Şekil 7: Tüm grubun alkol kullanımının cinsiyete göre dağılımı
- Şekil 8: HbA1c değerlerinin DM Tipine göre – İlk başvuru ve takip sonrası değerleri
- Şekil 9: Tüm grup HT tedavisi durumu
- Şekil 10: Tip 1 DM olan hastaların HT Tedavisi durumu
- Şekil 11: Tip 2 DM olan hastaların HT Tedavisi durumu
- Şekil 12: HT Tedavisi alan hastaların antihipertansif ilaç sayıları
- Şekil 13: Kontrol ve tedavi sonrası HT Tedavisi alan hastaların antihipertansif ilaç sayıları
- Şekil 14: Tüm grubun sistolik kan basınçları durumu
- Şekil 15: Tüm grubun diyastolik kan basınçları durumu
- Şekil 16: Tüm grubun kan basınçlarının dağılımı
- Şekil 17: Tüm grubun ilk başvuruda OAD kullanım durumu
- Şekil 18: İlk başvuruda Tip 2 DM grubunda OAD kullanım durumu
- Şekil 19: İlk başvuruda Tip 2 DM grubunda OAD kullanım dağılımı
- Şekil 20: Kontrol ve tedavi sonrası Tip 2 DM grubunda OAD durumu
- Şekil 21: Kontrol ve tedavi sonrası Tip 2 DM grubunda OAD kullanım dağılımı
- Şekil 22: Tip 2 DM'de ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası OAD kullanım dağılımı ve değişikliği
- Şekil 23: Tüm grubun ilk başvuruda insülin kullanım durumu
- Şekil 24: Tüm grubun ilk başvuruda insülin kullanım dağılımı

- Şekil 25: Tüm grubun kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım durumu
- Şekil 26: Tüm grubun kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım dağılımı
- Şekil 27: Tüm hastaların ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım dağılımı ve değişikliği
- Şekil 28: Tüm hastaların ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin tedavi şekli değişikliği
- Şekil 29: İlk başvuruda insülin kullanan hastaların DM Tipine göre dağılımı
- Şekil 30: İlk başvuruda Tip 1 DM ve insülin kullanım durumu
- Şekil 31: İlk başvuruda Tip 2 DM ve insülin kullanım durumu
- Şekil 32: İlk başvuruda Tip 1 DM ve İnsülin kullanım dağılımı
- Şekil 33: İlk başvuruda Tip 2 DM ve İnsülin kullanım dağılımı
- Şekil 34: Kontrol ve değişiklik sonrası insülin kullanan hastaların DM Tipine göre dağılımı
- Şekil 35: Kontrol ve değişiklik sonrası Tip 2 DM ve insülin kullanım durumu
- Şekil 36: DM tipine göre ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım dağılımı ve değişikliği
- Şekil 37: Kontrol ve değişiklik sonrası Tip 2 DM ve İnsülin kullanım dağılımı
- Şekil 38: Tip 2 DM hastalarındaki ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin tedavi şekli değişikliği
- Şekil 39: Tüm grubun mikrovasküler komplikasyon verisine ulaşılan hastaların DM tipine göre dağılımı
- Şekil 40: Tüm grubun mikrovasküler komplikasyon durumu
- Şekil 41: Tip 1 DM tanısı olan hastaların mikrovasküler komplikasyon durumu
- Şekil 42: Tip 2 DM tanısı olan hastaların mikrovasküler komplikasyon durumu
- Şekil 43: Tüm grubun retinopati durumu
- Şekil 44: Tip 1 DM tanısı olan hastaların retinopati durumu
- Şekil 45: Tip 2 DM tanısı olan hastaların retinopati durumu
- Şekil 46: Tüm grubun nöropati durumu
- Şekil 47: Tip 1 DM tanısı olan hastaların nöropati durumu
- Şekil 48: Tip 2 DM tanısı olan hastaların nöropati durumu
- Şekil 49: Mikroalbuminüri verisine ulaşılan hastaların DM tipine göre dağılımı

- Şekil 50: Tüm grubun mikroalbüminüri durumu
- Şekil 51: Tip 1 DM tanısı olan hastaların mikroalbüminüri durumu
- Şekil 52: Tip 2 DM tanısı olan hastaların mikroalbüminüri durumu
- Şekil 53: ASKH verisine ulaşılan hastaların DM tipine göre dağılımı
- Şekil 54: Tüm grubun ASKH durumu
- Şekil 55: Tip 1 DM tanısı olan hastaların ASKH durumu
- Şekil 56: Tip 2 DM tanısı olan hastaların ASKH durumu
- Şekil 57: Tüm grubun SVO durumu
- Şekil 58: Tip 2 DM tanısı olan hastaların SVO durumu
- Şekil 59: Tüm grubun PAH durumu
- Şekil 60: Tip 1 DM tanısı olan hastaların PAH durumu
- Şekil 61: Tip 2 DM tanısı olan hastaların PAH durumu
- Şekil 62: Tüm grubun EKG durumu
- Şekil 63: Tip 1 DM tanısı olan hastaların EKG durumu
- Şekil 64: Tip 2 DM tanısı olan hastaların EKG durumu
- Şekil 65: Tüm grubun Anjio durumu
- Şekil 66: Tip 1 DM tanısı olan hastaların Anjio durumu
- Şekil 67: Tip 2 DM tanısı olan hastaların Anjio durumu
- Şekil 68: Tüm grubun PTCA durumu
- Şekil 69: Tip 1 DM tanısı olan hastaların PTCA durumu
- Şekil 70: Tip 2 DM tanısı olan hastaların PTCA durumu
- Şekil 71: Tüm grubun ilk başvuruda antihiperlidemi kullanım oranı
- Şekil 72: Tüm grubun ilk başvuruda antihiperlidemi kullanım tipi
- Şekil 73: Tüm grubun kontrol ve değişiklik sonrası antihiperlidemi kullanım oranı
- Şekil 74: Tüm grubun kontrol ve değişiklik sonrası antihiperlidemi kullanım tipi
- Şekil 75: Tüm grubun aspirin kullanım oranı

TABLULAR

- Tablo 1: Diyabetik Nefropati Evrelemesi - Mogensen 1998
- Tablo 2: Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı taraması önerilen durumlar
- Tablo 3: HbA1C'yi %1 düşürmenin komplikasyon gelişme riskine etkisi
- Tablo 4: HbA1c Düzeyi İle Ortalama Plazma Glukozu Korelasyonu
- Tablo 5: Diyabetik hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi
- Tablo 6: Diyabet Takibinde Önerilen Glisemik Hedefler
- Tablo 7: DM glisemik hedefi ile ilgili çeşitli kuruluşların önerileri
- Tablo 8: DM'de Metabolik Hedefler
- Tablo 9: Amerikan Diyabet Derneğinin diyabetli erişkinlerdeki hedef lipoprotein düzeyleri
- Tablo 10: Tip 2 Diyabetes Mellitusda Makrovasküler Komplikasyonlara Yönelik Stratejiler
- Tablo 11: Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametreler, kullanılan cihaz ve normal referans aralıkları
- Tablo 12: Hastaların demografik verilerinin dağılımı
- Tablo 13: Hastaların antropometrik verilerinin dağılımı
- Tablo 14: Hastaların metabolik verilerinin dağılımı
- Tablo 15: HBA1c (%) ilk değeri ve sonraki takiplerinde bakılan değerleri
- Tablo 16: Antihipertansif ilaç sayı ortalamaları
- Tablo 17: Çalışmada kan basıncı ölçülen hastaların DM tipine göre sistolik ve diyastolik kan basınçlarının durumları
- Tablo 18: Kontrol ve tedavi değişikliği yapıldıktan sonraki sistolik ve diyastolik kan basınçlarının durumu

1.GİRİŞ – AMAÇ

Diabetes mellitus (DM); insülin sekresyonundaki ve/veya insülin etkinliğindeki defektlere ikincil gelişen ve hiperglisemi ile seyreden metabolik hastalıklar grubudur (1).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2007 yılı itibarı ile dünyada 246 milyon diyabetli kişinin yaşadığı, bunların %46'sının orta yaş grubunda (40-50 yaş) olduğu ve eğer önlem alınmazsa 2025 yılında diyabetli nüfusun 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik 1997–1998 yıllarında gerçekleştirilen ve rastgele olarak seçilmiş 20 yaş ve üzerindeki 24,788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji 1 (TURDEP 1) Çalışması'nın sonuçlarına göre, ülkemizde Tip 2 diyabet prevalansı % 7,2 (3) iken, 2010 yılında gerçekleştirilen ve yine rastgele seçilmiş 20 yaş ve üzerindeki 26,499 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji 2 (TURDEP 2) Çalışması'nın sonuçlarına göre, ülkemizde Tip 2 diyabet prevalansı %13,7 'dir (4).

Tüm diyabetiklerin %90'ından fazlasını oluşturması nedeniyle bu artıştan asıl sorumlu olan Tip 2 diyabettir (5). Tip 2 DM ilerleyici bir hastalıktır. Değişken oranlarda insülin direnci ve ilerleyici B hücre disfonksiyonu ile göreceli, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir. Bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin direnci, Tip 2 DM gelişiminin altında yatan temel sebeptir (6). Tip 2 diyabetli hastaların %80' inden fazlası kiloludur (7).

Tip 1 diabetes mellitus (DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülojeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (8,9,10,11,12,). Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, Tip 1 DM görülme insidansında ve prevalansında belirgin dramatik değişikliklerin ve dünya ülkeleri arasında belirgin farklılıkların olduğunu göstermiştir (8,11,12,13,14,15).

Diyabete bağlı vasküler komplikasyonlar; mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati ve retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner ateroskleroz, serebral ateroskleroz ve periferik vasküler hastalık) olmak üzere ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyon olarak diyabetli bireyler özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından belirgin bir risk altındadırlar ve ölümlerin %80'inden fazlası KVH nedeniyle gelişmektedir. Ayrıca mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle diyabet son dönem böbrek hastalığının, periferik nöropatinin, periferik damar hastalığının, travmatik olmayan ayak amputasyonlarının ve körlüğün önemli bir nedenidir (5).

Bu çalışmanın amacı; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne Kasım 2008 – Kasım 2012 tarihleri arasında başvurmuş olan ve kliniğimizde takipleri bulunan hastaların; tedavilerini, tedavi sonuçlarını ve komplikasyonlarını belirleyip, bu dört yıllık takipte özellikle kan şeker kontrollerinin nasıl değiştiğini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Sınıflama

Diabetes mellitus (DM), karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin ve çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği, dolaşan kan glukoz konsantrasyonunda artış ile karakterize kronik ve progresif bir metabolizma hastalığıdır (16). Diyabetin esas klinik bulgusu hiperglisemidir. Kronik hiperglisemi çeşitli organlarda özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve damarlarda disfonksiyona, hasar ve yetmezliğe yol açar (17).

2.2. Diyabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (18). Diyabetes mellitus'un prevalans ve insidansları coğrafi bölgelere, ırklara ve etnik gruplara göre farklılık gösterir. Bu durum çeşitli etnik gruplarda genetik ve çevre faktörlerinin derecesinin ve etkinliğinin ayrı oluşundan, sosyal ve ekonomik durumun değişik olmasından ve kullanılan araştırma metodlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır (19). DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. Üstelik DM'ye ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmaktadır. 2000 yılında yapılan bir analizde dünyada 141.9 milyon Tip 2 DM'li hasta olduğu ifade edilmiştir ki, bu rakam erişkin dünya nüfusunun %3.8'ine karşılık gelmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2025 yılı için DM'li hasta sayısı tahmini 334 milyondur (20).

Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik en son yapılan çalışma 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji 2 (TURDEP 2, Ocak 2010-Haziran 2010) Çalışması'nın sonuçlarına göre, ülkemizde Tip 2 diyabet prevalansı % 13,7 olarak saptanmıştır.

2.3 Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırılması (ADA 2003)

I. Tip 1 DM (beta-hücre destrüksiyonu ve mutlak insülin yetersizliği)

İmmün aracılıklı

İdiyopatik

II. Tip 2 DM (insülin yetersizliği ve/veya insülin rezistansı)

III. Diğer spesifik tip diyabet nedenleri

A) Beta-hücre fonksiyonunda genetik defektler

1-Kromozom 20q, HNF-4a (MODY1)

2-Kromozom 7p, glukokinaz (MODY2)

3-Kromozom 12q, HNF-1a (MODY3)

4-Kromozom 13q, insulin promotor faktör (MODY4)

5-Kromozom 17q, HNF-1b (MODY5)

6-Kromozom 2q, nörojenik diferansiasyon 1/b- hücre transaktivatörü (MODY6)

7-Mitokondriyal DNA 3243 mutasyonu

B) İnsülin etkisinde genetik defekt

1-Tip 1 insülin rezistansı

2-Leprechaunism

3-Rabson-Mendenhall sendromu

4-Lipoatrofik diyabet

C) Ekzokrin pankreas hastalıkları

1-Pankreatit

2-Travma/pankreatektomi

3-Neoplazmlar

4-Kistik fibrozis

5-Hemokromatozis

6-Fibrokalküloz pankreatopati

D) Endokrinopatiler

- 1-Akromegali
- 2-Cushing sendromu
- 3-Glukagonoma
- 4-Feokromasitoma
- 5-Hipertiroidizm
- 6-Somatostatinoma
- 7-Aldosteronoma

E) İlaç veya kimyasal maddeler

- 1-Vakor
- 2-Pentamidin
- 3-Nikotinic asit
- 4-Glukokortikoidler
- 5-Tiroid hormonları
- 6-Diazoksit
- 7-Beta-adrenerjik agonistler
- 8-Tiazidler
- 9-Dilantin
- 10-İnterferon

F) Enfeksiyonlar

- 1-Konjenital rubella
- 2-Sitomegalovirüs

G) Sık olmayan immün aracılı diyabet nedenleri

- 1-"Stiff-man" sendromu
- 2-Anti-insülin reseptör antikoları

H) Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- 1-Down sendromu
- 2-Klinefelter sendromu
- 3-Turner sendromu
- 4 -Wolfram sendromu
- 5-Fredrik ataksisi
- 6-Huntington koresi
- 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 8-Miyotonik distrofi
- 9-Porpiria
- 10-Prader-Willi sendromu

IV. Gestasyonel DM

2.3.1 Tip 1 Diabetes Mellitus (Mutlak insülin yetersizliğine yol açan β hücre destrüksiyonu)

Pankreasın beta hücresinin otoimmün veya idiyopatik nedenlerle harabiyeti sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden klinik bir durumdur. Beta hücresinin otoimmün tahribine ilişkin belirteçler; adacık hücresi antikoru (ICA), insüline karşı antikor (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor (Anti-GAD), tirozin fosfotaza karşı antikor (IA-2, IA-2B) sayılabilir. Tip 1 diyabetlilerde hipergliseminin ilk saptandığı dönemde bu antikorların bir veya birkaçı % 85–90 olguda pozitif bulunabilmektedir. Tip 1 diyabet ayrıca HLA genlerinden DQA ve DQB ile yakın ilişki içindedir. HLA-DR/DQ genleri diyabete yatkınlığı arttırabilir veya koruyucu özellik gösterebilir (21).

Tip 1 diyabetin otoimmün formu, beta hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda, özellikle çocuklarda beta hücresinin ölümü çok hızlı olabilir ve hastalar ilk belirti olarak ketoasidoz tablosu ile tanınabilirler. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyreder. Stres ve infeksiyon gibi hallerde, aşırı hiperglisemi ve ketoasidoz

tablosu ile aniden kliniğin değiştiği bir formda olabilir. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir ve ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastalar başlangıçta insülin gerektirmeseler de hastalığın ilerleyen dönemlerinde mutlaka insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu şekilde ortaya çıkan 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla Tip 2 diyabetmiş gibi izlenebilirler. Ancak gerçekte bu hastalar Tip 1 diyabet olup LADA (erişkinlerin geç otoimmün diyabeti) olarak adlandırılırlar (22).

2.3.1.1 Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezi

a. Genetik Faktörler: Tip1 DM insidansında ülkeler arasında ve ülke içinde bölgesel farklılıklar bulunuşu genetik ve çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Diyabetin ortaya çıkışında tek bir genin etkili olmadığı, hastalığın birden fazla genle ilgili (poligenik) kalıtımla geçtiği düşünölmektedir. İnsan genomunda 20'den fazla bölge Tip1 DM ile ilişkilidir, ancak bunların çoğunun diyabet gelişiminde katkıları büyük değildir (23). Tip1 DM'nin kalıtımla ilgili olduğunun bir diğer kanıtı hastalığın, 6. kromozom üzerinde yer alan histokompatibilite (HLA) antijenleri ile ilişkisinin olmasıdır. Kişide bazı HLA antijenlerinin bulunuşu diyabetin ortaya çıkışını kolaylaştırırken, bazılarınında bulunması engelleyicidir. HLA-DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığında Tip1 DM gelişim riski 2-3 kat, her ikisinin bulunuşunda 7-10 kat artar. DQ antijenindeki değişiklikler de diyabet çıkışını etkilemektedir. HLA-DQ B zincirinde 57. pozisyonda aspartik asitin homozigot yokluğu (non-Asp/non-Asp) Tip1 DM gelişimi için relatif riski 100 kat artırır. Aspartik asitin heterozigot yokluğunda (non-Asp/Asp) homozigotlara göre risk daha azdır. Çalışmalar bir toplumda Tip1 diyabet insidansının o toplumda non-Asp allellerinin gen frekansı ile orantılı olduğunu göstermiştir. DQ alfa zincirinde 52 pozisyonunda arginin bulunuşu da Tip1 DM için yatkınlık sağlar. Dolayısıyla DQ beta zincirinin 57. pozisyonu, DQ alfa zincirinin 52. pozisyonu HLA molekülünün kritik bölgeleridir ve T hücre reseptörlerine antijen prezantasyonunu engeller veya kolaylaştırır. Beyazlarda DR4-DQ8 ve DR3-

DQ2 haplotipleri maksimum yatkınlık sağlarken,DR2-DQ6 ve DR5 koruyucudur (24).

b. Çevresel Faktörler: Kimyasal maddeler, virüsler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler genetik yatkınlığın da birlikteliğiyle diyabet gelişimini etkilemektedir. Tip1 DM nin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar enfeksiyonların dolaylı etkisi olarak düşünülmektedir. Virüsler doğrudan sitolitik etkiyle veya otoimmün olayı tetikleyerek beta hücre hasarına yol açarlar (25). Kabakulak, Rubella, Sitomegalovirüs, Coxsackie ve Retrovirüs gibi enterovirüslerin Tip1 DM'ye yol açabileceği gösterilmiştir. Konjenital Rubella sendromlu hastaların % 10-20'sinde enfeksiyondan 5-25 yıl sonra otoimmün diyabet görülmektedir. Süt çocuklarında 2 aydan sonra yapılan immunizasyon ile Tip1 DM riskinde artış belirtilmişse de, diğer çalışmalarda aşılama ile Tip1 DM arasında ilişki gösterilmemiştir (26).

2.3.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet etiyopatogenetik olarak insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tüm diyabetli hastaların % 85-90'lık kısmını oluşturur. Hastaların çoğu obezdir. Bu hastalarda tanı yıllarca gecikebilir, diyabetin klinik semptomları ortaya çıkana kadar geçen zaman 10-12 yıl kadar uzun olmaktadır. Bu dönemde henüz tanısı konmamış Tip 2 diyabetliler arasında hastalık bazen diyabete bağlı makrovasküler ve/veya mikrovasküler hastalıkların ortaya çıkmasıyla tanınabilmektedir. Ketoasidoza eğilim söz konusu olmamakla birlikte ağır stres hallerinde veya enfeksiyonların seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir (27).

Diyabetteki hiperglisemi patogeneğinde 3 önemli faktör rol oynar. Bunlar; beta hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci ve karaciğer glukoz üretiminin artışıdır. Her ne kadar anormal karbonhidrat metabolizması esas

bozukluk olsa da yağ ve protein metabolizması da açık bir şekilde bozular. Çoğunlukla belirti ve bulgu vermeksizin yıllarca tanı konmadan süregelmekte ve bu gizli dönem içerisinde metabolik bozukluklar değişik dokularda harabiyete neden olmaktadır (28-34).

Son yıllarda Tip 2 DM patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu insülin direnci ve buna neden olan dokuların (karaciğer, yağ, kas) rolleri, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Genetik faktörler Tip 2 DM oluşumunda büyük bir oranda etkilidir, ancak mekanizması karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır (35).

2.3.3 Diğer spesifik tip diyabet nedenleri

2.3.3.1 Beta-hücre fonksiyonunda genetik defektler

Günlük klinik pratikte diyabet hastalarının hemen tamamını Tip 1 (% 10–15) ve Tip 2 (85–90) Diabetes mellitus oluşturur. Daha nadir görülmekle birlikte diyabete yol açan başka nedenler de vardır. Örneğin, beta hücrelerinde genetik defektlerin bulunduğu, sıklıkla erken yaşta başlayan (genellikle 25 yaş öncesi), orta derecede hiperglisemi ile seyreden ve genellikle otozomal dominant kalıtım gösteren hastalıklar tariflenmiştir. Bu hastaların aile bireylerinde diyabet öyküsü vardır ve bakılan otoantikolar negatif bulunur. Ketoasidoza genellikle eğilim yoktur. Bu tip diyabet MODY (gençlerin erişkin tipte başlayan diyabeti) olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda esas bozukluk insülin sekresyon bozukluğudur. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimaldir. Günümüze kadar MODY ile ilgili, değişik kromozomlarda, mutasyonlara bağlı 6 tipi tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görüleni 12. kromozomda hepatosit nükleer faktör (HNF)-1a bozukluğuna bağlı olanıdır (36).

2.3.3.2 İnsülin etkisinde genetik defekt

İnsülin etkisindeki genetik anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir ve oldukça seyrek görülür. İnsülin reseptöründe mutasyonlarla giden metabolik anormallikler, hiperinsülinemiden ciddi diyabete kadar değişkenlik gösterebilir. Bu mutasyonları olan bazı kişilerde akantozis nigrikans

görülebilmektedir. Kadınlarda virilizasyon, büyük ve kistik overler bulunabilir. Önceden bu sendrom Tip A insülin rezistansı olarak adlandırılırdı. Leprechaunizm ve Rabson-Mendenhall sendromu insülin reseptör geninde mutasyonlar ve ciddi insülin rezistansı ile giden pediatrik sendromlardır (37,38).

2.3.3.3 Ekzokrin pankreas hastalıkları

Pankreatit, travma, infeksiyonlar, pankreatektomi, pankreas kanseri gibi durumlarda diyabet görülebilir. Kanser haricinde ki diğer durumlarda diyabetin ortaya çıkabilmesi için pankreastaki hasarın çok fazla olması gerekir. Ancak pankreasın az bir kısmını tutan adenokarsinomlar da henüz anlaşılabilen bir mekanizma ile insülin salgısını bozarak diyabete neden olabilir. Bunların dışında kistik fibrozis ve hemokromatozis, beta hücre fonksiyonlarını bozarak diyabete yol açabilir (39).

2.3.3.4 Endokrinopatiler

İşlevsel olarak insülin etkisine karşıt hormonlar (örn; büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin) kan şekerini yükseltebilir ve bu hormonların aşırı salınması diyabete neden olabilir. Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma bu yolla diyabet oluşumuna neden olabilir. Bu durumlar genellikle insülin sekresyonunda daha önce bozukluklar bulunan kişilerde ortaya çıkar. Hormon fazlalığı düzelince hiperglisemide de düzelme görülür (40).

2.3.3.5 İlaç veya kimyasal maddeler

Pek çok ilaç ve kimyasal madde diyabete neden olabilir. Bazı ilaçlar direkt beta hücre fonksiyonunu bozarken (interferon, diazoksit, beta blokerler, pentamidine, vacor), bazıları ise insülin etkisini bozabilir (nikotinamid ve glukokortikoidler gibi) (41).

2.3.3.6 Enfeksiyonlar

Rubella, Coxakivirüs B, CMV, Adenovirüs enfeksiyonlarının diyabet ile ilişkisinden bahsedilmiştir. Bu enfeksiyonların seyri sırasında beta hücresinin direkt olarak virüs tarafından harabiyeti veya virüs üzerindeki bir protein zincirinin beta hücre üzerindeki bir protein zinciri ile benzerlik göstermesinin sonucu, beta hücresinin tahribatına neden olabilecek otoimmün olayları başlatabilmesi neticesinde diyabet ortaya çıkabilmektedir (42).

2.3.3.7 Sık olmayan immün aracılı diyabet nedenleri

“Stiff-man” sendromu aksiyal kasların ağırlı spazmları ile giden santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığıdır. Hastalarda genellikle yüksek titrelerde anti-GAD antikoru bulunur ve yaklaşık üçte birinde diyabet gelişir (43). Anti-insülin reseptör antikoru, insülin reseptörlerine bağlanarak, hedef hücrelerde insülinin reseptörlerine bağlanmasını bloke ederler ve diyabete neden olurlar. Ancak bazı vakalarda bu antikoru reseptöre bağlandıktan sonra insülin agonisti olarak etki ederler ve hipoglisemiye neden olurlar. Anti-insülin reseptör antikoru sıklıkla sistemik lupus eritematozus ve diğer otoimmün hastalıklarda bulunurlar. Ciddi insülin rezistansı olan diğer durumlardaki gibi anti-insülin reseptör antikoru olan kişilerde sık olarak akantozis nigrikans bulunur (44).

2.3.3.8 Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

Pek çok genetik sendrom artmış diyabet insidansı ile birlikte dir. Bu sendromlar Down Sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromunu içerir. Wolfram sendromu insülin eksikliği ve otopside beta hücre yokluğu ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ek bulgular diabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve nöral sağırılığı içerir (45).

2.3.4 Gestasyonel DM

GDM ilk defa gebelik sırasında tanı konan herhangi bir derecede glukoz intoleransıdır. Tanım, sadece diyet veya insülin ile tedavi edilse de veya gebelikten sonra durum devam etse bile geçerlidir. Gebelikten önce veya

gebelikle eş zamanlı başlayan tanısı konmamış glukoz intoleransı bulunma olasılığı dışlanamaz. GDM, Amerika'da tüm gebeliklerin %4'ünü etkiler ve her yıl 135.000 vaka görülür. Gebelikte prevalansı, çalışılan popülasyona göre %1-14 arasında değişir. GDM diyabetle komplike olan tüm gebeliklerin yaklaşık %90'ında görülür (33).

2.4 Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG), Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve Diyabetes Mellitusun (DM) Tanısı

IGT ve IFG terimleri normal glukoz dengesi ile diyabet arasındaki prediyabet evresini açıklamaktadır.

Tanı aşağıdaki kriterleri (46);

Açlık Plazma glukozu <100 mg/dl (5.6 mmol/l) = normal açlık glukozu;

Açlık Plazma glukozu 100–125 mg/dl (5.6–6.9 mmol/l) = IFG ;

OGTT (75 gr) yapıldığında :

2.saat plazma glukozu <140 mg/dl (7.8 mmol/l) = normal glukoz toleransı;

2.saat plazma glukozu 140–199 mg/dl (7.8–11.1 mmol/l) = IGT ;

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2010 yılında DM için tanı kriterleri (46);

1. En az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması (en az 2 ölçümde olmalı)
2. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması*
3. Klasik hiperglisemi semptomları bulunan veya hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması.
4. HbA1c \geq % 6,5 (Test NGSP sertifikalı bir laboratuarda DCTT standardize bir metotla yapılmış olmalı)**

* Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına uygun olarak suda çözülmüş 75 gr anhidroz glukoz ihtiva eden şeker yüklemesi ile yapılmalıdır.

** NGSP :National Glycohemoglobin Standardization Program DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

Bu kriterlerden bir veya birden fazlasının olması ile DM tanısı konulmaktadır (47).

2.5 Diyabetes Mellitusun Risk Faktörleri ve Tarama

Erken tanı ve tedavi ile diyabete bağlı komplikasyonlar azaltılabileceğinden Dünya Sağlık Örgütü (WHO) aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçına sahip bireylerin Tip 2 diyabet açısından taranması gerektiğini vurgulamaktadır (48).

45 yaşın üstünde ve özellikle VKİ ≥ 27 kg/m² olan kişilerde diyabet taranmalıdır. Sonuçlar normal de olsa 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.

a) Birinci derece akrabasında Tip 2 diyabet veya MODY tip diyabeti olanlar

b) Sedanter yaşam tarzı olanlar

c)Yüksek riskli etnik gruplara mensup olanlar (örn; Afrikalılar, Latin Amerikalılar, Asyalılar, Amerika da yaşayan yerliler)

d) Daha önce gestasyonel diyabet ya da gestasyonel glukoz intoleransı tanısı almış olan veya iri bebek (doğum ağırlığı > 4 kg olan) doğuran kadınlar

e) Metabolik Sendrom' un komponentlerini taşıyan bireyler

f) İnsülin direnci veya insülin eksikliğine neden olan bir hastalığı olan (sekonder DM) bireyler

Tarama için en sık kullanılan açlık kan şekeri ölçümleridir; basit, hızlı, ucuz ve hasta uyumunun daha kolay olması sebebiyle açlık kan şekeri ölçümü tercih edilir.

2.6 Tip 2 DM'nin Patogenezi

Tip 2 diyabet etiyopatogenetik olarak insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Tüm diyabetli hastaların %85-90"lik kısmını oluşturur (49).

Glukoz homeostazisi göz önüne alındığında klinik açıdan Tip 2 DM tipik olarak üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

1. İnsülin duyarlılığında azalma,

2. Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu,

3. Karaciğerde glukoz üretiminde artış (geç bir fenomen olan karaciğerde glukoz üretiminde artış, glukagon ile hepatik insülin oranında meydana gelen değişikliğin karaciğer metabolizmasına etki ederek karaciğerde glukoneogenezin artması sonucunda meydana gelmekte olduğunu gösterir).

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyonu sürecinde iki faz dikkati çeker. Bunlardan biri hızlı diğeri yavaş ve sürekli insülin salgılayan fazlardır. İnsülin pulsatil bir düzende salgılanır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın yokluğu ve pulsatil salgı düzeninde değişiklikler Tip 2 DM gelişimine ilk belirti beta hücre fonksiyon bozukluğudur ve genellikle klinik belirtiler ortaya çıkmadan tespit edilebilir (50).

İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptakeinde azalma veya insülin direnci Tip 2 DM gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır. Glukoz uptakeinde bu azalma azalmış insülin duyarlılığına yol açar (52). Birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir. Bunlar yaş, cins, ırk, vücut yağ kütlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığıdır (51). Tip 2 DM tanısı konmadan önce hem insülin işlevinde azalma hem de insülin sekresyon bozuklukları mevcut olmalıdır.

Bu nedenle şiddetli insülin direncinin mevcut olduğu hastalarda eğer insülin sekresyonları yeterli miktarda artırılabilirse glukoz seviyeleri normal seyredebilir (52).

İnsüline bağımlı glukozun transportu glukoz transport proteinleri aracılığıyla gerçekleştirilir (53). Glukoz taşıyıcı ailesini 11 değişik protein oluşturur ve bu proteinler D-glukoz enerjisinin, konsantrasyon gradyanından bağımsız olarak hücre içine taşınmasını kolaylaştırırlar. Bu işlemde temel olarak GLUT-4 izoformu sorumludur. GLUT-4 yağ dokusu ve iskelet kasında hakim olan glukoz taşıyıcısıdır. Taşıyıcı aktivitesi, glukoz taşıyıcılarının hücre içinden plazma membranına kadar geri dönüşümlü dağılımıyla regüle edilir. Bu dağılımın regülasyonu ise vezikül transportu ile yapılır. Çoğu GLUT-4 glukoz taşıyıcıları, uyarılmamış adipositlerde hücre içi rezervuarda bulunurlar. Bu

taşıyıcılar trans-Golgi ağı ile ilişkili gibi görünmektedirler. İnsülin uyarısı ile GLUT-4 veziküllerinde ekzositoz hızında artışa yol açar. Bu nedenle insülin aracılığıyla plazma membranına bir GLUT-4 translokasyonu olur. Plazma membranındaki GLUT-4 taşıyıcıları, hormondan bağımsız ve sürekli olarak endozomal tasnif kompartmanına alınırlar (50). GLUT-4 düzeylerindeki düşüklük insülin direncinin gelişmesinden, GLUT-2 düzeylerindeki düşüklük ise glukozu karşı erken insülin cevabının yokluğundan sorumlu tutulmaktadır (49). İnsülin direncinin Tip 2 DM gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarından biri olduğuna daha önce değinilmiştir. Hücre düzeyinde insülin direnci insülin işlevinde azalma şeklinde tanımlanır ve sadece glukoz uptakeini değil aynı zamanda insüline karşı diğer hücresel yanıtları da etkiler. Zaman içinde çeşitli sinyalizasyon yollarında, pek çok hücre ve dokuda farklı defekt ve bozuklukların değişik kombinasyonları gelişebilir ve bu durum bu tip hastaların klinik fenotiplerindeki heterojenliği sağlar (50). İnsülin direncinde insülin hipersekresyonu ilk saptanan bozukluktur, bunu kısa bir süre sonra insülinin periferik etkisindeki azalma izlemektedir. Fakat bu değişimlerin plazma glukoz düzeyinden bağımsız oldukları bildirilmektedir (50). Tip 2 diyabette iskelet kas dokusunda insülin reseptör kinaz aktivitesi ve glikojen sentaz aktivitesi düşüklüğü nedeniyle insülin etkinliği azalmaktadır.

İnsülinin etkinliği, sadece glukoz uptake ile ilgili olaylarla sınırlı değildir. Aynı zamanda insülin sekresyonu ve direncini, mitokondride solunum hızı veya enerji tüketimini, metabolik olarak aktif ve inaktif kas hücrelerinin oluşumunu, adipositlerin farklılaşmasını, hücre büyümesini etkileyen regülatör gen ağlarında değişiklikleri indükleyen genler gibi pek çok farklı genlerin regülasyonunda da insülinin etkisi söz konusudur. İnsülinin etkisinde değişikliklerin sonucunda primer veya sekonder olarak transkripsiyon faktörleri aktiveleşebilir veya etkisiz hale gelebilir. İnsülin duyarlılığı ve hücre içi lipid metabolizması ile ilişkili besin molekülleri, metabolitler, hormonlar, büyüme faktörleri, inflamatuvar sinyaller, ve ilaçlar tarafından indüklenen hücresel bilginin transkripsiyon faktörleri tarafından bütünleştirilmesine en iyi örnek peroksimal proliferatör aktivatör reseptörleri (PPAR'ler) ve sterol düzenleyici element bağlayan proteinlerdir (SREBP'ler)

(50). Peroksimal proliferatör aktivator reseptörlerinin değişik izoformları vardır. Alfa formu temel olarak karaciğer tarafından eksprese edilir. Yağ asidi metabolizmasında merkezi rol oynar ve fibrat içeren ilaçlar için bir hedef teşkil eder. Beta/delta formu pek çok farklı dokuda eksprese edilir ve bu ekspresyonun bazı yağ asitleri tarafından düzenleniyor olması kuvvetle muhtemeldir. Gama formu ise adipojeniz ve insülin duyarlılığının kontrolünde anahtar rol oynar (54). Fizyopatolojik olarak insülin direnci ve insülin eksikliği tek başlarına plazma glukoz düzeylerini etkilemektedir. İnsülin sekresyonu ve periferik etkisi glukoz homeostazisini iki yolla düzenlemektedir: Glukoz düzeyi artışı insülin sekresyonunu uyarmakta, bu da zaman ve konsantrasyona bağımlı olarak plazma glukozunu düşürmektedir (52). Plazma glukozu 140 mg/dl'nin altında iken normale göre ortalama 2 kat insülin sekrete edilirken 140'ın üzerindeki değerlerde beta hücresi bu artışı sürdürmemekte ve insülin sekresyonu azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır. Plazma glukozu 250 mg/dl'nin üzerindeki Tip 2 diyabetlilerde bazal insülin düzeyi normal veya yüksek bulunabilmektedir. Bu ikili kombinasyon önemli derecede insülin direncinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca hiperinsülinemi, IGT ve Tip 2 DM gelişme riskinin arttığını gösteren önemli bir bulgudur (51).

İnsülin direnci gelişimine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenir (56)

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem):

Henüz klinik belirtilerin olmadığı bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir, fakat periferik insülin direnci vardır. Bu direnç normale göre daha fazla insülin salgılanarak aşılmaya çalışılır. Bu dönemde açlık ve postprandiyal kan şekerlerinormal sınırlardadır.

2. Glukoz intoleransı dönemi (postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem):

Periferik insülin direnci daha da kötüleşir. Pankreas beta hücrelerindeki aşırı yük nedeniyle insülin salgılanması azalır ve glukoz intoleransı başlar. Bu dönemde açlık şekerleri normaldir, fakat postprandiyal hiperglisemi gelişir.

3. Erken klinik diyabet dönemi (hiperglisemik hiperinsülinemik dönem):

İnsülin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar. Ayrıca karaciğerde glukoz üretimi artarak plazma glukoz seviyelerinin yükselmesine yol açar.

4. Klinik diyabet dönemi (hiperglisemik hipoinsülinemik dönem):

Bu dönemde insülin direnci en üst seviyededir ve artan glisemi glukoz toksisitesine yol açarak beta hücrelerinden daha az insülin salgılanmasına yol açar. Birinci faz insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitesinin bozulması gibi insülin salgısında kalitatif anormallikler insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir (55). Yüksek glukoz seviyesi (glukotoksisite) veya doku seviyesindeki artmış yağ asitleri (lipotoksisite) insülin sekresyonunu olumsuz etkiler. Tip 2 diyabet gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivitenin azlığı ile artar (56). Ayrıca Tip 2 diyabet gelişiminde güçlü bir genetik predispozisyon vardır. Örneğin insülin reseptörü ve insülin substrat-1 gibi genlerdeki mutasyonların insülin direncine, insülin ve glukokinaz gibi genlerdeki mutasyonların ise insülin eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir (57).

Hiperglisemi sadece bir sonuç değildir. Diyabetik hastalarda insülin duyarlılığını azaltarak ve hepatik glukoz outputunu artırarak glukoz toleransını daha da bozabilir. Yani, başka bir neden olmaksızın sadece yüksek glukoz düzeyleri pankreasdan insülin salgılanmasını bozabilir ve insülin direnci yaratır (glukotoksisite). Birinci faz insülin sekresyonunun yani erken insülin yanıtının kaybolması Tip 2 diyabetin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu yanıtın kaybolması geç dönemdeki hiperglisemi ve hiperinsülinemiden de sorumludur. Plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin altında olan Tip 2 diyabetlilerde oral glukozu yanıtın tümünde insülin sekresyonu azalmış olarak saptanmaktadır. İnsülin direnci saptanmayan ancak total insülin sekresyonu azalan kişilerde de Tip 2 diyabet gelişme riski artmaktadır. Tip 2 diyabetlilerde glisemik regülasyon sağlandığında normal salınım profili elde etmek mümkün olabilmektedir. Bu da glukotoksisitenin Tip 2 diyabette insülin sekresyonuna etkisini gösteren önemli bir bulgudur (51).

Diyabetik hastaların dolaşımında bulunan yüksek serum yağ asitleri, karaciğerde insülin etkisine karşı bir dirence yol açar. Artmış yağ oksidasyonu, glukoz uptake'i ve glikojen sentezini bozabilir (lipotoksisite) (49). Glukotoksisitenin yanı sıra, lipotoksisite de Tip 2 diyabetin patofizyolojisinde yer alan olaylarından biridir. Normalde glukoz, glikolizi ve Crebs siklusunu uyararak, serbest yağ asitleri ise yağ açıl CoA esterlerini artırarak insülin sekresyonunu etkilerler. Fakat plazma glukoz ve serbest yağ asitleri düzeylerinin uzun süre yüksek kalması insülin sekresyonunun azalmasına neden olurlar. Adacıkların in vitro yüksek konsantrasyonda glukoz ve lipid içeren ortamda tutulması insülin gen ekspresyonunu azaltmaktadır. Mitokondride beta oksidasyon artışının bu olayı oluşturduğu bildirilmektedir. Aynı şekilde bu mekanizma ile kas dokusunda insülin direnci ve karaciğerde glukoneojenez artışı gözlenmekte, beta hücresinde hücre içi yağ açıl CoA azalmasıyla insülin sekresyonu da azalmaktadır (51).

Adacık amiloid polipeptid (amilin) adı verilen maddenin Tip 2 diyabetiklerde pankreaslarında depolandığının saptanması ve sıçanlarda insülin salınımını baskılaması, bu maddenin diyabet patogenezinde rol oynadığını düşündürmüştü de son zamanlardaki çalışmalarda normal kişilerde plazma amilin düzeyinin yüksek olmasına karşın belirgin etki görülmemesi ve amilin infüzyonunun insülin sekresyonu üzerine etkisinin olmaması, amilinin Tip 2 diyabet patogenezinde belirgin rolü olmadığını göstermiştir (51). İnsülin sekresyonunu fizyolojik olarak artıran önemli bir gastrointestinal hormon olan GLP-1 düzeylerinin Tip 2 diyabetlilerde normal veya yükseldiği ancak etkisinin azaldığı gözlenmiştir (50). Obezite, fiziksel aktivite azlığı, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır (50). İnsülin direncinde oluşturan moleküler nedenlerden dört molekül dikkat çekmektedir. Bu molekülleri Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), Membran glikoprotein plazma hücre antijen-1(PC-1) ve leptin olarak sayılabilir. (52)

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler şöyle sıralanabilir (58):

1. İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar
2. İnsülin salgısında kalitatif bozukluklar
 - Birinci faz insülin salgılanmasının bozulması
 - Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
3. Proinsülin salgılanmasındaki anormallikler
4. Glukoz toksisitesi
5. Lipotoksiste
6. Amilin (Adacık amiloid polipeptid)
7. Kalsitonin-Gen-Related-Peptid
8. İnkretinler (GLP-1, GİP, Galanin)
9. İnsülin salgılama bozukluğunda genetik defektler
10. Düşük doğum ağırlığı

2.7 DM'nin Komplikasyonları (59,60)

2.7.1 Akut Komplikasyonlar

- I. Diyabetik ketoasidoz
- II. Hiperglisemik hiperosmolar durum
- III. Laktik asidoz
- IV. Hipoglisemi

2.7.2 Kronik Komplikasyonlar

- I. Mikrovasküler komplikasyonlar
 - Diyabetik nefropati
 - Göz Hastalığı
 - * Retinopati
 - * Maküler ödem
 - Diyabetik nöropati
 - * Duyusal ve motor (mono ve polinöropati)
 - * Otonom
- II. Makrovasküler komplikasyonlar

- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik vasküler hastalıklar
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Diyabetik ayak

III. Diğerleri

- Dermatolojik
- Genitoüriner Bozukluklar (seksüel disfonksiyon, üropati)
- Gastrointestinal Bozukluklar (gastroparezi, diare)
- Enfeksiyöz
- Katarakt
- Glokom

2.7.2.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.7.2.1.1 Diyabetik Nefropati

İlk defa 1936'da Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanan Diyabetik nefropati; diyabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Tip 1 DM'de %30-35, Tip 2 DM'de ise %15-20 oranında nefropati gelişir (61). Hastaların %35'i son dönem böbrek hastalığı geliştirerek dializ ve renal transplantasyon gerektirirler. Tip 1 DM'si olanlarda proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları %10 iken, olmayanlarda bu olasılık %70'dir. Makroproteinürisi olan diyabetik hastaların %50'si 10 yıllık izlemde ölürken, olmayanlarda ölüm oranı %2'dir (62).

Diyabetik nefropati için risk faktörleri:

- 1) Irk : Pima kızıl derilileri, Amerikada yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler ve Karayibliler'de diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha fazladır.
- 2) Cinsiyet: Tip 1 DM'de erkeklerde 1.7 kat fazla, Tip 2 DM'de erkeklerde 5 kat fazla
- 3) Diyabetin başlama yaşı: 11-20 yaş arasında ortaya çıkan Tip 1DM'li hastalarda risk daha fazladır (\uparrow GH, IGF \uparrow glomerül hipertrofisi). Ayrıca testesteron ve prorenin düzeyleri ile glomerül hipertrofisi ilişkili bulunmuş.
- 4) Genetik yatkınlık: Anne ve babası Tip 1 DM'li veya ikiz kardeşinde diyabetik

nefropati saptanan hastalarda risk artmıştır.

5) Diyabetin süresi: Nefropati ilk 5 yılda nadirdir. 14-16 yıllık diyabet süresinde nefropati gelişme riski pik yapar (34).

Hastalarda retinopati, nöropati, periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, sessiz iskemik kalp hastalığı varlığında nefropati için risk faktörleridir.

Diyabetik Nefropatinin fizyopatolojisi:

Hiperglisemik ortamın böbrekteki etkileri;

-Glukoz toksisitesi

-Nonenzimatik protein glikolizasyon ürünleri

-Anormal polyol yumağı

-Glukozun yaptığı;

*Vasküler düz kasta artmış CPK (kreatin fosfokinaz)

*Büyüme faktörleri (TGF-beta 1, vasküler endotelyal büyüme faktörleri)

*Artmış hücre dışı matriks yapımı

Metabolik kontrol değişmeden glomerüler hipertansiyonun ortadan kaldırılması (düşük proteinli diyet ve ACEİ ile), kontrolsüz diyabetik hayvanlarda sadece albüminüri gelişimini önlemez, glomerüler histolojik değişikliklerin oluşmasını da geciktirebilir (63).

Nefropatinin genetik patogenezinde en sık araştırılan gen ACE geni olmuştur. Bazı gruplar bu gen polimorfizmi ile nefropati oluşumu arasında ilişki göstermişlerdir (64).

Diyabetik Nefropati Evrelemesi – Mogensen Sınıflaması (65)

Tip 1 Diyabetik Nefropati

1.Hiperfonksiyon evresi (Evre 1): Tip 1 DM'de daha ön plandadır. GFH'da ve üriner albümin atılımında %20-40 oranında artış vardır. İnsülin tedavisi ile GFH ve üriner albümin atılımı düşer.

2.Klinik latent evre (Evre 2): GFH yüksek,üriner albümin atılımı ve kan basıncı normal sınırlardadır. Konvansiyonel insülin tedavisi ile bu dönem 5-15 yıl sürer. Böbrekte önemli patolojik değişiklikler bulunur. Golerüler bazal membran (GBM)

kalınlaşması, mezengium hacminde artma izlenir. Bu dönemde hiperfiltrasyon, kan şekeri ile doğrudan ilişkilidir.

3.Mikroalbüminüri evresi (Evre 3): DM'nin başlangıcından 6-15 yıl sonra ortaya çıkar. GFH yüksek veya normal olabilir. Üriner albümin miktarı 20-200 Mikrogram/dk (30-300 mg/24 saat) dır. Kan basıncı normal sınırlardadır. GBM'da kalınlaşma, mezengium hacminde artış izlenir. GFH da düşme hızı yaklaşık olarak 1.1 ml/dk/yıl bulunur.

4.Klinik nefropati evresi (Evre 4): Proteinüri >500 mg/gün (> 300 mg/gün albüminüri) düzeyindedir. GFH'de 10-12 ml/dk /yıl şeklinde geri dönüşümsüz bir düşüş gözlenir. Hastaların çoğunda HT vardır. Kan basıncı yükseldikçe, GFH düşüşü hızlanır. Glisemik kontrolün nefropati progresyonuna etkisi sınırlıdır.

5.Son dönem böbrek yetmezliği (Evre 5): Klinik proteinüri geliştikten sonra ortalama 7 yıl sonra renal replasman tedavisi gerektiren böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmektedir.

Tip 2 Diyabetik Nefropati

1. Evre 1: Serum kreatinin normaldir. GFH artsa da, Tip 1 deki kadar değildir. Kan basıncı yüksek bulunabilir.

2. Evre 2 – Sessiz Evre: Hiperglisemi kontrol edilirse, GFH düşüşü yavaşlayabilir. Kan basıncı yüksek bulunabilir.

3.Evre 3a : Diyabet tanısının geç koyulduğu durumlarda, tanı anında mikroalbüminüri bulunabilir. Kan basıncı ve glisemik kontroldeki başarıya göre, birkaç yıl sonra mikroalbüminüri gelişebilir.

Evre 3b : Hipertansiyon oldukça yaygındır. GFH normal yada düşük olabilir.

4. Evre 4 – Klinik Diyabetik Nefropati: Diyabet süresinin 10-15 yıl sonrasında proteinüri tipiktir. Metabolik kontrol ve kan basıncı ile ilişkili olarak GFH düşer. Hiperglisemi ve hipertansiyon agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinopati daima olmasa da sıklıkla bu tabloya eşlik eder.

5. Evre 5 : Son dönem böbrek yetmezliği ya da preterminal evredir (18).

Albümin Ekskresyon Tanımlamaları

Sınıflandırma –Spot (mg/kr) –24 saatlik (mg/g) –Belirli bir zaman (mg/dk)

– Normal	< 30	< 30	< 20
– Mikroalb.*	30–299	30–299	20–199
– Albüminüri*	> 300	> 300	> 200

*egzersiz, aşırı protein alımı, konjestif kalp yetmezliği, hematüri, kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet, üriner enfeksiyon, idrarın vajinal akıntılarla kontaminasyonu göz önüne alındıktan sonra (66). Üç ay içinde ardışık üç ölçümün en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi ile tanı konur.

Diyabetik nefropatili hastalar, normalde bir çok diğer komplikasyona sahiptir ve nefropati evresi ilerledikçe problemler artar. Hepsinde sıklıkla proliferatif olan retinopati mevcuttur. Çok büyük bir kısmında koroner arter hastalığı vardır ve bundan kaynaklanan ölüm riski proteinürisi olmayan hastalara göre bir çok kez daha yüksektir (67).

Sonuç olarak unutulmamalıdır ki; ABD’ de son dönem böbrek yetmezliği tanısını almış hastaların %40’ ında etiyolojik neden diyabetik nefropatidir (68). Diyabetik nefropatinin tedavisinde en önemli ilk adım, yoğun insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonudur. Böylece nefropatinin başlamasını geciktirdiği veya ilerlemesini yavaşlattığı, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmalarında gösterilmiştir (34). Tablo 1’de Mogensen’in 1998’deki sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 1: Diyabetik Nefropati Evrelemesi - Mogensen 1998

Stage	GFH	Albüminüri	Kreatinin	Kan basıncı
1.Hiperfonksiyon ve Hiperfiltrasyon	↑	↔↑	↔	↔
2.Normal albüminüri	↑↔	↑↔	↔	↔
3.Yeni başlayan Nefropati	↔	↑*	↔	↑
4.Aşık Nefropati	↓	↑↑**	↔	↑
5.Böbrek Yetmezliği	↓	↑↑**	↑	↑

* microalbüminüri 20-200 µg/dk **klinik albüminüri (proteinüri) > 200 µg/dk
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

2.7.2.1.2 Diyabetik Retinopati (69)

Gelişmiş ülkelerde, 20–74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, edinsel görme kaybının en önemli nedenidir. Tip 1 DM'ta 5 yıldan önce diyabetik retinopati gelişimi beklenmez (% 8'den az); 5-10 yılda % 27 iken, 10 yılın üstünde % 71-90; 20 yılın üstünde % 95 ve 30 yılı aşınca hemen hepsinde diyabetik retinopati ve % 50'sinde proliferatif diyabetik retinopati izlenir . Tip 2 DM'de hastalığın tam olarak başlangıç tarihi bilinmemekle birlikte olguların 11–13 yılda % 23'ü, 16–20 yıldan sonra % 60'ı diyabetik retinopati ve % 5 proliferatif diyabetik retinopati bulguları gösterir.

Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, lipid profilinin kötü olması ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir.

Diyabetik retinopati iki evrede sınıflandırılır.

1.Nonproliferatif Retinopati;

Tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. En erken klinik bulgusu, küçük kırmızı noktalar şeklinde görülen ve "Background Retinopathy" olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir. Arterioller tıkanma, sert eksuda ve makula ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar.

2.Proliferatif Retinopati;

Oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksuda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskülarizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir. Proliferatif fazın görme kaybı ile sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır. Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı. diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV, VI), otonomik pupiller disfonksiyon, glokom, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır. Retinopati tedavisi,

fotokoagülasyondur. Bu tedavi ile hemoraji ve skar gelişme insidansı azalmaktadır.

2.7.2.1.3 Diyabetik Nöropati (70,71)

En sık görülen kronik komplikasyondur. En önemli faktör sorbitoldür. Diyabetik nöropati sinir sisteminin her bölgesini etkiler. En az tutulan bölge beyindir. Nöropati nadiren ölüme yol açar, ancak morbiditenin en önemli nedenidir. Nöropati farklı klinik sendromlar şeklinde görülebilir veya birden fazla nöropati Tipi aynı hastada görülebilir.

1. Simetrik periferik nöropati: En sık görülen nöropati türüdür. Metabolik bozukluğa bağlı Schwann hücre hasarı sebebiyle görülür. En sık bulgu alt ekstremitelerde tendon reflekslerinin kaybıdır.

2. Kraniyal sinir tutulumu: En sık 3. kraniyal sinir sonra 4, 5 ve 6. kraniyal sinirler tutulur. 3. kraniyal sinir tutulumunda pupil refleksi korunur ve böylece kraniyal anevrizmadan ayrılır.

3. Mononöritis, mononöritis multipleks, amyotropi

4. Radiküler nöropati: Sensöriyel bir nöropatidir. Karın ağrısı olabilir.

5. Otonom nöropati:

-Kardiyovasküler sistem: Postural hipotansiyon, istirahat taşikardisi, ağrısız miyokard infarktüsü, ani ölüm)

-Gastrointestinal sistem: özafagus motor inkoordinasyonu, gastrik disritmi, hipomotilite (gastroparesis diabetikorum), intestinal motor inkoordinasyon (diabetik diare, spazm), intestinal hipomotilite (konstipasyon), safra kesesi hipokontraksiyonu (diabetik kolesistopati), anorektal disfonksiyon (fokal inkontinans)

-Genitoüriner sistem: Diyabetik sistopati (atonik mesane, miksiyon değişiklikleri), erkeklerde impotans ve ejakülasyon bozuklukları, vajinal lubrikasyonda azalma, dispareni

-Solunum sistemi: Solunum kontrolünde bozukluk, uyku apnesi, Soğuk hava veya metakoline bronşiyal yanıtta azalma

-Termoregülatuar sistem: Sudomotor (azalma, artma veya gustator terleme), Vasomotor (vasokonstriksiyon, vasodilatasyon, nöropatik ödem)

-Pupiller: Miyozis, Dilatasyon değişiklikleri, Argyll-Robertson benzeri pupilla

-Nöroendokrin sistem: Azalmış pankreatik polipeptid salınması, azalmış somatostatin salınması, azalmış motilin ve gastrik inhibitör peptid salınması, artmış gastrin salınması, azalmış norepinefrin salınması (ortostatik, egzersiz, ve hipoglisemi ile uyarılmış), azalmış paratiroid hormon sekresyonu (hipokalsemi ile uyarılmış), artmış immünreaktif atriyel natriüretik hormon, simetrik polinöropatinin metabolik, asimetrik mononöropatilerin mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyledir (70).

2.7.2.2 Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda aterosklerotik makrovasküler hastalık sıklığı artmıştır (72). Bu demektir ki; diyabetin makrovasküler komplikasyonları, ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak gelişirler (73). Bunun sonucunda miyokard infarktüsü, felç ve alt ekstremitelerde kladikasyo ve kangren sıklıkları da artmıştır. Her iki diyabet tipinde de mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmından makrovasküler komplikasyonlar sorumludur (72). Tip 2 Diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar (MVK) ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60 koroner kalp hastalığındandır. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu Tip 2 DM'da hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır (73).

Framingham kalp çalışmasında, periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi kardiyovasküler patolojilerin diyabette belirgin olarak arttığı gözlenmiştir.

Ayrıca Amerikan Kalp Cemiyeti, diyabeti, sigara içimi, hipertansiyon ve hiperlipidemiye denk kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak belirlemiştir. Tek başına diyabet, erkeklerde 2, kadınlarda 4 kat koroner olay sıklığını arttırmaktadır. Nondiyabetik kadınlardan farklı olarak, diyabetik kadınlarda cinsiyetin, ateroskleroza karşı hiçbir koruyucu etkisi yoktur.

2.7.2.2.1 Diyabette Serebrovasküler Hastalık

Yıllardan beri inmenin diyabetik hastalarda, koroner kalp hastalığından sonra en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma diyabeti, inme için risk faktörü olarak belirlemiştir.

Diyabetli hastalarda inme riskini arttıran nedenler şöyle özetlenebilir;

- Hipertansiyon
- Erkek cinsiyet
- İleri yaş
- Sigara kullanımı
- Kötü glisemik kontrol
- Dislipidemi
- Obezite

Beyin kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar, bu damarlarda trombüs oluşumu, diyabetiklerde hiperkoagülabilitate yaratan faktörlerin de yardımıyla daha sık görülür. DM'de trombotik inme riski 2-6 kat artmıştır. Diyabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta ve daha fazla sekel bırakmaktadır. Kanama sonucu inmeler, diyabetik hastalarda %8 oranındadır (73).

2.7.2.2.2 Diyabette Periferik Vaküler Hastalık

Periferik arter hastalığının en önemli sebebi aterosklerozdur. Görülme riski normal popülasyona göre 2–5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında ise, diyabetiklerde ayak nabızlarının yokluğu normal popülasyona göre % 50 daha fazla bulunmuştu (74). Diyabete bağlı periferik arter hastalığında ateroskleroz multisegmental, bilateral ve distaldir. Daha çok popliteal, tibial ve peroneal arterlerde yoğunlaşmaktadır.

2.7.2.2.3 Diyabette Kardiyovasküler Hastalık

Diyabet, kardiyovasküler sistemi çeşitli yollardan etkileyebilmekte ve diyabette en sık olarak aterosklerotik damar hastalığı gözlenmektedir. Diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucunda ise, senkop, aritmiler, ani ölüm ve perioperatif risk artışı gibi durumlar oluşabilmektedir. Diyabet, koroner ateroskleroz gelişimi için, ciddi ve bağımsız bir risk faktörüdür (75). Diyabetik hastalarda, morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik kalp hastalığıdır. Miyokard infarktüsü geçiren diyabetiklerde, postinfarktüs morbidite ve mortalite oranı da yüksektir. Diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların % 75'ini kardiyovasküler komplikasyonlar oluşturmaktadır (75) Ek olarak diyabetik hastalarda konjestif kalp yetmezliği (KKY) riski de artmıştır. Klinikte, vasküler hastalık olmaksızın KKY, diyabetik erkeklere göre diyabetik kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Diyabete bağlı gelişen otonom nöropatilerin de kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri vardır. Sempatik disfonksiyon, genellikle parasempatik disfonksiyondan sonra gelişmekte ve klinikte ortostatik hipotansiyon şeklinde kendini göstermektedir. Kardiyak otonom nöropati, ani kardiyorespiratuar arreste bağlı ölüm riskini ve perioperatif riskleri arttırmaktadır (76). Diyabetik hastalarda asemptomatik koroner hastalık insidansı yüksektir. Sessiz miyokardiyal iskemi oranı diyabetikler için %20'den fazla olarak bildirilmektedir. Kardiyak otonomik disfonksiyon iskemiye karşı ağrı yanıtını bozmaktadır (77).

Tip 2 diyabetin gelişiminden önceki prediyabetik dönemde (IFG ve IGT), metabolik sendromun bileşenleri olan dislipidemi, hipertansiyon, mikroalbuminuri, hemostatik ve inflamatuvar göstergelerin arttığı tespit edilmiştir. Tek başına IFG ve tek başına IGT'ye göre, IFG ve IGT'nin bir arada olduğu vakalarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin daha fazla olduğu bildirilmektedir.

Son yıllarda postprandiyal hipergliseminin diyabette bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar çoğalmıştır. Tip 2 diyabetik hastalarda gerek glukoz yüklemesinden sonraki konsantrasyonların, gerekse postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalıklarla açlık glukoz

düzeinden bağımsız olarak doğrudan bir ilişkisi bulunduğu görülmüştür . Postprandiyal glukoz değerlerinin kontrolü, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları geciktirebilir veya önleyebilir. Yapılan bir çalışmada 2. saat postprandiyal gliseminin bozulmuş açlık değerlerine oranla kardiyovasküler risk açısından daha prediktif olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda KVH tedavisinde multifaktoriyel yaklaşım söz konusudur. ADA sadece iyi bir glisemik kontrolün değil, aynı zamanda ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin de tanımlanmasını ve agresif tedavilerini önermektedir. Ayrıca genel populasyona oranla lipid ve kan basıncı değerlerinin kontrolünde daha sıkı hedefleri öngörmektedir (78).

DM'de hipertansiyon da önemlidir. JNC 7 raporunda belirttiği biçimiyle hipertansiyon, kan basıncının 130/80 mmHg'dan büyük olmasıdır (diyabet ile birlikte hipertansiyonu olan kişiler için). Bu durum, Tip 2 diyabetikler arasında %70 oranında görülür ve non diyabetiklere göre 2 kat daha sıktır. Tip 2 DM'de hipertansiyon, sıklıkla santral obezite ve dislipidemiye de içeren insülin rezistansı, metabolik sendromun bir parçasıdır . Arteriyel hipertansiyon, diyabetik mikro ve makroanjyopatının başlangıcı ve ilerlemesi için bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, böbrek ve kalp hastalığına olan katkısı nedeni ile diyabette mortaliteyi 4-6 kat artırır. Diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda ciddi kardiyovasküler olay gelişme ihtimali, tek başına diyabet ya da tek başına hipertansiyonu olanların 2-3 katıdır. Beyaz önlük hipertansiyonu, izole sistolik hipertansiyon, nokturnal hipertansiyon, diyabetik hastalarda nondiyabetik hastalara oranla daha sıktır (77). Tablo 2'de DM hastasında koroner arter hastalığı taramasını gösterilmektedir.

Tablo 2: Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı taraması önerilen durumlar (79):

1. Tipik veya atipik kardiyak bulguların olması
2. İstirahat EKG'sinde iskemi veya infarktüs şüphesinin olması
3. Periferik arterler veya karotis arter stenozunun olması
4. Sedanter yaşam süren hasta >35 yaş yoğun egzersize başlayacak olması

5. Diyabete ek olarak aşağıdaki risk faktörlerinden en az 2 tanesinin bulunması;

- Total Kolesterol >240 mg/dl, LDL-K>160 mg/dl, HDL-K<35 mg/dl
- Kan basıncının >140/90 mmHg olması
- Sigara içilmesi
- Ailede erken yaşta koroner arter hastalık öyküsü
- Mikroalbüminüri/Makroalbüminüri varlığının saptanması

2.8 HbA1C (Glikolize Hemoglobin)

HbA1c günümüzde, diyabetik hastalarda glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar (80).

HbA1C'nin Klinikteki Önemi

Bu testin yapılması için aç olmak önemsizdir. DCCT çalışmasına göre HbA1C'nin non-diyabetik üst sınırı %6,1'dir yine DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş ölçümlerde A1c de %1 lik artış ortalama kan glukoz düzeyinde yaklaşık 35 mg/dl artışı yansıtır (81).

HbA1C'nin %50'si son bir ayda, %30'u ölçümden önceki ikinci ayda ve geri kalan %20'si ölçümden önceki üçüncü ayda oluşan glisemik değişiklikleri yansıtır. HbA1C arttıkça açlık gliseminin katkısı daha çok artar. Buna karşılık HbA1C normale yakınsa tokluk gliseminin katkısı daha ön plandadır.

Tablo 3'te HbA1c düşüşü ile komplikasyon riski gösterilmektedir.

Tablo 3: HbA1C'yi %1 düşürmenin komplikasyon gelişme riskine etkisi (82,83)

Tip 1 DM (DCCT)	Tip 2 DM (UKPDS)
Retinopati riski % 35	Diyabete bağlı ölüm % 25
Nefropati riski % 24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite % 7
Nöropati riski % 30	Miyokard infarktüsü riski % 18
azalır.	Mikrovasküler komplikasyon riski % 35
	azalır.

HbA1c düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte genellikle normal kişilerde % 6'nın altındadır. Yaklaşık % 6,5-7,5 arası değerler iyi kontrolü, % 7,5-9 arası değerler orta kontrolü, %9,0 un üstündeki değerler de kötü kontrolü gösterir (84).

Bunula birlikte A1C kullanımını sınırlayan bazı özellikler mevcut olabilir. Klinik ile uyumlu olmayan A1C düzeylerinde eritrosit turnoverini etkileyen kan kaybı/hemoliz gibi ek patolojiler veya hemoglobin varyantlarının varlığı araştırılmalıdır (85). Ayrıca A1C'nin glisemik değişkenliği veya hipoglisemileri yansıtamayacağı bilinmelidir. Bu yüzden hasta değerlendirilirken kan şekeri takip kayıtları ve A1C düzeyleri birlikte değerlendirilmelidir (86).

Tablo 4'te HbA1c değerleri ile ortalama plazma glukozu arasındaki korelasyon görülmektedir (87)

Tablo 4: HbA1c Düzeyi İle Ortalama Plazma Glukozu Korelasyonu

HbA1c	Ortalama Plazma Glukozu	
	mg/dl	mmol/l
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

2.9 Diyabetik Hastaların Değerlendirilmesi

2.9.1 Başlangıç ve Takip

Diyabetik hastalarda tam bir değerlendirme; diyabet tipinin belirlenmesi, diyabet ile ilişkili komplikasyonların belirlenmesi ve takibi, tanı almış hastalarda erken tedavinin ve glisemik kontrolün sağlanması ve takibin bir plan dahilinde olması ile gerçekleştirilebilir. Laboratuvar takibi her hastada durumuna göre uygulanmalıdır (46) (Tablo 5).

Tablo 5: Diyabetik hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi (46)

<p>Hikaye</p> <ul style="list-style-type: none">• Diyabet başlangıç yaşı ve başlangıç şekli (DKA, asemptomatik laboratuvar ile)• Beslenme düzeni, kilo öyküsü, çocuk ve erişkin dönemde büyüme ve gelişme öyküsü• Diyabet eğitimi öyküsü• Daha önceki tedavi rejimleri ve tedaviye yanıt göstergeleri (A1C kayıtları)• İlaç tedavisi, öğün planı, fiziksel aktivite patterni, glukoz monitorizasyonu ve hastanın bilgiyi kullanımını içeren yeni tedavi modaliteleri,• DKA sıklığı, ciddiyeti ve nedenleri• Hipoglisemi episodları<ul style="list-style-type: none">-Hipoglisemi farkındasızlığı-Ciddi hipoglisemi: sıklık ve nedenler• Diyabetle ilişkili komplikasyon öyküsü<ul style="list-style-type: none">-Mikrovasküler: Retinopati, Nefropati, Nöropati (duysal, ayak lezyonu öyküsü dahil; otonomik, seksüel disfonksiyon ve gastroparezi dahil)-Makrovasküler: Koroner Kalp Hastalığı, Serebrovasküler Hastalık, Periferik arter hastalığı-Diğer psikososyal nedenler
<p>Fizik Muayene</p> <ul style="list-style-type: none">• Boy, kilo, BMI• Kan Basıncı (gereğinde ortostatik hipotansiyon açısından da değerlendirilmelidir.)• Fundoskopik muayene• Tiroid palpasyonu• Deri muayenesi (acantosis nigricans ve insülin enjeksiyon yerleri)

- Ayrıntılı ayak muayenesi:
 - İnspeksiyon
 - Dorsalis pedis ve tibialis posterior nabızlarının palpasyonu
 - Patella ve aşil tendon reflekslerinin muayenesi
 - Propriosepsiyon, vibrasyon ve monofilaman duysal muayene

Laboratuvar değerlendirme

- HbA1c (Son 3 aylık sonucuna ulaşamıyorsa)

Son 1 yılda bakılmamışsa:

- Açlık lipid profili (total-LDL-HDL kolesterol ve trigliserit)
- Karaciğer fonksiyon testleri
- İdrarda albumin atılımını değerlendirmek için spot idrarda protein / kreatinin oranı
- Serum kreatinini ve GFR(hesaplanan)
- Tip 1 diyabetikler, dislipidemisi olanlar ve 50 yaş üstü kadınlarda Tiroid-Stimulan Hormon(TSH)

Önerilenler

- Yıllık ayrıntılı göz muayenesi
- Reprodüktif çağıdaki kadınlarda aile planlaması
- TBT için kayıtlı diyetisyen
- Hasta eğitimi
- Diş muayenesi
- Profesyonel mental muayene (gerekirse)

2.9.2 Glisemik Kontrol

En önemli takip kriteri; kan glukozunun hasta tarafından takibi (self-monitoring of blood glucose) (SMBG) ve HbA1c ölçümüdür.

Diyabet takibinde temel nokta glisemik kontroldür. DCCT çalışmasında standart tedaviye karşılık intensif glisemik kontrol sağlanan Tip 1 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon (retinopati, nefropati ve nöropati) gelişme hızının yavaşladığı gösterilmiştir (88). Bununla birlikte intensif kontrolün hedef düzey olan <7 A1C düzeyine ulaşıldığında ciddi hipoglisemi riskinin

arttığı ve kilo artışına neden olduğu saptanmıştır (88,89). Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) çalışmasında aynı kohort takip edildiğinde bu etkinin devam ettiği (90,91), ayrıca kardiyovasküler olay hızında da azalma olduğu (92) tesbit edilmiştir. Tip 2 diyabetiklerde Kumamoto çalışmasında (93) ve UKPDS çalışmasında (94,95) intensif tedaviyle mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlarda anlamlı derecede azalma gösterilmiştir. İntensif glisemik kontrolün Tip 2 diyabetiklerdeki kardiyovasküler hastalığı azalttığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar (89,94,95,96) ve bir metaanaliz (97) mevcuttur. Diyabet takibinde glisemik, metabolik hedefler ve çeşitli kuruluşların önerileri tablo 6-7-8'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Diyabet Takibinde Önerilen Glisemik Hedefler (46)

HbA1c	< %7.0
Preprandiyal kapiller plazma glukoza	70-130 mg/dl (3,9-7,2 mmol/l)
Pik postprandiyal kapiller plazma glukoza	< 180 mg/dl (<10 mmol/l)
Glisemik hedeflerde anahtar noktalar	
<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c glisemik kontrolde asıl hedeftir. • Hedefler, aşağıdaki durumlara göre bireyselleştirilir. <ul style="list-style-type: none"> -Diyabet süresi -Gebelik -Yaş -Kororbid durumlar -Hipoglisemiden haberdar olmama durumu -Bireysel durumlar • Daha sıkı glisemik kontrol (HbA1c < %6) komplikasyonları azalır ancak hipoglisemi riski artar. 	

Tablo 7: DM glisemik hedefi ile ilgili çeşitli kuruluşların önerileri

Parametre	ADA/EASD	AACE/ACE	TEMD
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	70 – 130	<110	70 – 120
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl)	<180	<140	<140
HbA1c (%)	<7	<6,5	6,5

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, ACE American College of Endocrinology, ADA: American Diabetes Association, A1c: Glikozile Hemoglobin, EASD: European Association for the Study of Diabetes, TEMD Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Tablo 8: DM'de Metabolik Hedefler

	Normal	Kabul Edilebilir	Kötü
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	70 – 130	131 – 140	>140
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl)	100 – 140	141 – 180	>180
HbA1c (%)	<6,5	6,5 – 7,5	>7,5
Total Kolesterol (mg/dl)	<200	200 – 240	>240
LDL Kolesterol (mg/dl)	<100	100 – 130	>130
HDL Kolesterol (mg/dl)	>45	35 – 45	<35
Trigliserid (mg/dl)	<150	150 – 200	>200
BMI – VKİ (kg/m ²)			
Erkek	<25	25 – 30	>30
Kadın	<24	24 – 29	>29
Kan Basıncı (mmHg)	<130/80	130 – 140/80 – 90	>140/90

2.10 Diyabet Tedavisi

Diabetes mellitus dünyada milyonlarca insanı etkileyen kronik bir hastalıktır. Günümüzde diyabet için tam bir iyileşmeden söz edilemez. Diyabet tedavisinin amaçları şunlardır;

- 1- Hiperglisemiyle ilişkili semptomları düzeltmek
- 2-Uzun dönemde gelişebilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmak ya da engellemek
- 3- Hastanın mümkün olduğunca normal bir hayat tarzı sürmesini sağlamak .

ADA ve EASD tarafından 2006' da yayınlanan kılavuzda HbA1c değerinin < %7, açlık ve öğün öncesi gliseminin 70-130 mg/dL ve tokluk pik gliseminin < 180 mg/dL olması önerilmektedir (98,99).

Amerikan Endokrinoloji Komitesi' nin (ACE) önerisinde ise HbA1c < % 6,5, açlık glukoz seviyesi < 110 mg/dL ve tokluk glukoz seviyesi < 140 mg/dL olmalıdır (100).

Tip 1 DM' de endojen insülin salınımı olmadığından hedef fizyolojik insülin sekresyonunu taklit eden insülin rejimlerini düzenlemek ve uygulamaktır. Bazal insülin uygulaması glikojen yıkımı, glukonogenez, lipoliz ve ketogenezi düzenler. Yemeklerle alınan kısa etkili insülin ise, normal glukoz kullanımını ve depo edilmesini sağlar. Yoğun diyabet tedavisi, hastalarda öglisemi veya normale yakın glisemiye sağlamak amacıyla ADA tarafından önerilmektedir. Yoğun tedavi mikrovasküler komplikasyonlarda azalma ve makrovasküler komplikasyonlarda azalma veya gecikme sağlar. Ancak konvansiyonel tedaviye göre hipoglisemi riski daha fazladır (101).

Tip 2 diyabet tedavisinde köşe taşları diyet, egzersiz ve yaşam stilinin modifikasyonudur. Diyet ve egzersiz tedavinin ilk basamağıdır. Bunlarla glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda oral hipoglisemik ajanların kullanımına geçilmelidir. Oral hipoglisemiklere primer veya sekonder yanıtızlık durumunda insülin tedavisi devreye girer. Oral ajanlarla kombinasyon tedavileri başarısız olursa oral hipoglisemik ajan + insülin kombinasyonlarına ve daha sonra insülin monoterapisi veya ikili insülin tedavisine geçilir. Tip 2 diyabette insülin tedavisinin hedefleri Tip 1 diyabettekine benzerdir (102,103)

2.10.1 Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)

Bu tedavi ile glisemik kontrol sağlanamadığında diğer medikal tedavilerle kombine edilmesi önerilmektedir (104).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından kullanılan TBT terminolojisi kalori alımıyla diyabet tedavisinin diğer alanlarının (insülin, egzersiz ve kilo verme) optimal koordinasyonunu ifade eder. Tip 2 DM'li kişilerde yağ alımının

azaltılması, orta düzeyde kalori alımı, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyonun düzeltilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması TBT'nin ana hedeflerdir (105).

Kısaca açıklamak gerekirse TBT hedefleri;

- Komplikasyon riskini azaltacak veya önleyecek düzeyde glisemi kontrolünü sağlamak,
- Kardiovasküler hastalık riskini azaltacak düzeyde lipid ve lipoprotein profilini sağlamak,
- Vasküler hastalık riskini azaltacak düzeyde kan basıncı sağlamak,
- Dislipidemi, hipertansiyon, kronik komplikasyonları önlemek veya tedavi etmek,
- Sağlıklı bir yaşam için uygun besin seçimini ve fiziksel aktivite düzeyini sağlamak ve fiziksel aktivite konusunda kendi kendini yönetme eğitimini sağlamak şeklinde olmalıdır (106).

TBT'nin etkinliği için hastalar bireyselleştirilmiş TBT almalıdır. Bu tedavi diplomalı bir diyetisyen tarafından en iyi biçimde sağlanır. TBT, A1C düzeylerinde, Tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %1, Tip 2 diyabetlilerde %1-2, Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde 15-25 mg/dl azalma sağlar. Amerikan Diyetisyenler Birliği ve ADA diyabetliler için kanıta dayalı TBT önerilerini ilk kez 2002 yılında yayınlamıştır. 2007 yılında yayınlanan son öneriler aşağıda özetlenmiştir.

- Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde ılımlı ağırlık kaybı insülin direncini iyileştirir. Enerjinin %30'undan azının yağlardan karşılanması, düzenli fiziksel aktivite ve düzenli izlemi içeren yaşam tarzı değişikliğine odaklı, yapılaşmış programlar başlangıç ağırlığından %5-7 oranında azalma sağlayabilir.
- Karbonhidrat açısından düşük glisemik indeksli gıdaların seçimi, protein bakımından kilogram başına 0,8-1g düzeyinde protein tüketilmesi, LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dl veya daha fazla olan bireylere doymuş yağdan, trans yağ asitlerinden ve kolesterolden sınırlı beslenme önerilmelidir (107-109).

- Kilolu veya obez bireylerin tedavisinde, günlük karbonhidrat alımını 130g'ın altında tutan düşük KH içeren diyetler önerilmez. Düşük karbonhidratlı diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer kilo kaybı sağlar, ancak kardiyovasküler hastalık risk profili üzerindeki etkileri belirsizdir.
- BMI >35 kg/m² olan Tip 2 diyabetli bireylerde cerrahi müdahale düşünülebilir.

2.10.2 Egzersiz

Diyabet tedavisinin önemli bir basamağını oluşturur. Egzersiz, vücut hücrelerinin insüline duyarlılığını, insülin reseptör sayısını, reseptörlerin duyarlılığını, hücrelerin glukozu depolama yeteneğini artırır. Karaciğer tarafından oluşturulan glukozu ve vücut yağını azaltır, kas kütlesini artırır. Kolesterol, trigliserid seviyelerini ve kan basıncını düşürür (110).

TEM'D'nin Egzersiz Önerileri:

Fiziksel aktiviteyi artırmayı hedefleyen bir egzersiz programına başlamadan önce, diyabetli bireyin egzersizin olası yan etkileri ve kontrendikasyonları yönünden dikkatli bir şekilde araştırılması gereklidir.

- Kişisel gereksinimler, sınırlamalar ve kişisel performansına göre egzersizi bireyselleştirmek gerekir.
- Prediyabetli ve diyabetli bireylerin kilo vermeye yönelik olarak planlanan kalori kısıtlaması ile birlikte haftada toplam 150 dakika civarında ılımlı fiziksel aktivite (örneğin, tempolu yürüme) programı uygulamaları gereklidir.
- Egzersiz sırasında hastanın kalp hızını kendi kendine izlemesi ve maksimal kalp hızının (Maksimal kalp hızı=220-yaş) % 60-80 civarında ayarlaması önerilir. İstirahat kalp hızına göre egzersiz kalp hızı bireysel olarak ayarlanabilir. Egzersiz öncesinde ve sonrasında ısınma ve soğuma egzersizleri ihmal edilmemelidir.
- Egzersizin bırakılmasını gerektiren durumlar: Aşırı yorgunluk, baş dönmesi ve sendeleme, göğüste sıkıntı, dolgunluk, ağırlık hissi, rahatsızlık veya ağrı, beklenmedik ve ciddi nefes darlığı, bulantı

- Egzersizin kontrendikasyonları: PG düzeylerinin ayarsız olması, duyu kaybına yol açan nöropati, KVH, Proliferatif retinopati, hipoglisemiden habersizlik (hypoglycemia unawareness)

2.10.3 Farmakolojik Tedavi

Tip 1 Diyabet Tedavisi

ADA önerileri aşağıdaki gibidir (98):

- 1) Multipl doz insülin tedavisi (günlük 3–4 injeksiyon, bazal ve prandiyal İnsülin) veya CSII (devamlı subkutan insülin infüzyonu)
- 2) Prandiyal insülinin karbonhidrat alımı, açlık kan şekeri ve aktiviteye göre ayarlanması
- 3) Birçok hastada özellikle hipoglisemi sorunu varsa insülin analoglarının kullanımı

Tip 2 Diyabet Tedavisi

ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği tarafından Tip 2 diyabetlilerde hiperglisemi tedavisiyle ilgili bir konsensus yayınlanmıştır (111).

Buna göre dikkat çekilen ve önerilen hususlar:

- 1) Tanı anında metformin ile birlikte yaşam tarzı değişikliğine (tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz) gidilmesi
- 2) Glisemik kontrol hedeflerine ulaşılması amaçlanarak (çoğu hastada HbA1c <7%) zamanında gerekli tedavi değişikliğine gidilmesidir. Son yıllarda çıkan yeni oral antidiyabetikler ve insülinlerle Tip 2 diyabet tedavisinde seçenekler çoğalmıştır.

Diyabetin tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur. Günümüzde mevcut oral antidiyabetik ilaçlar Tip 2 DM'nin patofizyolojik bozukluklarının bir veya daha fazlasında etkilidir. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına, birbirleriyle veya insülinle kombine olarak oral yoldan kullanılabilir (112,113).

2.10.3.1 Oral Antidiyabetik Ajanlar

2.10.3.1.1 İnsülin Sekretogogları

Bilinen insülin sekretogogları iki grupta toplanır.

- 1) Sülfonilüreler
- 2) Meglitinid grubu

İnsülin sekretogoglarının en önemli yan etkileri (114);

- Hipoglisemi,
- Kilo artışı,
- Allerji,
- Deri döküntüleri,
- Alkol flushing (özellikle uzun etki süresi nedeniyle, günümüzde artık pek kullanılmayan klorpropamid ile görülmektedir),
- Hepatotoksisite,
- Hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi)

İnsülin sekretogoglarının kontrendikasyonları (114):

- Tip 1 diabetes mellitus (Özellikle LADA ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir)
- Sekonder diyabet (pankreas hastalıkları vd. nedenler)
- Hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD)
- Gebelik
- Travma, stres, cerrahi müdahale
- Ağır infeksiyon
- Sülfonilüre alerjisi
- Ağır hipoglisemiye yatkınlık
- Karaciğer ve böbrek yetersizliği

2.10.3.1.1.1 Sülfonilüreler

Sülfonilürelerin asıl etki mekanizması insülin salınımını arttırmak yolu ile olur. Ayrıca hepatik glukoz üretimini azaltırlar ve periferik glukoz kullanımını da arttıırırlar.

1. Kuşak sülfonilüreler: Tolbutamid, klorpropamid, tolazamide ve asetohexamide
2. Kuşak sülfonilüreler: Glibenklamid, glipizide, glibornuride, gliklazid, glikidon ve glimepirid.

Pankreasın beta hücre plazma membranında sülfonilüre reseptörleri (SUR) vardır. Bu reseptörlerin uyarılması ile ATP duyarlı potasyum çıkışı azalır ve membran depolarize olur. Bu depolarizasyonun sonucu voltaja dayalı kalsiyum kanalları açılır ve bir beta hücresi içine kalsiyum girer. Sitozolde kalsiyum artışı sonucu da insülin granülleri yüzeye doğru hareket eder ve insülin salgılanması oluşur. İnsülin salgılatmak için glukoz ve amino asitler de, sülfonilürelerle aynı ATP duyarlı potasyum kanallarını kullanmaktadırlar. Bütün insülin salgılatıcılar insülin salınımını sitozolik kalsiyumu arttırarak yapmaktadırlar. Sülfonilüreler yalnızca 1. faz (erken) insülin salgısına etkilidirler. Glukoz gibi insülin sentezini uyararak 2. faz yavaş ve uzun süreli insülin salınımı sağlamak gibi bir etkileri yoktur. Bütün sülfonilürelerin etki mekanizmaları aynıdır. Ancak ikinci kuşak olanlarda intrinsik aktivite daha fazladır. İntrinsik antidiyabetik aktivite o ilacın 1 mg.'ın in vitro olarak gösterdiği aktivitedir. Bu 2. kuşak sülfonilürelerden gliburid ve glipizid'de en fazladır. Bir ilacı düşük miktarda kullanmanın faydası o ilacın yan etkisinin bu dozlarda daha az olmasıdır (115). Bütün sülfonilüreler karaciğerde metabolize edilir. Birinci kuşak sülfonilürelerin metabolitleri böbrekle, ikinci kuşak sülfonilürelerin metabolitleri böbrek ve feçesle atılır.

En önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo alımıdır (116,117). "UKPDS" çalışması sülfonilürelerle kardiyak mortalitede bir artış saptamamıştır. Aksine mikrovasküler komplikasyonlar sıkı glisemik kontrolle azalmıştır (118). Bu gruptaki ilaçların aşağı yukarı hepsi maksimal dozlarda kan şekerinde %60-70 mg'lık azalma sağlar (HbA1c'de %1.5-2.0) (118,119).

2.10.3.1.1.2 Meglitinid Grubu

Sülfonilüreler gibi glinidler de insülin sekresyonunu uyarırlar. Ancak sülfonilüre reseptöründen farklı bir yere bağlanırlar (120). Meglitinidler

(repaglinid ve nateglinid) de sülfonilüreler gibi SUR1 reseptörü üzerinden etki eden ajanlardır. SÜ' lere benzer şekilde ATP duyarlı potasyum kanallarını kapatırlar, ancak SÜ'lerden farklı olarak, beta hücrelerinde potasyum-ATP kanallarını sabit biçimde kapatmazlar. Hızlı etki gösterirler ve yemeklerden hemen önce alınırlar, fakat kan şekeri düşürücü etkileri daha zayıftır ve daha çok açlık plazma glukozu 200 mg/dl üzerinde olmayan Tip 2 diyabetin erken fazındaki hastalarda kullanımı uygundur. Etkileri daha çok tokluk kan şekeri üzerinedir. Diğer insülin duyarlılaştırıcılarla kombine kullanımda bu etkileri artar ve daha etkin bir tokluk kan şekeri düzeyi sağlarlar.

Sülfonilürelere göre daha kısa dolaşan yarıömürleri vardır ve daha sık verilmeleri gerekir. Halen ABD'de mevcut olan iki glinidden repaglinid neredeyse metformin veya sülfonilüreler kadar etkili olup A1C düzeylerini ~%1,5 düşürmektedir. Nateglinid, monoterapi halinde veya kombinasyon tedavisi içinde kullanıldığında, HbA1c'yi düşürmekte repaglinide göre biraz daha az etkilidir (121,122). Kilo artışı riski sülfonilürelere benzerdir ama hipoglisemi, en azından nateglinid ile bazı sülfonilürelere göre çok az sıklıktadır (122,123).

2.10.3.1.2 İnsülin Duyarlılığını Arttıran, Rezistansını Azaltan Ajanlar:

Bu grupta biguanid ve tiazolidinedion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde, TZD'ler ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler (114).

2.10.3.1.2.1 Biguanidler

Biguanidler diyabet tedavisinde 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Bunlardan metformin dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de kullanımda bulunan tek biguanid'dir. 1957'de metformin ve fenformin(fenetil biguanid) Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak ajanlar olarak tanıtılmıştır. Bununla birlikte laktik asidozla olan güçlü ilişkisi nedeniyle fenformin 1970'lerde ABD dahil olmak üzere çoğu ülkede kullanımdan kaldırılmıştır (124,125).

Biyoyararlılığı %50-60 kadar olup hızlı bir şekilde ince barsaklardan absorbe edilir (124,126-128). Sağlam böbrek fonksiyonu güvenli tedavi için zorunludur. En önemli yan etki mekanizması;

1-Biguanidler hücresel solunumu inhibe ederler

2-Anaerobik glikolizi uyarak laktat oluşumunu uyarır. Bu durum kalp yetersizliği ve ileri ateroskleroz gibi özellikle hipoksik koşulların varlığında önem kazanır. Lipofilik membran elemanlarına bağlanma ve karaciğerde birikme, biguanidlerin toksisitesi için önemlidir (124).

Etki Mekanizması;

Metforminin kan şekeri düşürücü etkisi yalnızca diyabetiklerde ortaya çıkar, bu yüzden bu ilaçlar antihiperglisemik ilaçlar olarak adlandırılırlar. Bu ilaçların etki mekanizması bugün bile tam anlamıyla açığa kavuşmamış olmakla beraber, multifaktöryel etki tarzı gösterdikleri ve özellikle insülin direnci bulunan vakalarda tercih edilmeleri gerektiği ileri sürülmüştür.

Metforminin esas olarak Tip 2 diyabette artmış olan karaciğer glukoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Biguanidler intestinal glukoz emilimini geciktirirler ve dolayısıyla postprandiyal hiperglisemiyi engellerler (124,129).

Metformin kas ve yağ dokusundaki hücrelerde glukoz taşınması üzerine insülin etkisini güçlendirir. Dolayısıyla yeterli ölçüde insülinin bulunması etki göstermesi bakımından önemlidir. İnsülin sinyal transmisyonunun anahtar enzimi olan tirozin kinaz aktivitesi metformin uygulamasından sonra normalleşmektedir. Metformin hücresel düzeyde insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini düzeltir, GLUT4 taşıyıcılarının sayısını ve aktivitesini artırır (124,125).

Metforminin beta hücreleri üzerine direkt etkisi yoktur. Metformin tedavisinden sonra glukozun uyardığı insülin sekresyonundaki hafif artışın, iyileşen glisemik kontrolün bir sonucu olarak beta hücrelerinde glukoz toksisitesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Metforminin

antihyperglisemik etkisinin bir bölümünün yağ dokusunda FFA salınımındaki azalmaya veya lipid oksidasyonundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Tip 2 diyabette uygulanan diğer farmakolojik tedavilerin aksine metformin tedavisi kilo alımıyla ilişkili değildir. Tutarlı bir şekilde klinik çalışmalarda vücut ağırlığında küçük ama anlamlı bir azalma olduğu veya diğer tedavi şekillerine göre vücut ağırlığında anlamlı derecede daha az kilo alımı olduğu saptanmıştır.

Metformin kasta insülin duyarlılığını artırırken insülinin yağlı doku üzerindeki antilipolitik etkisini etkilememektedir. Bu durum metforminin vücut ağırlığı üzerindeki tüm etkisi enerji harcamasındaki artıştan ziyade kalori alımındaki azalmaya bağlanmaktadır. Vücut ağırlığındaki bu azalma insülin direncini azalttığından bu durum, metforminin insülin direncini iyileştirdiği bir mekanizmayı temsil ediyor olabilir (124,125).

Etki mekanizması göz önüne alındığında metformin hemen hemen tüm Tip 2 diyabetiklerin özellikle erken dönemlerinde endikedir. Bu özellikle obez Tip 2 diyabetikler için daha da önemlidir. Ortalama açlık kan şekerini 60-70 mg/dl, ortalama HbA1c düzeyini ise kötü kontrollü diyabet hastalarında %1.5-2 düşürmektedir (124).

Biguanidlerin en önemli yan etkileri (114):

- Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir)
- Kramplar
- Diyare
- Ağızda metalik tad
- B-12 vitamin eksikliği (B-12 vitamin replasmanı gerekebilir)
- Laktik asidoz (insidens <1/100.000 hasta yılı).

Biguanidlerin en önemli kontrendikasyonları (114):

- Renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >1.4 mg/dl)
- Karaciğer yetersizliği
- Laktik asidoz öyküsü
- Kronik alkolizm
- KV kollaps, akut miyokard infarktüsü
- Ketonemi ve ketonüri

- Tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği
- Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- Periferik damar hastalığı
- Major cerrahi girişim
- Gebelik ve emzirme dönemi
- İleri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş).

2.10.3.1.2.2 Tiazolidinedion (Glitazonlar)

Tip 2 DM tedavisinde tek kullanılanı Pioglitazon'dur. Rosiglitazon yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır.

Glitazonlar, primer etkilerini peroksizom proliferatör aktive reseptör – gamma (PPAR- γ) olarak adlandırılan özgün reseptörleri aktifleştirerek gösterirler. İnsülin etkisini ve lipid metabolizmasını modüle eden genlerin ekspresyonunu değiştirirler. Sonuçta; kas, karaciğer ve yağ dokusundaki insülin duyarlılığını arttırarak insülin direncini azaltırlar. Bu nedenle bu grup ilaca “insülin sensitizer” denilmektedir (130,131).

PPAR- γ 'nın iki tipi bulunmaktadır. PPAR- γ 1, özellikle beyaz ve kahverengi yağ dokusunda eksprese olur fakat bununla birlikte kolon, dalak, retina ve hematopoetik hücrelerde de bulunur. Bu reseptör yağ farklılaşma sürecinde anahtar rol oynamaktadır. PPAR- γ 2 ise yalnız beyaz ve kahverengi yağ dokusunda bulunur. Tiazolidinedion grubu antidiyabetikler, PPAR- γ reseptörüne bağlanarak in vivo olarak lipid seviyelerini azaltır (132).

Tiazolidinedionların antihiperlipidemik etkilerinin yanısıra, oksidatif stres, lipid metabolizması, endotel fonksiyonu ve vasküler inflamasyon üzerinde de pozitif etkileri vardır (133). Leptinin ve tümör nekrozis faktör alfanın (TNF-a) serbestleşmesini azaltırken, lipoprotein lipaz, adiposit lipit bağlayıcı protein ve GLUT-4'ün salınımını arttırırlar (134).

Açlık kan şekeri düzeylerinde 30-60 mg/dl, HbA1c'de %1-1.5 azalma yaparlar (135,136).

TZD'lerin yan etkileri (114);

-Ödem

-Anemi

-Konjestif kalp yetersizliği (Özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında)

-Sıvı retansiyonu

-Kilo artışı

-LDL-kolesterol artışı (Rosiglitazonda daha fazla)

-Transaminazlarda yükselme

-KV olay (fatal ve nonfatal Mİ) riskinde artış

-Graves oftalmopatisi olan hastalarda TZD grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir.

-Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa yol açtıkları bildirilmiştir.

-Pioglitazonu özellikle uzun süre ve yüksek dozda kullanan erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu grup hastalarda mesane kanseri ve ilaca bağlı diğer riskleri en aza indirmek için bazı tedbirlerin alınması önerilmiştir. TEMD tarafından da benimsenen bu görüşlere göre:

- Aktif veya geçirilmiş mesane kanseri öyküsü bulunan veya sebebi belli olmayan makroskopik hematürisi olan diyabet hastalarında pioglitazon kullanılmamalıdır.
- Halen pioglitazon kullanmakta olan ve hematüri, dizüri, pollakiüri, bel ve karın ağrıları gibi yakınmaları olan hastalarda mesane kanseri yönünden gerekli tetkikler yapılmalıdır.
- Pioglitazon başlanması düşünülen hastalarda mesane kanseri risk faktörleri (yaş, sigara kullanımı vb. gibi) sorgulanmalı, fizik muayene ve tam idrar tahlili yapıldıktan sonra yarar gözetiliyorsa ilaca başlanmalıdır.
- Özellikle yaşlılarda pioglitazon verilmesi gerekiyorsa -ilacın mesane kanseri yanında, diğer riskleri de göz önünde bulundurularak-

mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

TZD'lerin kontrendikasyonları (114):

- Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 X normal üst sınır) olan vakalar
- New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre sınıf I-IV'te olan konjestif kalp yetersizliği vakaları
- Kronik ağır böbrek yetersizliği
- Gebelik
- Tip 1 diyabetliler
- Maküla ödemi riski bulunan kişiler
- Adolesan ve çocuklar

2.10.3.1.3 Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri ince bağırsaktaki alfa glukozidaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek karbonhidrat kompleksinin sindirimini geciktirir ve postprandiyal glukoz ve insülin düzeylerini düşürür (137). Yapılan çalışmalar akarbozun, gerek tek başına, gerekse, sülfonilüre, biguanid veya insülin ile kombine edildiğinde HbA1c düzeylerinde %1 civarında bir azalma sağlayabileceğini ortaya koymuştur. İlacın önerilen günlük dozu 3x50-100 mg'dir. Etkisinin artması için yemeğin ilk lokması ile birlikte alınması önerilir.

Alfa glukozidaz inhibitörlerinin yan etkileri (114):

- Şişkinlik, hazımsızlık, diyare
- Karaciğer enzimlerinde reversibl artış
- Nadiren demir eksikliği anemisi

Alfa glukozidaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları (114):

- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Kronik ülserasyon
- Malabsorbsiyon
- Parsiyel barsak obstrüksiyonu
- Siroz

- Gebelik
- Laktasyon
- 18 yaş altı diyabetliler

2.10.3.1.4 DPP4 İnhibitörleri

Halen kullanımda olan üyeleri, Sitagliptin ve Vildagliptindir.

Bu grup ilaçlar glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insulintropik polipeptid (GİP) gibi inkretin hormonların inaktivasyonu önleyerek veya yavaşlatarak Tip 2 DM'de düşmüş olan bu hormonların konsantrasyonunu artırarak etkinlik gösterirler. GLP-1 reseptör agonistlerine benzer şekilde özellikle postprandial hiperglisemi ve de açlık plazma glukoz (APG) seviyelerini düşürürler. (138)

Sitagliptin, Tip 2 DM'de hem monoterapi hemde diğer oral antidiyabetik ajanlarla (metformin, glitazonlar gibi) kombine olarak kullanılabilir. Oral yolla alınabilmesi ve iyi tolere edilmesi büyük avantaj sağlamaktadır. 100 ve 200 mg günlük dozlarda oral olarak verildiğinde HbA1c ve APG'de belirgin düşme sağlamaktadır. Genellikle iyi tolere edilmekte ve hipoglisemi riskinde artış görülmemektedir. DPP-IV inhibitörlerinden sitagliptin ile metformin kombinasyonu HbA1c'de % 0,7'lik bir düşme sağlayarak alternatif kombinasyon olarak tedaviye girmiştir (138).

2.10.3.2 İnsülin Tedavisi

Günümüzdeki insülin preparatları rekombinant DNA teknolojisiyle üretilirler. Çoğu U-100 (100 ünite/mL) formundadır. Kısa etkili insülin analogları lispro ve aspart, orta ekili NPH ve lente, uzun etkili analoglar ise glargine, ultralente ve insülin detemirdir. Devamlı subkutan insülin infüzyonu (CS II) diğer bir insülin rejimi uygulamasıdır. Güvenli olarak uygulanabilmesi için hastanın eğitimi ve sık kan şekeri takibi gereklidir. Hastaya en uygun tedavi rejiminin seçilmesinde; hastanın yaşı, hayat tarzı, motivasyonu ve genel sağlık durumu rol oynar (101).

2.10.3.2.1 İnsan İnsülinleri

Regüler İnsülin: İnsan insülini ile yapısal olarak identiktir. İnsülin, ciltaltı kapillerlerinden monomer formunda iken emilebilmektedir. Ancak monomerik regüler insülin çözelti halinde iken kolayca dimer ve heksamer oluşturmaktadır. Bu özelliği nedeni ile enjeksiyon sonrası ciltaltı kapillerlerinden emilimi gecikmekte (30-60 dakika), fizyolojik insülin sekresyonuna göre daha geç zirve yapmakta (2-3 saat), etki süresi uzamaktadır (3-6 saat). Bu nedenle regüler insülin, postprandial glukoz regülasyonunu sağlamak amacı ile öğünden 30 dakika önce uygulanmaktadır. Ancak tedavi sırasında erken postprandial hiperglisemi ve geç postprandial hipoglisemi riski yüksektir.

Orta Etkili İnsülinler: NPH (Neutral Protamin Hagedorn) ve Lente: Orta etkili insülinler bazal insülin gereksinimini karşılamak amacı ile kullanılmaktadır. Fizyolojik insülin profilinin aksine zirve yapması ve 24 saatten kısa etki süresi, kullanımda bazı güçlükler yaratmakta, gece hipoglisemisi riski artmaktadır.

Uzun Etkili İnsülinler: Ultralente, ülkemizde bulunmamaktadır.

2.10.3.2.2 İnsülin Analogları

1) Hızlı Etkili İnsülin Analogları: Lispro, Aspart, Glulisin

Aminoasit diziliminde yapılan bazı değişiklikler, insülinin ciltaltında daha yüksek oranda monomerik yapıda kalmasını sağlamakta ve bu yolla emilim hızını arttırmaktadır. Regüler insüline göre daha hızlı ancak daha kısa süreli etki gösteren analogların etki profili, fizyolojik postprandial insülin sekresyonuna büyük ölçüde benzemektedir. Klinik araştırmalar, öğünden hemen önce uygulanan hızlı etkili analoglar ile daha iyi bir postprandial glukoz kontrolünün sağlandığını ve gün içindeki glukoz dalgalanmalarının baskılandığını göstermektedir. Bunun yanısıra, analog kullanımı ile öğün sonrası hipoglisemi riski azalmaktadır.

Öğünden hemen önce uygulanabilir olması hasta yaşam kalitesini yükseltmektedir.

Lipro ve Aspart insülinin protaminlenmiş formları ile hazır karışımları bulunmaktadır. Etki süreleri regüler insülinde daha kısadır.

2) Bazal İnsülin Analogları: Glargin, Detemir

İnsülin Glargin: Klinik kullanıma sunulan ilk uzun etkili insülin analogudur (139). İnsan insülininin aminoasit yapısındaki A21 pozisyonundaki glisin çıkarılması ve B zincirinin C terminaline iki pozitif yükün (iki arginin molekülü) eklenmesiyle oluşturulmuştur. Aminoasit içeriğindeki değişiklikler molekülün izoelektrik noktasını kaydırarak insülin glarginin fizyolojik pH'da sıvılardaki çözünürlüğünü azaltır ve hekzamerleri stabilize ederek monomerlerine ayrışmasını geciktirir. Enjeksiyon öncesi pH 4'de tamamen çözülmüş haldeyken, fizyolojik doku pH'ında mikropresipitasyon meydana getirir ve burada küçük bir depo oluşturarak yavaş yavaş kana salınır (140-142). Bu yapıyla tek enjeksiyonda 24 saat süreyle bazal glukoz düşürücü etki gösterir ve belirgin bir pike yol açmadan bazal insülin desteği sağlar. Pik özelliğinin olmaması ile diyabetik hastaların tedavisinde önemli bir sorun olan hipoglisemi riski NPH insülin ve diğer OAD' lere göre düşüktür ve uygulama saatinden bağımsızdır (142). Bazı hastalarda günde 2 doz gerekebilir (143).

İnsülin Detemir: Çözünür bir bazal insülin analogudur ve konvansiyonel bazal insülinlere bağlı değişkenliği azaltan özgün bir etki mekanizması vardır. Moleküle bir yağ asidi bağlanmış ve bu sayede ciltaltında ve kanda albümine bağlanması, yavaş ve sabit bir hızda salgılanması sağlanmıştır. Protraksiyon olarak adlandırılan bu mekanizma etki süresini uzatmış, kan şekeri düzeyinin kontrolünü kolaylaştırmış, hipoglisemi riskini azaltmıştır. HbA1c'de düşme, sabah ve post-prandial kan şekeri düzeyinde düşme, açlık kan şekeri düzeyinde daha az dalgalanma ve vücut ağırlığında 1 kg azalma insülin detemirin avantajlarıdır, genellikle 12 saatte bir uygulanır (144).

İnsülin Tedavisinin komplikasyonları (114):

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Masif hepatomegali
- Ödem
- Antiinsülin antikoları ve allerji
- Lipoatrofi

- Lipohipertrofi
- Kanama, sızma ve ağrı
- Hiperinsülinemi ile ateroskleroz ve kanser riski

2.11 Diyabet ve Aspirin Kullanımı

Diyabetik hastalarda en önemli ölüm sebebi kardiyovasküler komplikasyonlar olduğu için, bu hastalarda aspirin profilaksisi büyük önem arz etmektedir. American Diabetes Association (ADA), diyabetik hastalarda aspirin profilaksisi için aşağıdaki seçenekleri tavsiye etmiştir (145).

1. Aspirinin büyük damar hastalığına dair kanıtları olan diyabetik kadın ve erkeklerde sekonder koruma amacıyla kullanılması. (özgeçmişinde MI, vasküler bypass işlemi, inme veya geçici iskemik atak, periferik vasküler hastalık, kladikasyo ve /veya anjina olanlar).

2. Aspirinin yüksek riskli Tip 1 veya Tip 2 diyabetik kadın ve erkeklerde primer kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisine ek olarak primer koruma amacıyla kullanılması başlanabilir. (kadınlar için 60 yaş üzeri, erkekler için 50 yaş üzeri)

-Ailede Koroner Arter Hastalığı (KAH) hikayesi

-Sigara içme

-Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg veya tedavi alan hipertansiyon)

-Obezite (VKİ kadınlarda $> 27,3$ kg/m², erkeklerde $> 27,8$ kg/m²)

-Albüminüri (mikro veya makro)

-Lipid profili:

Kolesterol > 200 mg/dl

LDL kolesterol > 100 mg/dl

HDL kolesterol < 35 mg/dl (erkeklerde), < 50 mg/dl (kadınlarda)

Trigliserid > 250 mg/dl

-Yaş > 30 (30 yaşın altındaki diyabetik kişilerde aspirin kullanımıyla ilgili çalışma yapılmamıştır).

3. Enterik kaplı aspirinin 75-162 mg/gün dozunda kullanılması

4. Aspirin alerjisi olan, kanamaya meyilli, antikoagülan tedavi alan, yakın zamanda GIS kanama geçiren ve klinik olarak aktif karaciğer hastalığı olan kişilerde aspirin dışında profilaksi yapılması.

5. Yirmi yaşın altındaki hastalara Reye sendromu riski nedeniyle aspirin tedavisi önerilmemesi

2.12 Diyabet ve Hipertansiyon

Hipertansiyon, Tip 2 DM ile sıklıkla ilişkilidir ve insülin direnci sendromunun (metabolik sendrom) kriterlerinden biridir. Diyabetiklerde hipertansiyon sıklığı diyabetik olmayanlara göre iki kat daha yüksektir. Diyabetik hastalarda sempatik sinir sistem stimülasyonu, anjiotensine artmış cevap, vazodilatör mekanizmalardaki bozulma, sodyum ve su retansiyonu neticesinde hipertansiyonun daha sık görüldüğü düşünülmektedir (146).

Yüksek kan basıncının önlenmesi, tespiti, değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili Birleşik Ulusal Komitenin yedinci raporu (JNC-7) ve ADA'ya göre diyabetik hastalarda hedef kan basıncı 130/80 mmHg'nin altı olarak önerilmiştir (147,148). Ancak 2013 yılında yeni açıklanan verilere göre ADA diyabetik hastalardaki hedef kan basıncı değerini 140/80 mmHg'ın altı olarak önermiştir (149).

Diyabetli hastalarda agresif hipertansiyon tedavisinin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları azalttığını gösteren büyük çaplı çalışmalar vardır. Özellikle UKPDS sistolik kan basıncında 10 mmHg azalmanın kardiyovasküler olaylarda % 12'lik bir azalma sağlandığı gözlenmiştir (150). Hipertansiyon optimal tedavi (HOT) çalışmasında eğer diyabetik bireylerde diyastolik kan basıncı 80 mmHg altına indirilirse, 4 yıl boyunca kardiyovasküler mortalitede % 67'lik azalma olduğu saptanmıştır (148). Yaşam tarzı değişiklikleri (tuz alımının azaltılması, alkol alımının azaltılması, potasyum alımının ve fiziksel aktivitenin artırılması) ile birlikte farmakolojik tedavide öncelikle seçilmesi gereken ilaç grupları anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör blokerleridir (148).

2.13 Diyabet ve Dislipidemi

Tip 2 diyabetli hastalarda lipid anormalliklerinin prevalansı artmıştır. Bu durum Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunmaktadır. Düşük HDL-kolesterol ile birlikte yüksek trigliserid seviyeleri en çok saptanan lipid anormalliğidir. Geniş hasta grubunun alındığı büyük çalışmaların diyabetik alt gruplarında ve diyabetik hastalarla yapılan birçok çalışma; KVH'nın primer ve sekonder olarak önlenmesinde farmakolojik tedavinin (başlıca statin olmak üzere) önemini göstermiştir (148).

Tablo 9 : Amerikan Diyabet Derneğinin diyabetli erişkinlerdeki hedef lipoprotein düzeyleri (47).

1.LDL kolesterol<100 mg/dl
2.HDL kolesterol, erkekte >40 mg/dl ve kadında>50 mg/dl
3.Trigliserid <150mg/dl

Tablo 10: Tip 2 Diyabetes Mellitusda Makrovasküler Komplikasyonlara Yönelik Stratejiler (146)

1.Hipertansiyon tedavisi
2.Dislipidemi tedavisi
3.Antitrombositler tedavi
4.Glisemik kontrol
5.Trombolitik bozuklukların tedavisi
6.Endotelial bozuklukların azaltılması
7.Postprandiyal metabolik bozuklukların tedavisi

3.MATERYAL – METOT

'Çanakkale İli'nin Tip 1 ve Tip 2 DM Hastalığı'ndaki Karnesi' adlı araştırma, Kasım 2008-Kasım 2012 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (31.01.2013 tarih ve 050.99-51 sayılı dosya numarası ile).

Araştırmanın Alanı: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Poliklinikleri'ne Kasım 2008 ve Kasım 2012 tarihleri arasında başvuran diyabet tanılı hastalar araştırmanın alanını oluşturmaktadır.

Amaç: Bu belirtilen 4 yıllık süre içinde diyabet tanısı olan hastaların; ilk başvuru anındaki metabolik kontrolleri, demografik verileri, antropometrik ölçümleri, tedavileri, tedavi düzenleri, komplikasyonları ve kan şekeri profillerindeki değişikliklerdeki durumunu saptamak ve özellikle bu hastaların takiplerinde kliniğimizin başarı durumunu saptamaktır.

Araştırma Tipi: 'Çanakkale İli'nin Tip 1 ve Tip 2 DM Hastalığı'ndaki Karnesi' adlı çalışmamız retrospektif bir çalışmadır.

Örneklem Grubu : Kasım 2008 ve Kasım 2012 tarihleri arasında İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvurmuş diyabet tanılı hastalar oluşturmaktadır. Bu süre boyunca en az iki kez polikliniklerde görülmüş hastalar alınmıştır.

Veri kaynağı: Belirtilen örneklemdaki hastaların verilerine hastanemiz bilgisayarlarındaki kayıtlar kullanılarak ulaşıldı.

Veriler ve ayrıntılı teknikler: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, cinsiyetleri, diyabet süreleri, ailede diyabet öyküleri, boy (cm) ve kilo (kg) ölçümleri ile vücut kitle indeksleri (kg/m^2), sigara (paket/yıl) ve alkol kullanımı (duble/gün), mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları, ilk başvuruda hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi tedavileri, son gelişlerinde ek farmakolojik tedavi, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi tedavi değişikliği, kan basınçlarının

(mmHg) ilk gelişlerinde ve son gelişlerindeki değerleri, biyokimyasal parametreleri ve HbA1c (%) değerlerindeki takipteki değişiklikler kaydedildi.

Hastaların birden fazla kan örneği alınmış ve çalışılmış olabileceğinden; hastaların sadece ilk gelişinin test sonuçları (AKŞ, TKŞ, BUN, Üre, Kre, Total Kolesterol, HDL Kolesterol, Trigliserid, LDL Kolesterol) incelemeye alındı. Takiplerine sık sık gelen hastaların, poliklinik takipleri sırasında bakılan HbA1c değerlerindeki değişiklikler, geliş sırasına göre HbA1c1, HbA1c2, HbA1c3, HbA1c4, HbA1c5, HbA1c6 olarak değerlendirmeye alındı. Bireylerde ayrıntılı klinik durum değerlendirmesi ve laboratuvar verileri araştırılmaksızın çalışmaya katıldı.

Hastanemizde tüm poliklinik tetkikleri merkez biyokimya laboratuvarında çalışılmaktadır. Biyokimyasal parametreler (AKŞ, TKŞ, BUN, Üre, Kr, Total kolesterol, HDL, Trigliserid, LDL) Cobas 6000 modüler cihazı ile standart yöntemlerle, HbA1c HPLC yöntemi ile Adams A1C HA 8160 (ARKRAY) cihazında çalışıldı.

Tablo 11: Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametreler, kullanılan cihaz ve normal referans aralıkları

Parametre	Cihaz	Yöntem	Kit Adı	Normal Referans
AKŞ	Cobas 6000	Spektro- fotometri	Roche Diagnostica Kitleri	74-104 mg/dL
TKŞ				6-20 mg/dL
BUN				0-50 mg/dl
Üre				0,5-0,9 mg/dL
Kre				0-200 mg/dL
Total Kolesterol				>55 mg/dL
HDL Kolesterol				0-200 mg/dL
Trigliserid				<160 mg/dL
LDL Kolesterol				

HbA1c	Adams A1C HA-8160 (ARKRAY)	HPLC	Trinity-Biotech Affinity Boronate Kolonları	% 4,8-6,0
-------	----------------------------	------	---	-----------

İstatistiksel Analiz: Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama standart sapma olarak ifade edildi. Hesaplamalar SPSS-19 istatistik programında yürütüldü. Yapılan tüm istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak alındı.

Çalışma Popülasyonu: Toplam 3600 hasta saptandı ancak, 2400 kriterlere uyan hasta alındı. Hastaların sonuçları; ADA 2013 ve TEMD 2013 öneri ve klavuzlarına göre değerlendirildi.

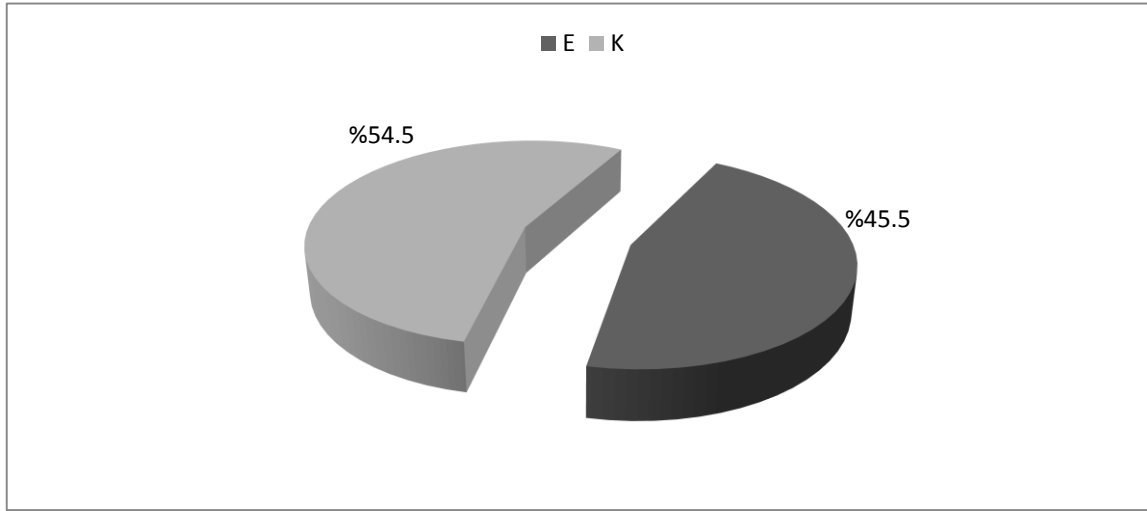
4.BULGULAR

A. Demografik Veriler

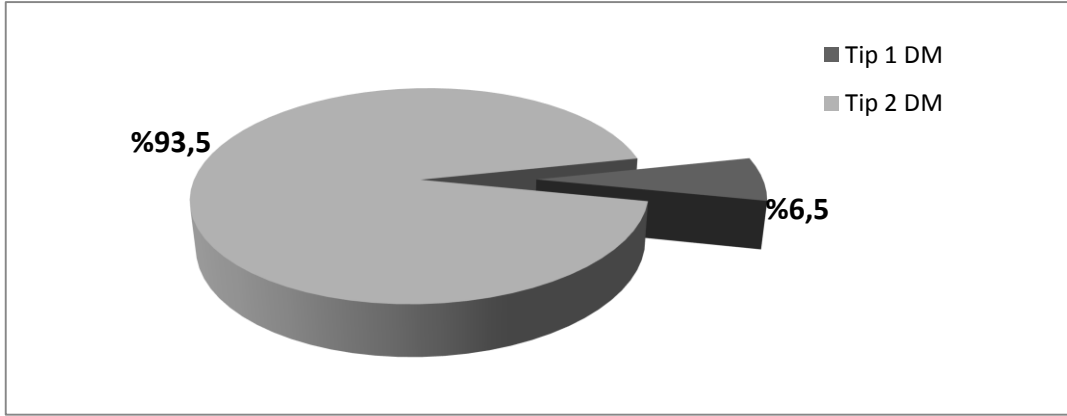
Çalışmamızda; 2400 diyabet tanısı bulunan hastaların 1092'si (%45,5) erkek ve 1308'i (%54,5) kadındı (şekil 1). Tüm grupta çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 56.4 ± 12.9 yıl (18 – 88 yıl) idi. Kadınların ve erkeklerin yaş ortalaması sırasıyla 56.0 ± 13.5 yıl, yaş ortalaması 57 ± 12.1 yıldır. Tip 1 DM tanısı bulunan hastaların yaş ortalaması 30.3 ± 8.2 yıl, Tip 2 DM tanısı bulunan hastaların yaş ortalaması 58.3 ± 11.0 yıl olarak bulundu. Diyabet tipi olarak bakıldığında yine bu 2400 hastanın 157'si (%6,5) Tip 1 DM ve 2243'ü (%93,5) Tip 2 DM hastasıydı (şekil 2). Tip 1 DM hastaların 92'si (%58.6) kadın ve 65'i (% 41.4) erkekti. Tip 2 DM hastaların 1216'sı (%54.2) kadın ve 1027'si (% 45.8) erkekti. Tüm grubun birinci derece akrabalarındaki DM öyküsü değerlendirildiğinde, 571 kişinin verisine ulaşılamadı, verisine ulaşılan 1829 hastanın dağılımı; ailede DM tanısı olan 1039 (%56,8), ailede DM tanısı olmayan 790 (%43,2) kişiydi (şekil 3). Tüm grubun sigara kullanımı; 289 kişinin verisine ulaşılamadı, verisine ulaşılan 2111 hastanın; sigara kullanan 659 (%31,2), sigara kullanmayan 1452 (%68,8) ve sigara kullananların 137 'si (%20,8) kadın ve 522'si (%79,2) erkek olarak bulundu (şekil 4-5). Tüm grubun alkol kullanımı; 302 kişinin verisine ulaşılamadı, verisine ulaşılan 2098 hastanın; alkol kullanan 164 (%7,8), alkol kullanmayan 1934 (%92,2) kişiydi. Alkol kullanan hastaların 9'u (%5,5) kadın, 155'i (%94,5) erkekti (şekil 6-7). Demografik veriler tablo 12'de ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 12: Hastaların demografik verilerinin dağılımı

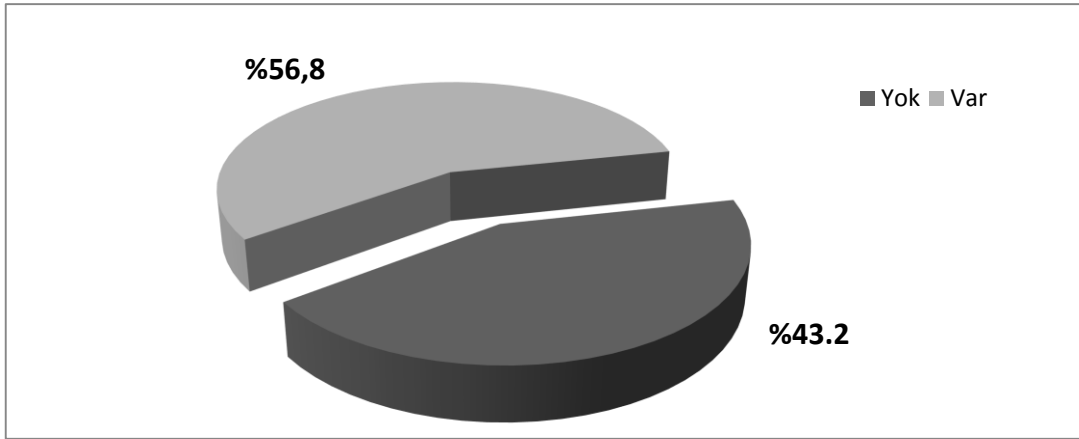
	Tüm grup n=2400	Tip 1 DM n=157	Tip 2 DM n=2243
Yaş (yıl)	56.4 ± 12.9	30.3 ± 8.2	58.3 ± 11.0
Cinsiyet:	2400		
Kadın	1308	92	1216
Erkek	1092	65	1027
DM süresi (yıl)	9.1± 6,4	9.6 ± 7.3	9.0 ± 6.3
Ailede DM öyküsü olan	1039	66	973
Sigara kullanımı	659	32	627
Alkol kullanımı	164	5	159



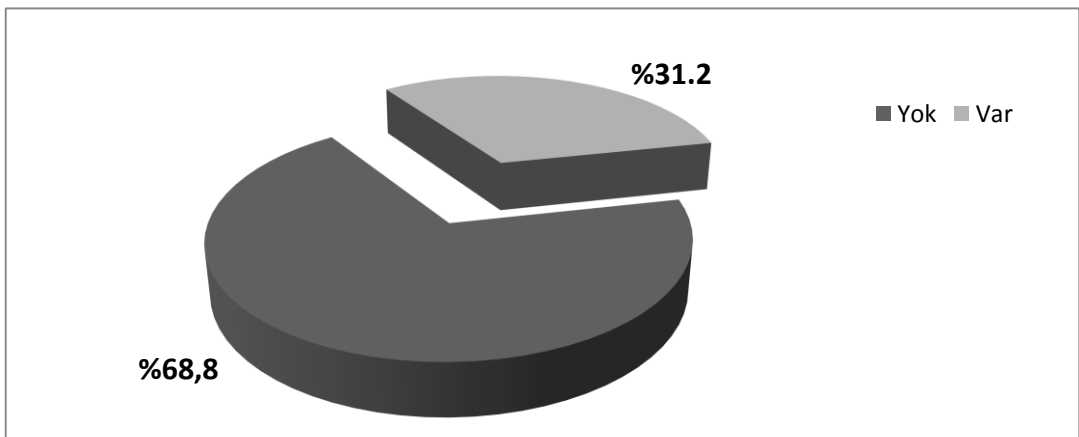
Şekil 1: Tüm grubun cinsiyet dağılımı *(E: Erkek K: Kadın)



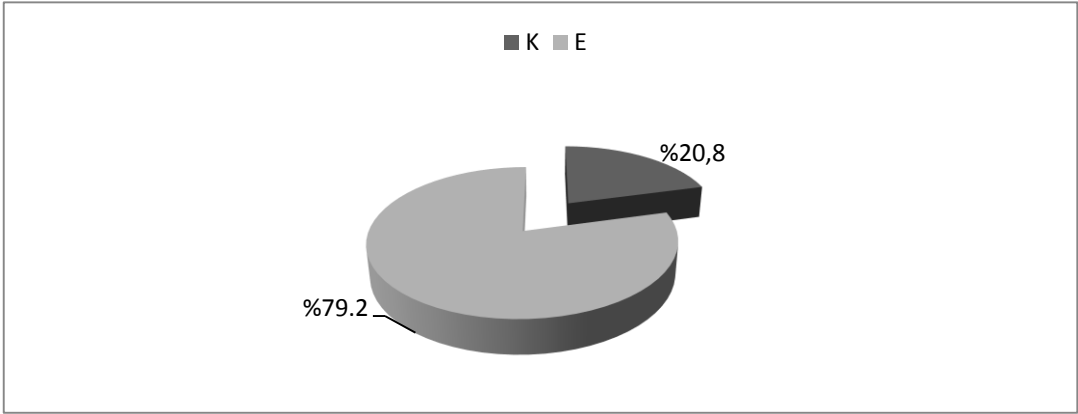
Şekil 2: Tüm grubun DM tipi dağılımı



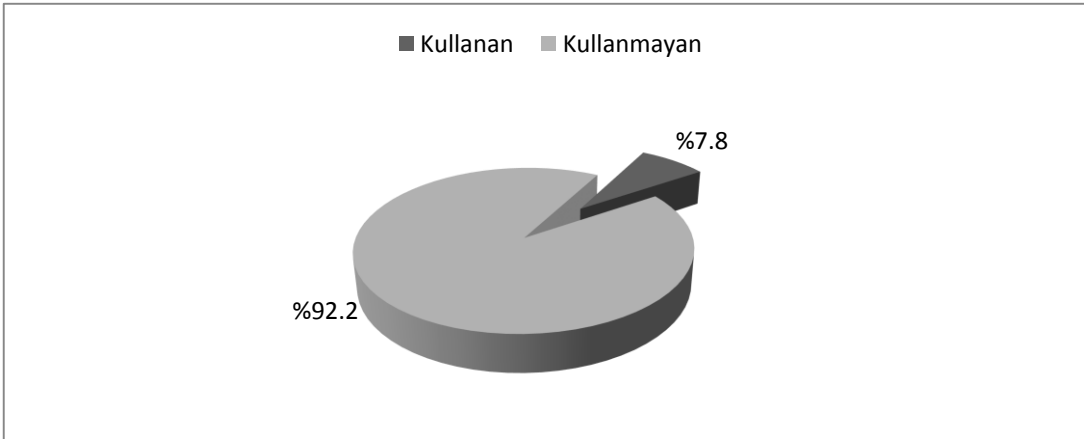
Şekil 3: Tüm grubun ailede DM tanısı varlığı



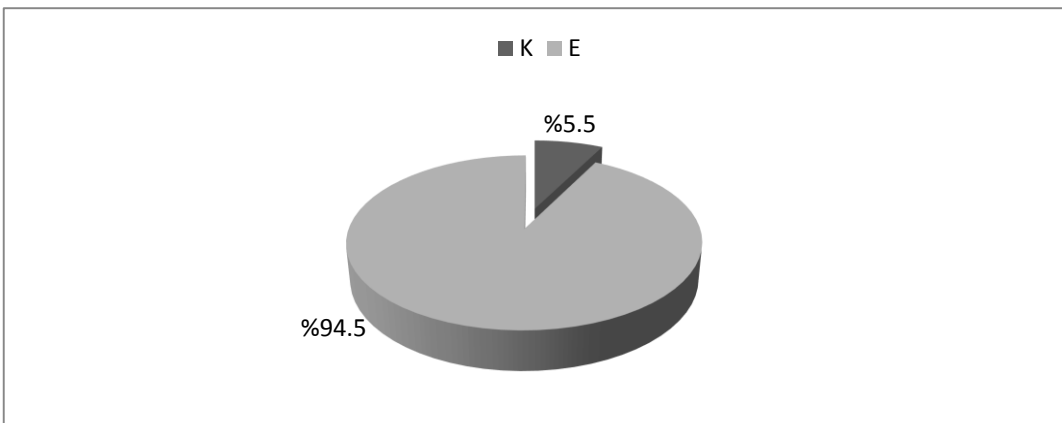
Şekil 4: Tüm grubun sigara kullanım oranı



Şekil 5: Tüm grubun sigara kullanımının cinsiyete göre dağılımı (E: Erkek, K: Kadın)



Şekil 6: Tüm grubun alkol kullanım oranı



Şekil 7: Tüm grubun alkol kullanımının cinsiyete göre dağılımı (E: Erkek, Kadın)

B. Antropometrik Veriler

Çalışmadaki 2400 hastanın boy, kilo ve BKİ olarak 1132'sinin (%47,2) verisine ulaşıldı. Verisine ulaşılan 1132 hastanın; boy ortalaması $162,5 \pm 7,0$ cm, kilo ortalaması $73,8 \pm 11,8$ kg, BKİ ortalaması $27,9 \pm 4,1$ kg/m² bulundu. Çalışmaya katılan hastalar; BKİ ortalamasına göre fazla kilolu olarak bulundu (Tablo 13)

Diyabet tipine göre bakıldığında; Tip 1 DM hastalarının boy ortalaması 164.4 ± 8.1 cm, kilo ortalaması 63.4 ± 9.6 kg, BKİ ortalaması 23.4 ± 3.0 kg/m² olarak bulundu. Tip 2 DM hastalarının boy ortalaması 162.3 ± 6.9 cm, kilo ortalaması 75.0 ± 11.5 kg, BKİ ortalaması 28.4 ± 3.8 kg/m² olarak bulundu. Bu sonuçlara göre, Tip 1 DM hastaları; Tip 2 DM hastalarına göre daha uzun, ama daha az kilolu ve beden kitle indeksi normal sınırlardaydı (Tablo 13)

Cinsiyete göre bakıldığında kadınların boy ortalaması 158.2 ± 5.4 , kilo ortalaması 69.4 ± 10.5 , BKİ ortalaması 27.8 ± 4.1 olarak bulundu. Erkeklerin boy ortalaması; 167.7 ± 5.1 , kilo ortalaması 79.1 ± 11.3 , BKİ ortalaması 28.1 ± 3.9 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre; erkek hastalar, kadın hastalara göre boyu daha uzun, kilosunu daha yüksek ama BKİ açısından erkek hastaların ve kadın hastaların sonuçları paralellik göstermekteydi (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların antropometrik verilerin dağılımı

	Tüm grup n= 1132	Tip 1 DM n=112	Tip 2 DM n=1020
Boy (cm)	162.5 ± 7.0	164.4 ± 8.1	162.3 ± 6.9
Kadın	158.2 ± 5.4		
Erkek	167.7 ± 5.1		
Kilo (kg)	73.8 ± 11.8	63.4 ± 9.6	75.0 ± 11.5
Kadın	69.4 ± 10.5		
Erkek	79.1 ± 11.3		
BKİ (kg/m ²)	27.9 ± 4.1	23.4 ± 3.0	28.4 ± 3.8
Kadın	27.8 ± 4.1		
Erkek	28.1 ± 3.9		

C. Metabolik Veriler

Çalışmadaki toplam 2400 hastanın ilk gelişlerindeki AKŞ ortalaması $160,1 \pm 70,0$ mg/dl, TKŞ ortalaması $230,6 \pm 94,9$ mg/dl, total kolesterol ortalaması $202,1 \pm 45,1$ mg/dl, hdl kolesterol ortalaması $47,9 \pm 15,7$ mg/dl, trigliserid ortalaması $164,3 \pm 104,9$ mg/dl, ldl kolesterol ortalaması $123,0 \pm 35,5$ mg/dl olarak bulundu (Tablo 14).

Diyabet tipine göre bakıldığında; Tip 1 DM hastalarının; AKŞ ortalaması $200,1 \pm 85,2$ mg/dl, TKŞ ortalaması $292,9 \pm 122,9$ mg/dl, total kolesterol ortalaması $201,6 \pm 44,6$ mg/dl, hdl kolesterol ortalaması $50,6 \pm 19,9$ mg/dl, trigliserid ortalaması $193,5 \pm 159,3$ mg/dl, ldl kolesterol ortalaması $117,7 \pm 31,1$ mg/dl olarak bulundu. Tip 2 DM hastalarının; AKŞ ortalaması $156,5 \pm 64,8$ mg/dl, TKŞ ortalaması $230,2 \pm 93,2$ mg/dl, total kolesterol ortalaması $206,9 \pm 45,5$ mg/dl, hdl kolesterol ortalaması $48,9 \pm 15,5$ mg/dl, trigliserid ortalaması $165,1 \pm 100,6$ mg/dl, ldl kolesterol ortalaması $127,3 \pm 35,6$ mg/dl olarak bulundu (Tablo 14).

Cinsiyete göre bakıldığında kadınların AKŞ ortalaması $150,8 \pm 62,4$ mg/dl, TKŞ ortalaması $217,2 \pm 91,2$ mg/dl, total kolesterol ortalaması $212,1 \pm 45,4$ mg/dl, hdl kolesterol ortalaması $52,6 \pm 15,9$ mg/dl, trigliserid ortalaması $161,6 \pm 94,3$ mg/dl, ldl kolesterol ortalaması $129,5 \pm 35,7$ mg/dl olarak bulundu. Erkeklerin AKŞ ortalaması $168,6 \pm 70,5$ mg/dl, TKŞ ortalaması $253,6 \pm 98,1$ mg/dl, total kolesterol ortalaması $200,0 \pm 44,6$ mg/dl, hdl kolesterol ortalaması $44,6 \pm 14,4$ mg/dl, trigliserid ortalaması $172,8 \pm 115,8$ mg/dl, ldl kolesterol ortalaması $123,4 \pm 34,8$ mg/dl olarak bulundu (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların metabolik verilerin dağılımı

	Toplam	Tip 1 DM	Tip 2 DM
AKŞ (mg/dl)	160.1 ± 70.0	200.1 ± 85.2	156.5 ± 64.8
Kadın	150.8 ± 62.4		
Erkek	168.6 ± 70.5		
TKŞ (mg/dl)	230.6 ± 94.9	292.9 ± 122.9	230.2 ± 93.2
Kadın	217.2 ± 91.2		
Erkek	253.6 ± 98.1		
Total Kolesterol (mg/dl)	202.1 ± 45.1	201.6 ± 44.6	206.9 ± 45.5
Kadın	212.1 ± 45.4		
Erkek	200.0 ± 44.6		
HDL Kolesterol (mg/dl)	47.9 ± 15.7	50.6 ± 19.9	48.9 ± 15.5
Kadın	52.6 ± 15.9		
Erkek	44.6 ± 14.4		
Trigliserid (mg/dl)	164.3 ± 104.9	193.5 ± 159.3	165.1 ± 100.6
Kadın	161.6 ± 94.3		
Erkek	172.8 ± 115.8		
LDL Kolesterol (mg/dl)	123.0 ± 35.5	117.7 ± 31.1	127.3 ± 35.6
Kadın	129.5 ± 35.7		
Erkek	123.4 ± 34.8		

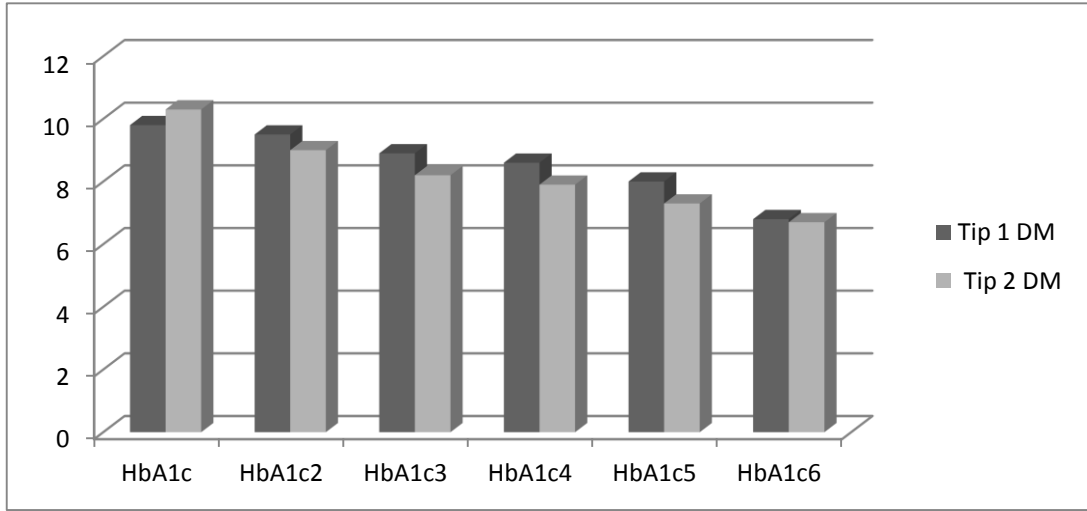
Çalışmadaki toplam 2400 hastanın ilk gelişlerindeki HbA1c ortalaması $8,3 \pm 2,2$, takiplerine gelen hastaların kontrol HbA1c değerleri sırası ile; HbA1c2 ortalaması $7,4 \pm 1,6$, HbA1c3 ortalaması $7,2 \pm 1,3$, HbA1c4 ortalaması $7,0 \pm 1,2$, HbA1c5 ortalaması $6,7 \pm 1,0$, HbA1c6 ortalaması $6,7 \pm 0,7$ olarak bulundu (Tablo 15)

DM tipine göre değerlendirildiğinde; Tip 1 DM hastalarının ilk gelişlerindeki HbA1c ortalaması $9,8 \pm 2,2$, takiplerindeki ortalama değerleri HbA1c2 ortalaması $9,5 \pm 2,1$, HbA1c3 ortalaması $8,9 \pm 2,3$, HbA1c 4 ortalaması $8,6 \pm 2,3$, HbA1c5 ortalaması $8,0 \pm 1,9$, HbA1c6 ortalaması $6,8 \pm 0,8$ olarak bulundu. Tip 2 DM hastalarının ilk gelişlerindeki HbA1c ortalaması $10,3 \pm 1,7$, takiplerindeki ortalama değerleri HbA1c2 ortalaması $9,0 \pm 1,8$, HbA1c3 ortalaması $8,2 \pm 1,5$, HbA1c4 ortalaması $7,9 \pm 1,4$, HbA1c5 ortalaması $7,3 \pm 1,2$, HbA1c6 ortalaması $6,7 \pm 0,8$ olarak bulundu (Tablo 15), (şekil 8).

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; kadın hastaların ilk gelişlerindeki HbA1c ortalaması $10,1 \pm 1,6$, takiplerindeki ortalama değerleri HbA1c2 ortalaması $8,8 \pm 1,5$, HbA1c3 ortalaması $8,2 \pm 1,4$, HbA1c4 ortalaması $7,8 \pm 1,3$, HbA1c5 ortalaması $7,2 \pm 1,1$, HbA1c 6 ortalaması $6,7 \pm 0,7$ olarak bulundu. Erkek hastaların ilk gelişlerindeki HbA1c ortalaması $10,7 \pm 2,4$, takiplerindeki ortalama değerleri HbA1c2 ortalaması $10,0 \pm 2,7$, HbA1c3 ortalaması $8,9 \pm 2,4$, HbA1c4 ortalaması $8,6 \pm 2,3$, HbA1c5 ortalaması $8,1 \pm 2,0$, HbA1c6 ortalaması $6,7 \pm 1,0$ olarak bulundu (Tablo 15), (şekil 9).

Tablo 15: HbA1c (%) ilk değeri ve sonraki takiplerinde bakılan değerleri

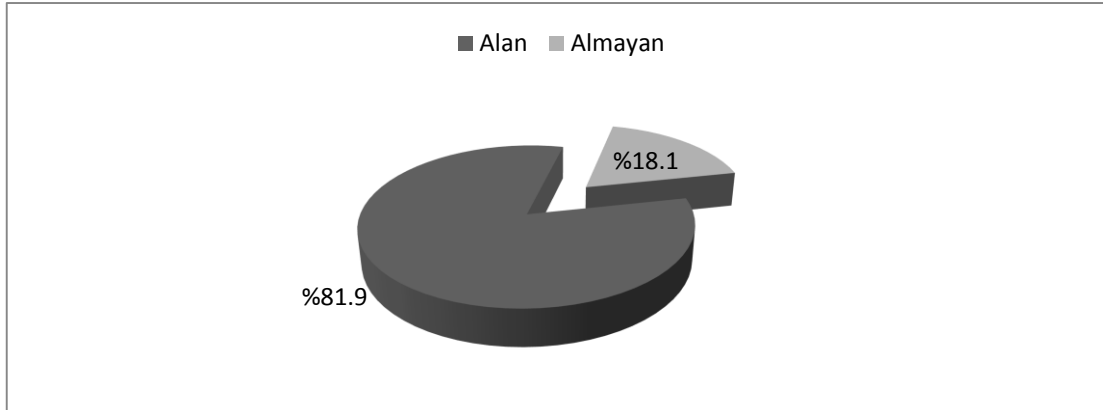
	Toplam	Tip 1 DM	Tip 2 DM
HbA1c (%)	8.3 ± 2.2	9.8 ± 2.2	10.3 ± 1.7
HbA1c2 (%)	7.4 ± 1.6	9.5 ± 2.1	9.0 ± 1.8
HbA1c3 (%)	7.2 ± 1.3	8.9 ± 2.3	8.2 ± 1.5
HbA1c4 (%)	7.0 ± 1.2	8.6 ± 2.3	7.9 ± 1.4
HbA1c5 (%)	6.7 ± 1.0	8.0 ± 1.9	7.3 ± 1.2
HbA1c6 (%)	6.7 ± 0.7	6.8 ± 0.8	6.7 ± 0.8



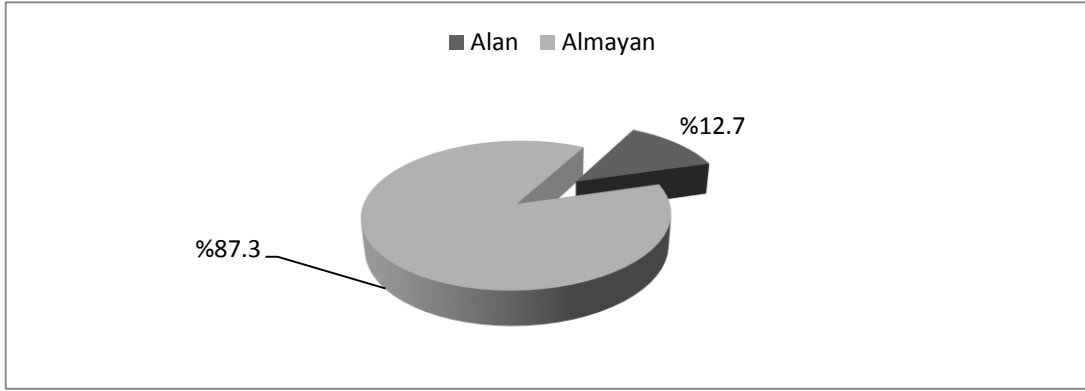
Şekil 8: HbA1c değerlerinin DM Tipine göre – İlk başvuru ve takip sonrası değerleri

D. Tedavi Verileri

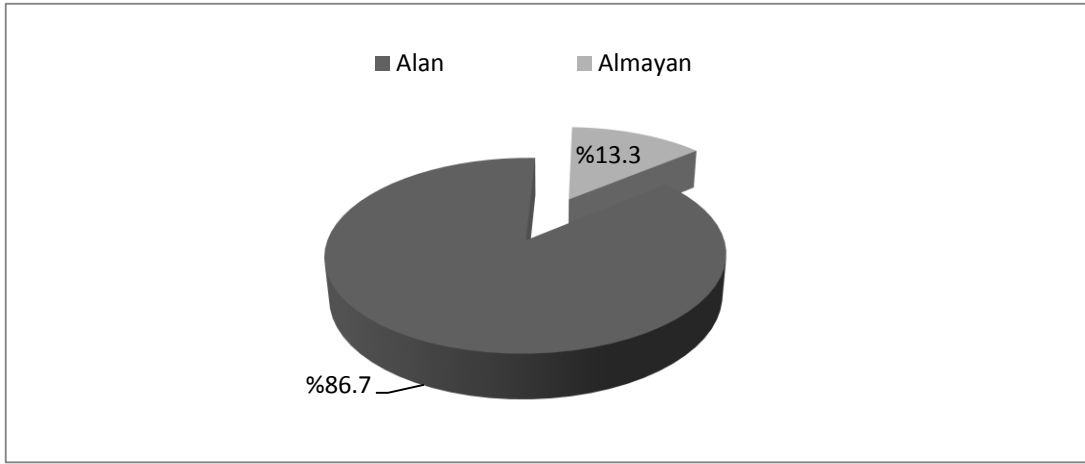
Çalışmadaki toplam 2400 hastanın ilk gelişlerindeki HT için tedavi alan 1965 (%81,9), HT tedavisi almayan 435 (%18,1) (şekil 10). HT tedavisi alan Tip 1 DM hasta sayısı 20 (%12,7), almayan 137 (%87,3), HT tedavisi alan Tip 2 DM hasta sayısı 1945 (%86,7), almayan 298 (%13,3) olarak bulundu (şekil 11-12). Tedavi alan 1965 hastanın; HT ilaç sayıları; antihipertansif ilaç sayısı 1 olan 805 (%41), antihipertansif ilaç sayısı 2 olan 950 (%48,3), antihipertansif ilaç sayısı 3 olan 206 (%10,5), antihipertansif ilaç sayısı 4 olan 4 (%0,2) kişi vardı (şekil 13). Çalışmadaki toplam 2400 hastanın antihipertansif ilaç sayı ortalaması $1,4 \pm 0,9$ (antihipertansif alan 1965 kişinin antihipertansif ilaç sayı ortalaması $1,7 \pm 1,1$) olarak belirlendi. İlk başvuruda antihipertansif ilaç sayı ortalaması $1,4 \pm 0,9$ (Tip1 DM'de $0,2 \pm 0,6$, Tip 2 DM'de $1,5 \pm 0,9$) iken, kontrollerde ve tedavinin yeniden düzenlenmesi ile antihipertansif ilaç sayı ortalaması $2,2 \pm 1,0$ (Tip 1 DM'de $0,5 \pm 0,8$, Tip 2 DM'de $2,3 \pm 1,0$) olarak belirlenmiştir (Tablo 16).



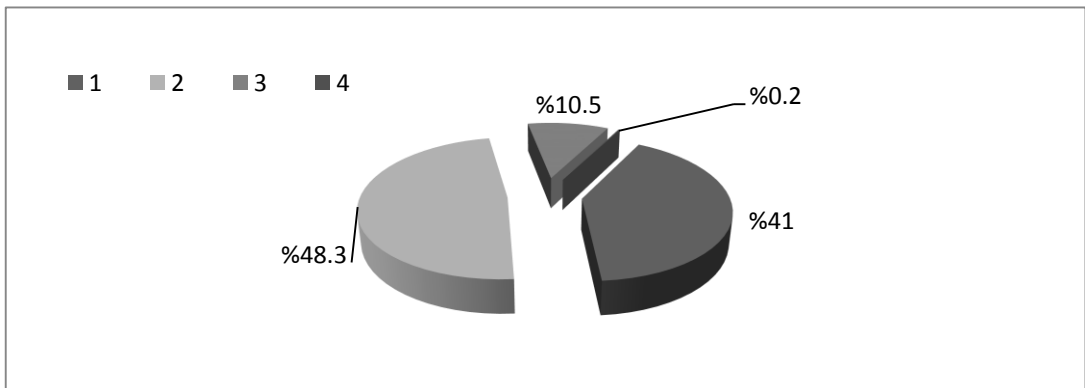
Şekil 9: Tüm grup HT tedavisi durumu (Alan: HT tedavisi kullanan, Almayan: HT tedavisi kullanmayan)



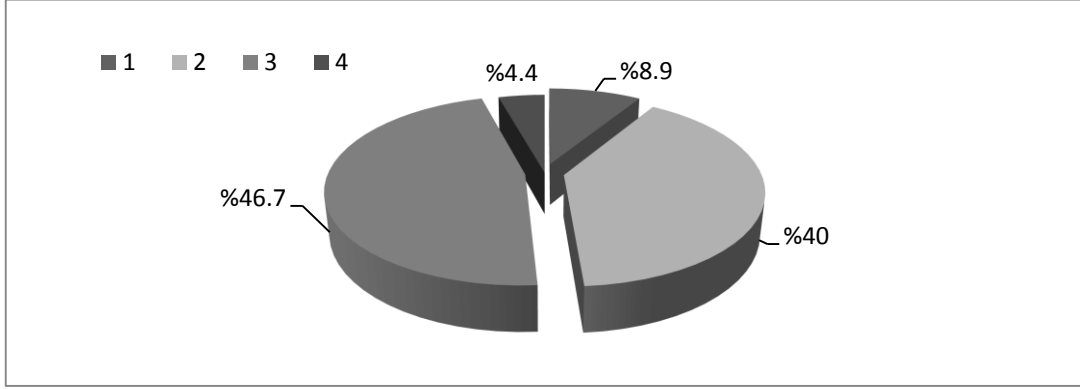
Şekil 10: Tip 1 DM olan hastaların HT Tedavisi durumu (Alan: HT tedavisi kullanan, Almayan: HT tedavisi kullanmayan)



Şekil 11: Tip 2 DM olan hastaların HT Tedavisi durumu (Alan: HT tedavisi kullanan, Almayan: HT tedavisi kullanmayan)



Şekil 12: HT Tedavisi alan hastaların antihipertansif ilaç sayıları



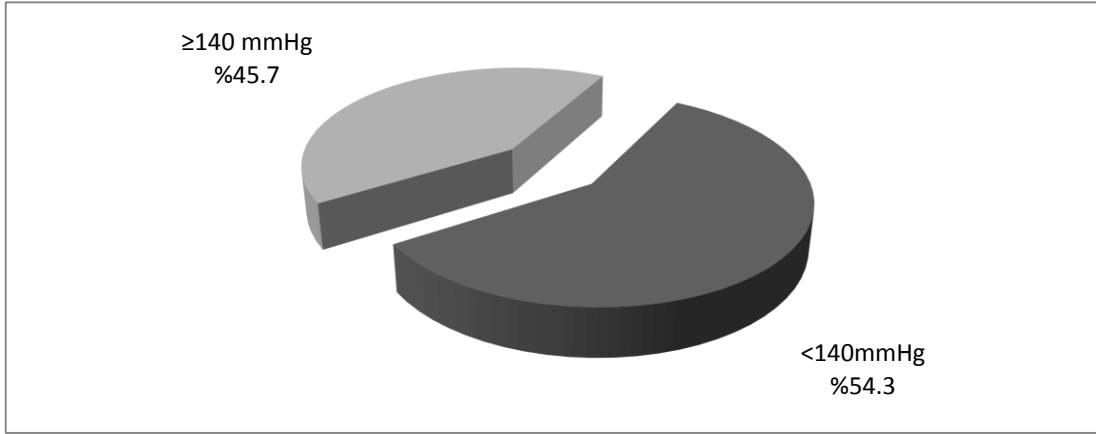
Şekil 13: Kontrol ve tedavi sonrası HT Tedavisi alan hastaların antihipertansif ilaç sayıları

Tablo 16: Antihipertansif ilaç sayı ortalamaları

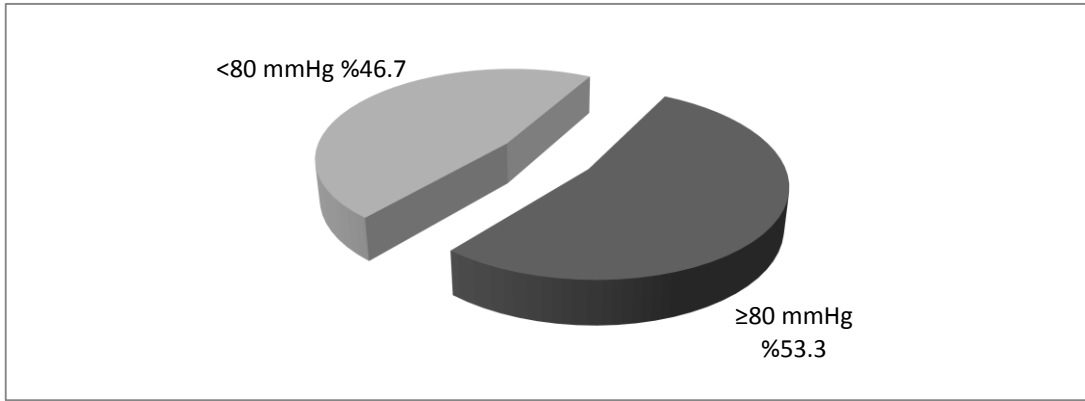
TİP 1 DM		TİP 2 DM	
İlk HT Tedavi	Son HT Tedavi	İlk HT Tedavi	Son HT Tedavi
0.2 ± 0.6	0.5 ± 0.8	1.5 ± 0.9	2.3 ± 1.0

Çalışmadaki toplam 2400 hastanın ilk gelişlerindeki sistolik kan basınçlarının ≥ 140 mmHg nin üstünde olan 1010 (%45,7), < 140 mmHg'nin altında olan 1200 (%54,3) kişiydi (şekil 14). Diyastolik kan basınçlarının ≥ 80 mmHg nin üstünde olan 1178 (%53,3), < 80 mmHg'nin altında olan 1032 (%46,7) (şekil 15).

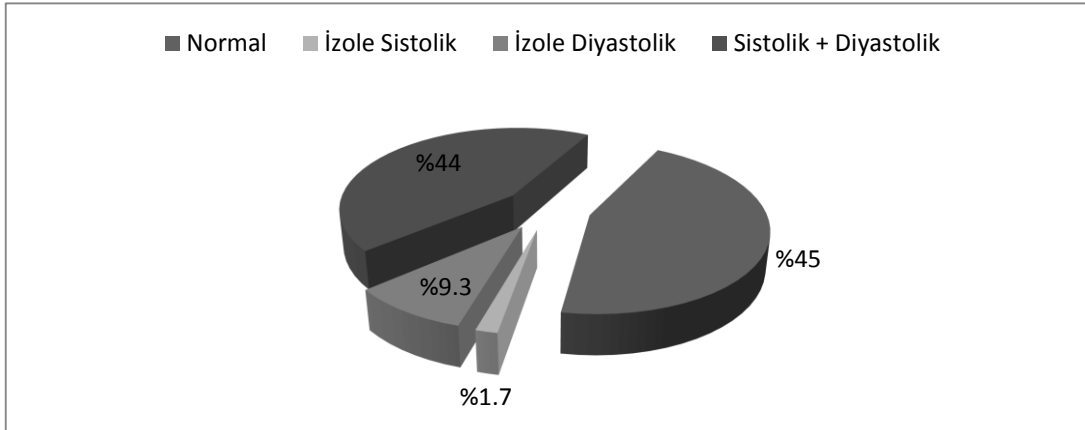
Genel değerlendirme olarak bakıldığında; sistolik kan basıncı için yükseklik değeri ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı için yükseklik değeri ≥ 80 mmHg olarak değerlendirildiğinde, normal sınırlarda olan 995 (%45,0), sadece sistolik kan basıncı yüksek olan 37 (%1,7), sadece diyastolik kan basıncı yüksek olan 205 (%9,3), hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksek olan 973 (%44,0) (şekil 16).



Şekil 14: Tüm grubun sistolik kan basınçları durumu



Şekil 15: Tüm grubun diyastolik kan basınçları durumu



Şekil 16: Tüm grubun kan basınçlarının dağılımı

İlk gelişlerindeki; kan basıncı ölçülen 2210 hastanın sistolik kan basınçlarının ortalaması $133,5 \pm 17,6$ mmHg, diyastolik kan basınçlarının ortalaması $80,9 \pm 11,5$ mmHg idi. DM tipi ile kan basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında; Tip 1 DM olan hastaların sistolik kan basınçları ortalaması; $112,3 \pm 14,1$ mmHg, Tip 2 DM'de bu ortalama; $135,0 \pm 16,9$ mmHg idi. Tip 1 DM olan hastaların diyastolik kan basınçları ortalaması; $69,6 \pm 9,6$ mmHg iken Tip 2 DM'de bu ortalama; $81,8 \pm 11,2$ mmHg olarak belirlendi. Cinsiyete göre dağılım ise; kadın hastaların sistolik kan basınçlarının ortalaması; $132,0 \pm 17,7$ mmHg iken erkek hastaların ortalaması $135,3 \pm 17,4$ mmHg, kadın hastaların diyastolik kan basınçlarının ortalaması; $80,2 \pm 11,4$ mmHg ve erkek hastaların ortalaması; $81,8 \pm 11,2$ mmHg olarak belirlendi (Tablo17)

Kontrol ve tedavi değişikliği ile; kan basıncı ölçülen 1209 hastanın sistolik kan basınçlarının ortalaması $126,6 \pm 6,2$ mmHg, diyastolik kan basınçlarının ortalaması $74,9 \pm 4,4$ mmHg. DM tipi ile kan basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında; Tip 1 DM olan hastaların sistolik kan basınçları ortalaması; $115,9 \pm 11,9$ mmHg, Tip 2 DM'de bu ortalama; $126,9 \pm 5,7$ mmHg. Tip 1 DM olan hastaların diyastolik kan basınçları ortalaması; $70,0 \pm 6,5$ mmHg iken Tip 2 DM'de bu ortalama; $75,0 \pm 4,3$ mmHg olarak belirlendi. Cinsiyete göre dağılım ise; kadın hastaların sistolik kan basınçlarının ortalaması; $126,3 \pm 6,5$ mmHg iken erkek hastaların ortalaması $126,9 \pm 5,8$ mmHg, kadın hastaların diyastolik kan basınçlarının ortalaması; $75,1 \pm 4,3$ mmHg ve erkek hastaların ortalaması; $74,7 \pm 4,5$ mmHg olarak belirlendi (Tablo18)

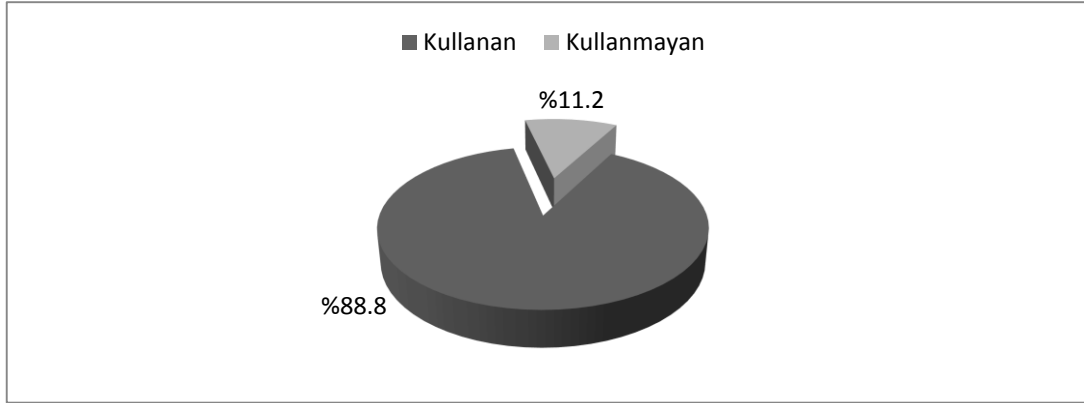
Tablo 17: Çalışmada ilk gelişlerinde kan basıncı ölçülen hastaların DM tipine göre sistolik ve diyastolik kan basınçlarının durumları

	Toplam	Kadın	Erkek	Tip 1 DM	Tip 2 DM
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	133.5 ± 17.6	132.0 ± 17.7	135.3 ± 17.4	112.4 ± 14.1	135.0 ± 16.9
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	80.9 ± 11.5	80.2 ± 11.4	81.8 ± 11.6	69.6 ± 9.6	81.8 ± 11.2

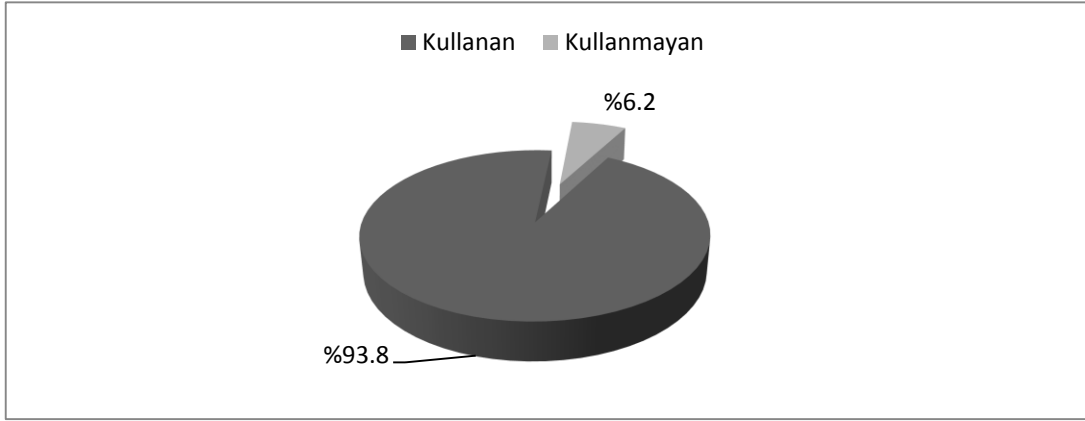
Tablo 18: Kontrol ve tedavi değişikliği yapıldıktan sonraki sistolik ve diyastolik kan basınçlarının durumu

	Toplam	Kadın	Erkek	Tip 1 DM	Tip 2 DM
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	126.6 ± 6.2	126.3 ± 6.5	126.9 ± 5.8	115.9 ± 11.9	126.9 ± 5.7
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	74.9 ± 4.4	75.1 ± 4.3	74.7 ± 4.5	70.0 ± 6.5	75.0 ± 4.3

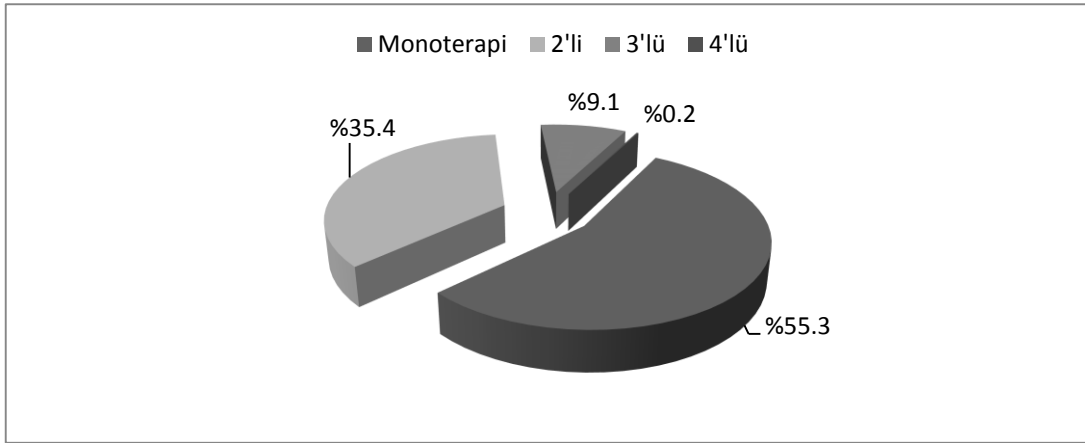
Çalışmadaki toplam 2400 hastanın, ilk başvuruda, oral antidiyabetik ilaç kullanan 2131 (%88,8), oral antidiyabetik ilaç kullanmayan 269 (%11,2), Şekil'de gösterilmiştir (Şekil 17). OAD kullanımı 2243 Tip 2 DM hastasında, OAD kullanmayan 139 (%6,2), OAD kullanan 2104 (%93,8) olarak belirlendi (Şekil 18). Bu hastaların ilaç kullanım sayısı; 1160'ı (%55,3) monoterapi, 749'u (35,4) ikili kombinasyon, 191'i (%9,1) ul kombinasyon, 4' (%0,2) de dörtlü kombinasyon olarak belirlendi (Şekil 19).



Şekil 17: Tüm grubun ilk başvuruda OAD kullanım durumu

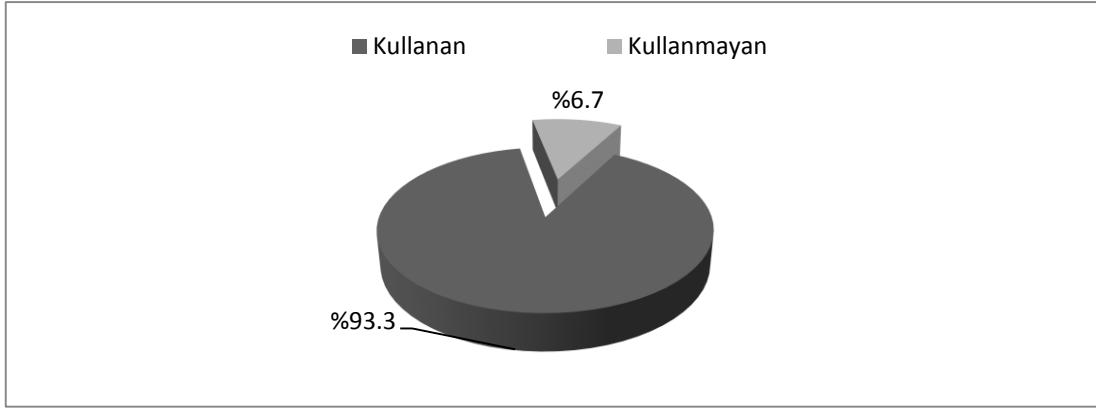


Şekil 18: İlk başvuruda Tip 2 DM grubunda OAD kullanım durumu

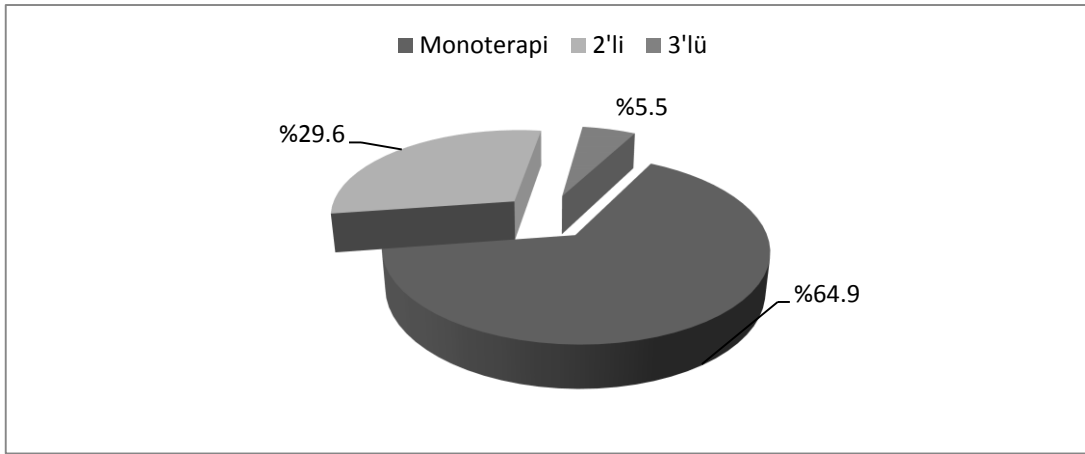


Şekil 19: İlk başvuruda Tip 2DM grubunda OAD kullanım dağılımı

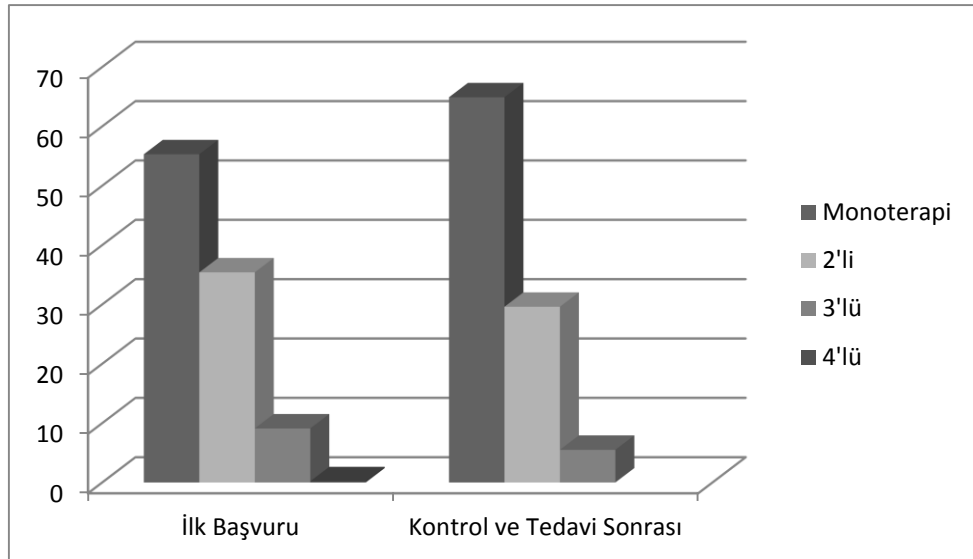
Kontrol ve tedavi değişikliği sonrası, Tip 2 DM ve oral antidiyabetik ilaç kullanan hasta sayısı 2107 (%93,3), kullanmayan hasta sayısı 136 (%6,7) olarak düzenlenmiştir (şekil 20). Bu 2107 hastanın ilaç kullanım sayısı; 1369'u (%64,9) monoterapi, 624'ü (%29,6) ikili kombinasyon, 112'i (%5,5) üçlü kombinasyon kullanmaktaydı, dördü kombinasyon önerilmedi. (şekil 21). İlk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası Tip 2 DM hastalarındaki OAD kullanım durumu şekil 22'de gösterilmiştir.



Şekil 20: Kontrol ve tedavi sonrası Tip 2 DM grubunda OAD durumu

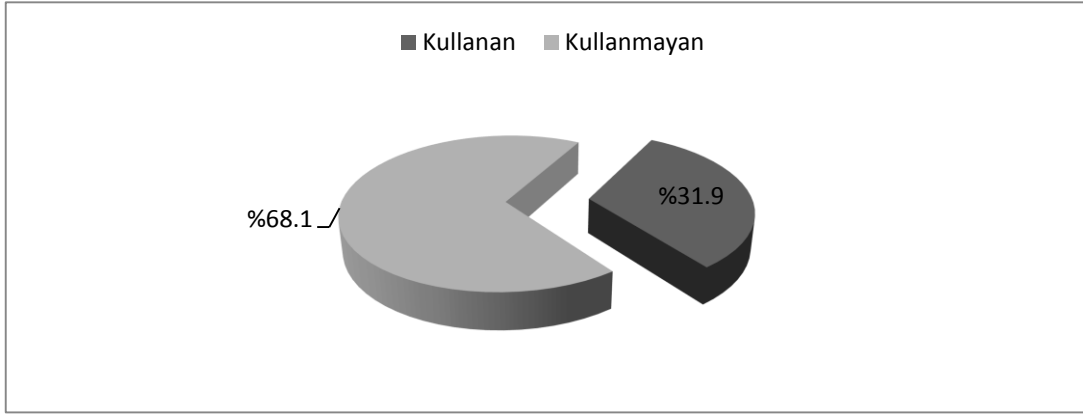


Şekil 21: Kontrol ve tedavi sonrası Tip 2 DM grubunda OAD kullanım dağılımı

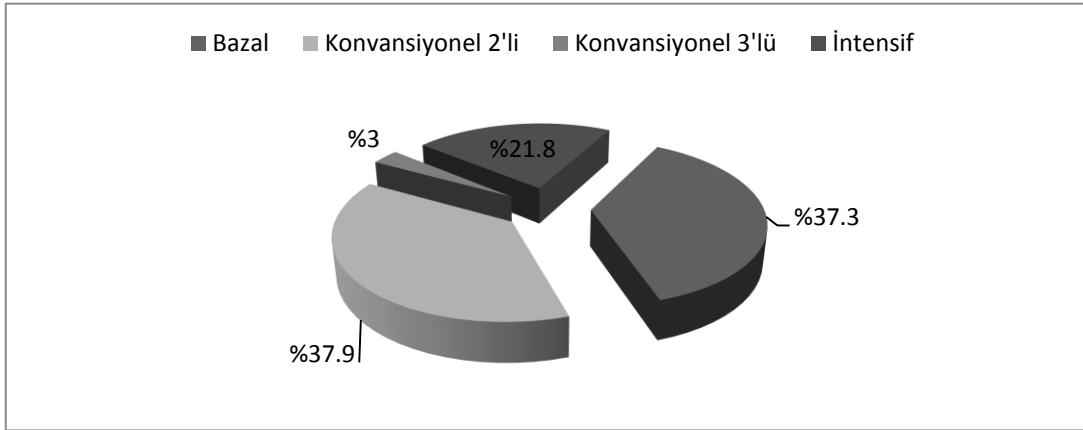


Şekil 22: Tip 2 DM'de ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası OAD kullanım dağılımı ve değişikliği

Çalışmadaki toplam 2400 hastanın ilk başvuruda; insülin kullanan hasta sayısı 766 (%31.9), insülin kullanmayan hasta sayısı 1634 (%68.1) (şekil 23). insülin kullanan 766 hastanın dağılımı; 286'sı (%37,3) bazal insülin, 290'ı (%37,9) konvansiyonel ikili, 23'ü (%3) konvansiyonel üçlü, 167'si (%21,8) intensif insülin tedavisi alıyordu (şekil 24).



Şekil 23: Tüm grubun ilk başvuruda insülin kullanım durumu

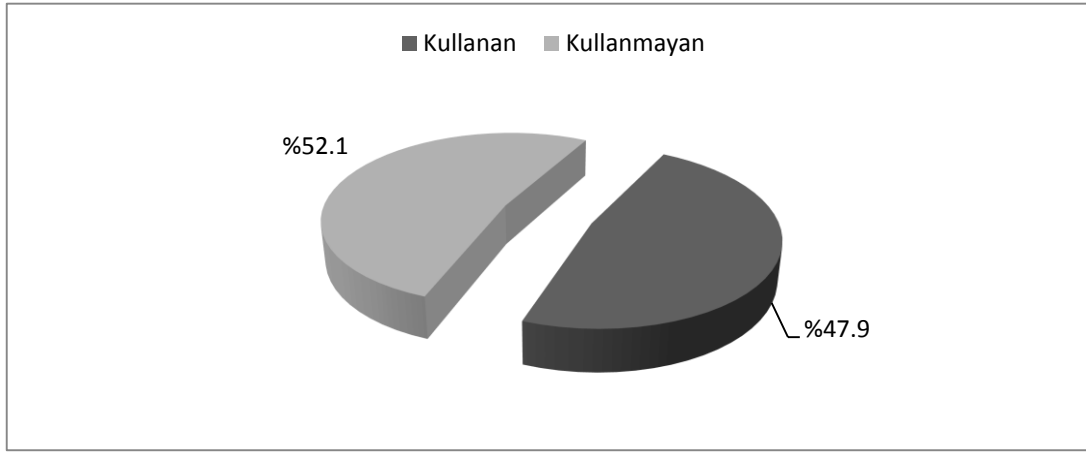


Şekil 24: Tüm grubun ilk başvuruda insülin kullanım dağılımı

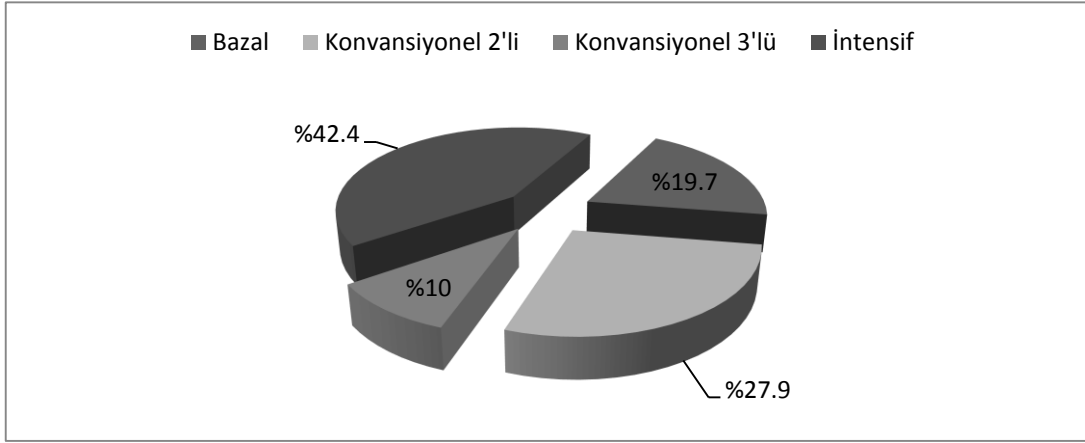
Kontrol ve tedavi sonrası; insülin kullanan hasta sayısı 1251 (%52,1), insülin kullanmayan hasta sayısı 1149 (%47,9) olarak düzenlenmiştir (şekil 25). Tedavisi düzenlenip insülin kullanan 1251 hastanın dağılımı, 247'si (%19,7) bazal insülin, 349'ı (%27,9) konvansiyonel ikili, 125'ü (%10) konvansiyonel

üçlü, 530'si (%42,4) intensif insülin tedavi olacak şekilde belirlenmiştir (şekil 26). Tüm hastaların ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım dağılımı ve tedavi şekli değişikliği şekil 27 ve şekil 28'de gösterilmiştir.

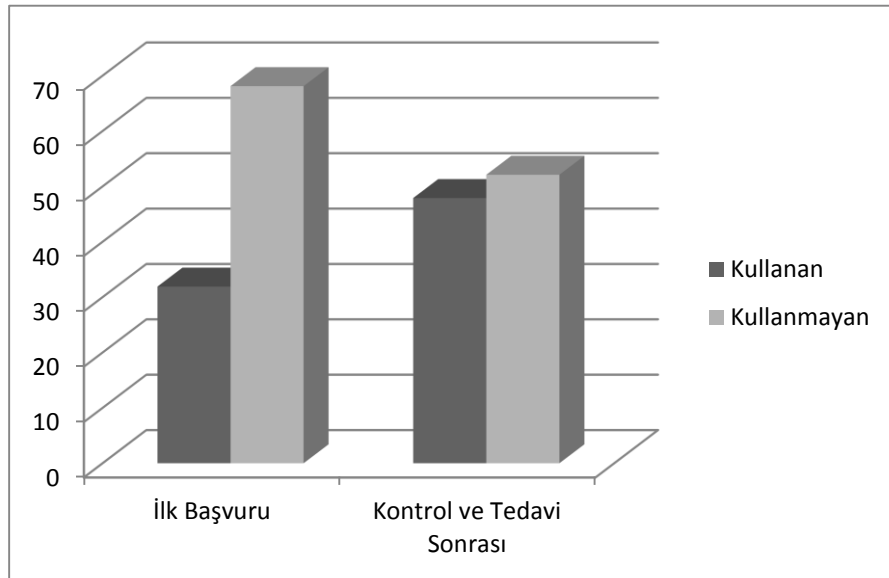
Çalışmadaki 2400 hastanın ilk başvurudaki 766 insülin kullanan hastaların Tip1 DM ve Tip 2 DM açısından insülin kullanımı; 145'i (%18,9) Tip 1 DM, 621'i (%81,1) Tip 2 DM şeklindedir (şekil 29). 157 Tip 1 DM tanısı olan hasta; insülin kullanmayan hasta sayısı 12 (%7,6), insülin kullanan hasta 145 (%92,4), 2243 Tip 2 DM tanısı olan hasta; insülin kullanmayan hasta sayısı 1622 (%72,3), insülin kullanan hasta sayısı 621 (%27,7) olarak bulunmuştur (şekil 30-31).



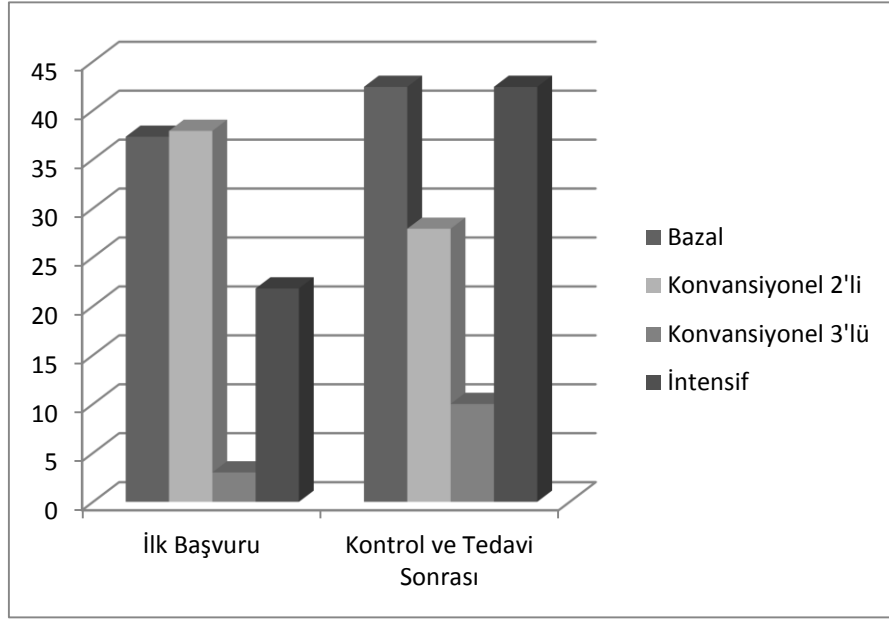
Şekil 25: Tüm grubun kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım durumu



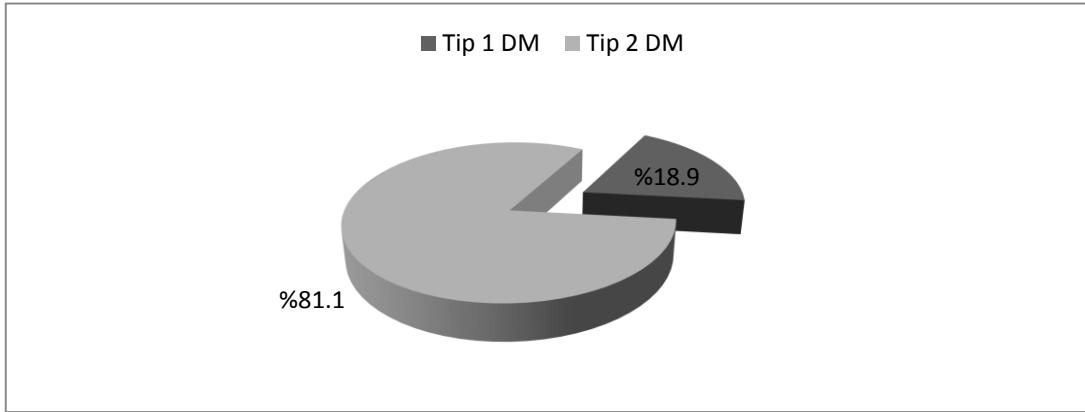
Şekil 26: Tüm grubun kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım dağılımı



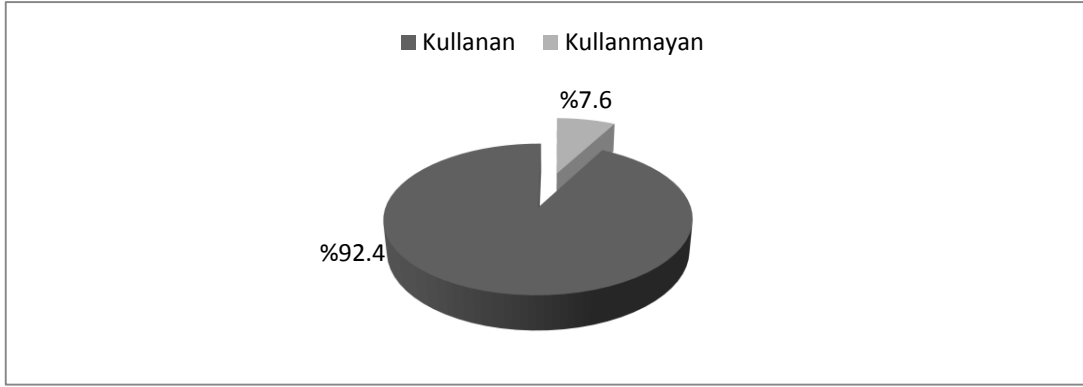
Şekil: 27: Tüm hastaların ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım dağılımı ve değişikliği



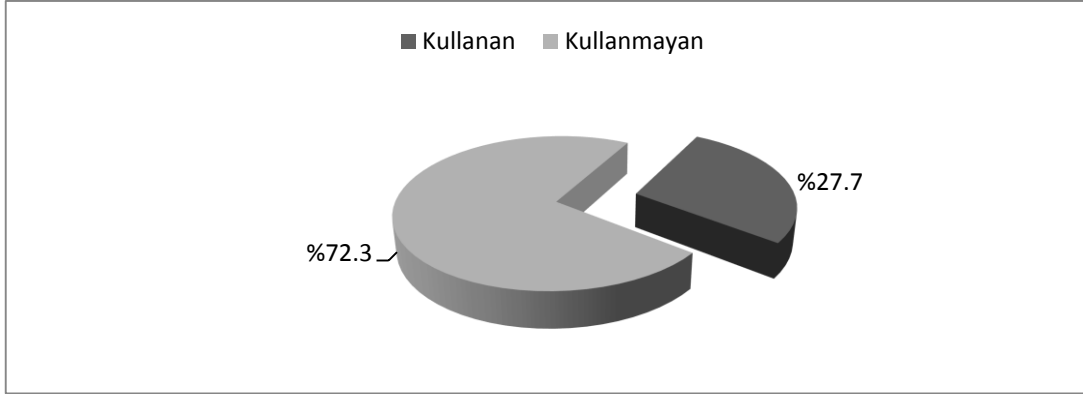
Şekil 28: Tüm hastaların ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin tedavi şekli değişikliği



Şekil 29: İlk başvuruda insülin kullanan hastaların DM Tipine göre dağılımı



Şekil 30: İlk başvuruda Tip 1 DM ve insülin kullanım durumu

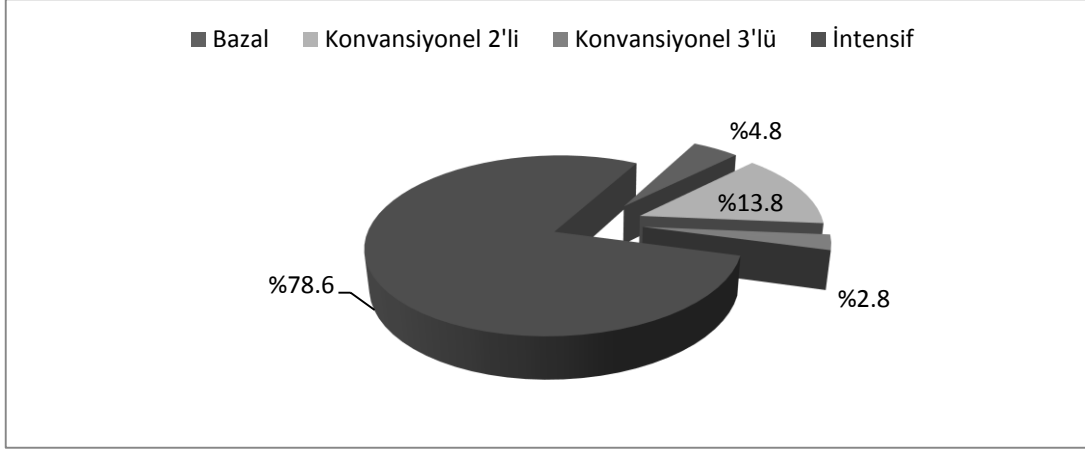


Şekil 31: İlk başvuruda Tip 2 DM ve insülin kullanım durumu

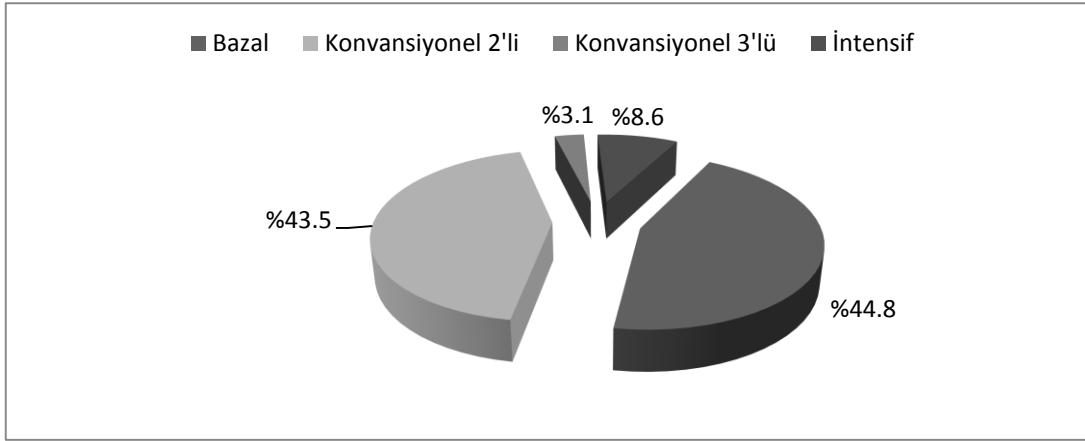
İlk başvuruda; insülin tedavisi kullanan ve Tip 1 DM olan 145 hastanın dağılımı; 7'si (%4,8) bazal insülin, 20'si (%13,8) konvansiyonel 2'li ,4'ü (%2,8) konvansiyonel 3'lü,114'ü (%78,6) intensif insülin tedavisi almaktaydı (şekil 32). Tip 2 DM olan ve insülin kullanan 621 hastanın dağılımı; 279'u (%44,8) bazal insülin, 270'i (%43,5) konvansiyonel 2'li ,19'u (%3,1) konvansiyonel 3'lü,53'ü (%8,6) intensif insülin tedavisi almaktaydı (şekil 33).

Kontrol ve değişiklik sonrası; 1251 insülin kullanan hasta; Tip1 DM ve Tip 2 DM açısından insülin kullanımını; 157'i (%12,5) Tip 1 DM, 1094'i (%87,5) Tip 2 DM şeklindeydi (şekil 34). 157 Tip 1 DM tanısı olan hasta; insülin kullanmayan hasta bırakılmadı, insülin kullanan hasta sayısı 157 (%100), 2243 Tip 2 DM tanısı olan hasta; insülin kullanmayan hasta sayısı 1149 (%51,2), insülin

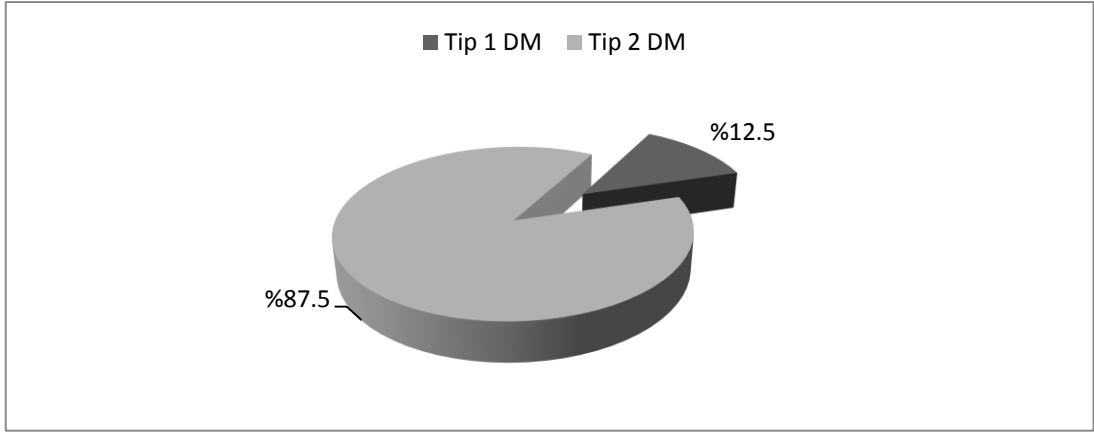
kullanan hasta sayısı 1094 (%48,8) şeklindeydi (şekil 35). DM tipine göre ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım dağılımı ve değişikliği şekil 36'da gösterilmiştir.



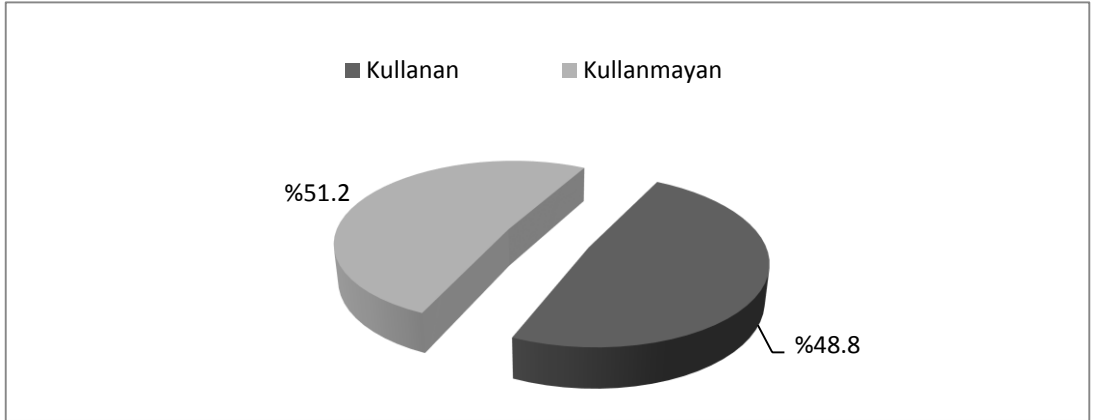
Şekil 32: İlk başvuruda Tip 1 DM ve İnsülin kullanım dağılımı



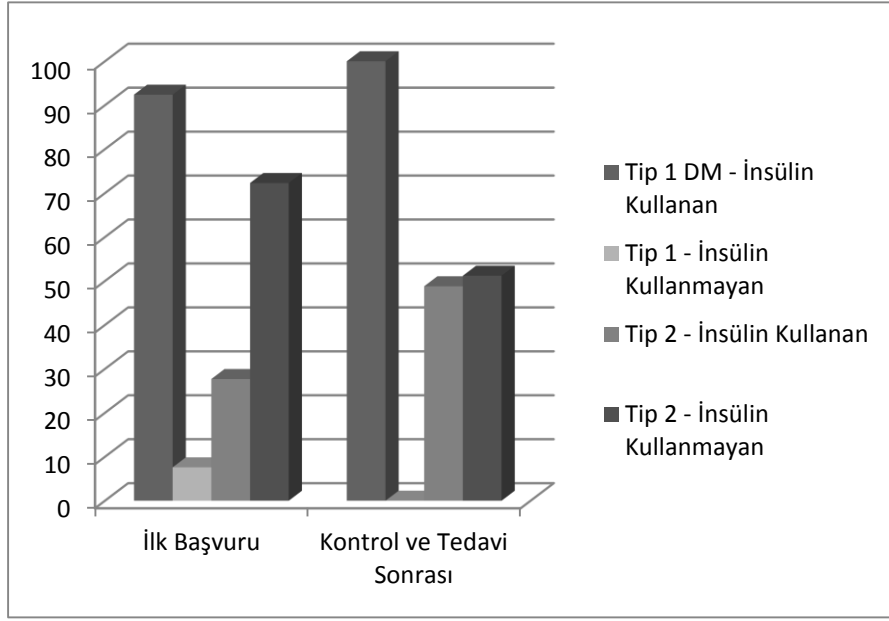
Şekil 33: İlk başvuruda Tip 2 DM ve İnsülin kullanım dağılımı



Şekil 34: Kontrol ve değişiklik sonrası insülin kullanan hastaların DM Tipine göre dağılımı

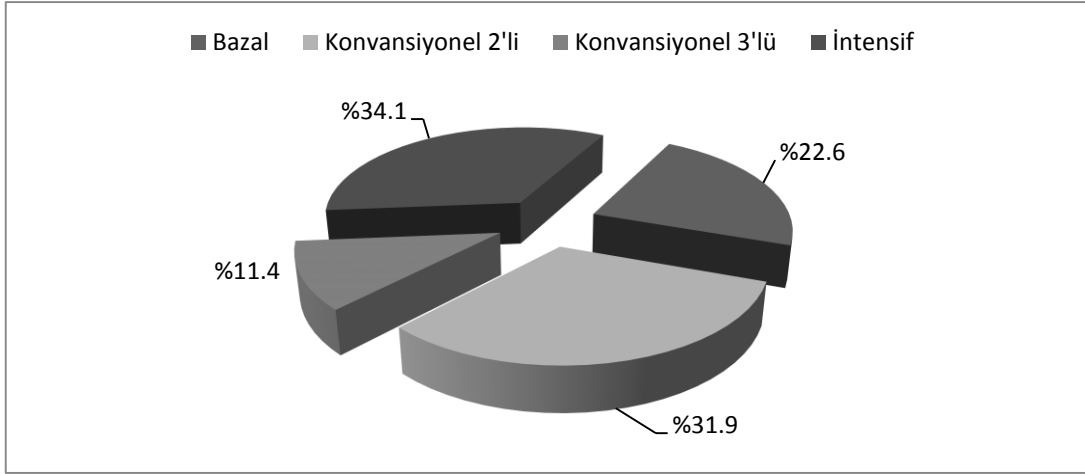


Şekil 35: Kontrol ve değişiklik sonrası Tip 2 DM ve insülin kullanım durumu

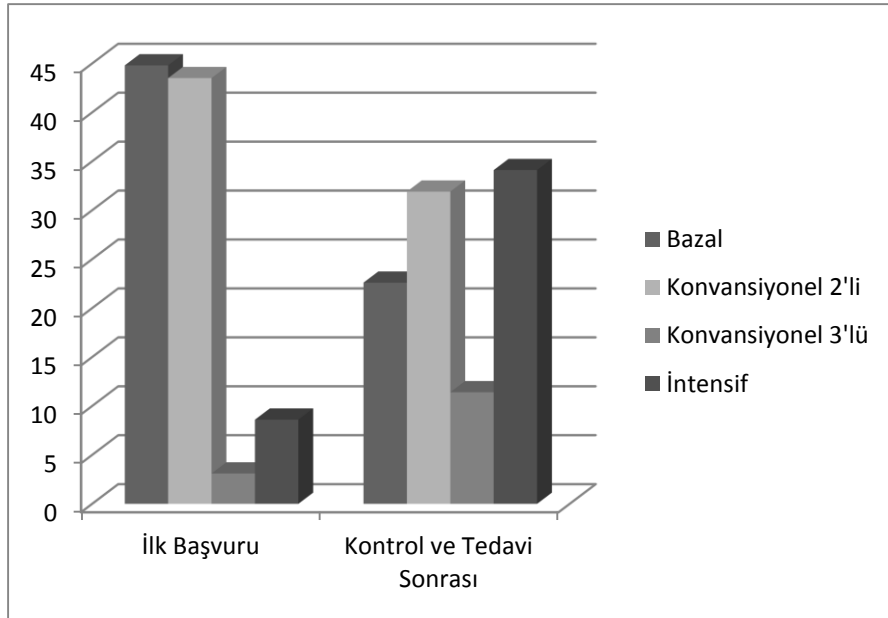


Şekil 36: DM tipine göre ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım dağılımı ve değişikliği

Kontrol ve değişiklik sonrası; insülin tedavisi kullanan ve Tip 1 DM olan 157 hastanın dağılımı; 157'si (%100) de intensif insülin tedavisi almaktaydı. İnsülin tedavisi kullanan ve Tip 2 DM olan 1094 hastanın dağılımı; 247'u (%22,6) bazal insülin, 349'i (%31,9) konvansiyonel 2'li ,125'u (%11,4) konvansiyonel 3'lü,373'ü (%34,1) intensif insülin şeklindeydi (şekil 37). Tip 2 DM hastalarındaki ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin tedavi şekli değişikliği şekil 38'de gösterilmiştir.



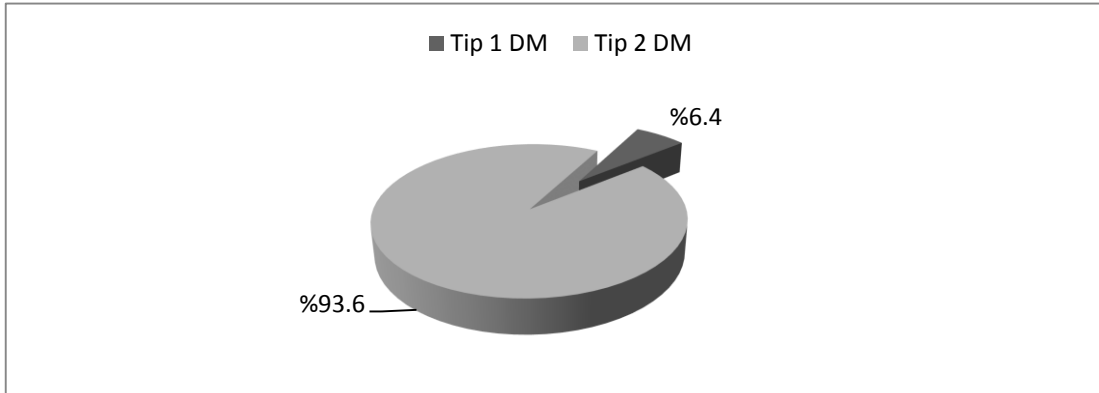
Şekil 37: Kontrol ve değişiklik sonrası Tip 2 DM ve İnsülin kullanım dağılımı



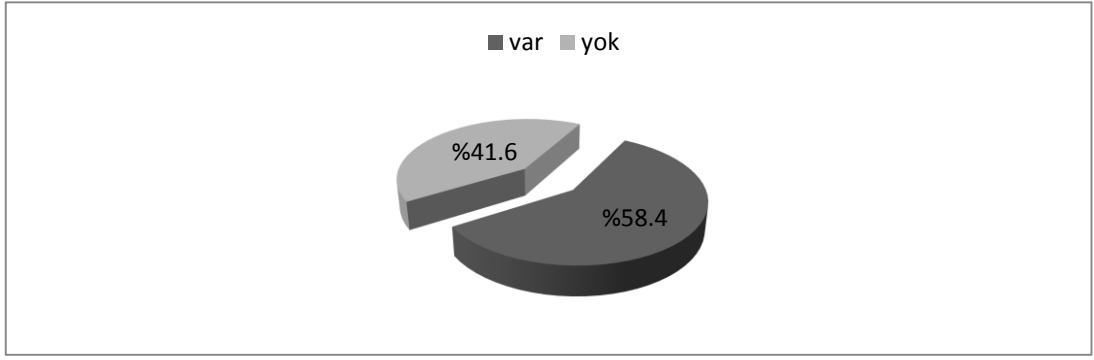
Şekil 38: Tip 2 DM hastalarındaki ilk başvuru ile kontrol ve tedavi sonrası insülin tedavi şekli değişikliği

E. Komplikasyon Verileri

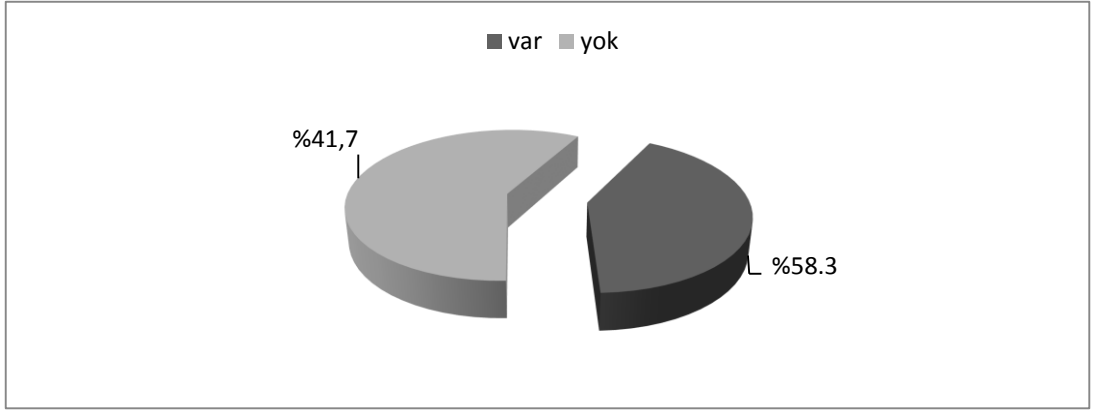
Çalışmadaki 2400 hastanın 2365'inde (%98,5) mikrovasküler komplikasyon verisine ulaşıldı, 35'inde (%1,5) ulaşılamadı. Mikrovasküler komplikasyon verilerine ulaşılan 2365 hasta; 151'i (%6,4) Tip 1 DM, 2214 (%93,6) Tip 2 DM. Tip 1 DM tanısı olan ve mikrovasküler komplikasyon verilerine ulaşılamayan 6 hasta, Tip 2 DM olan ve mikrovasküler komplikasyon verilerine ulaşılamayan 29 hasta saptandı (şekil 39). Bu 2365 hastanın; 1380'inde (%58,4) mikrovasküler komplikasyon saptandı, 985'ünde (%41,6) mikrovasküler komplikasyon saptanmadı (şekil 40). DM tipi olarak değerlendirildiğinde; Tip1 DM olan ve verisine ulaşılan 151 hastanın 63'ünde (%41,7) mikrovasküler komplikasyon var, 88'inde (%58,3) mikrovasküler komplikasyon yoktu (şekil 41). Tip 2 DM olan ve verisine ulaşılan 2214 hastanın; 1317'sinde (%59,5) mikrovasküler komplikasyon var, 897'sinde (%40,5) mikrovasküler komplikasyon yoktu (şekil 42).



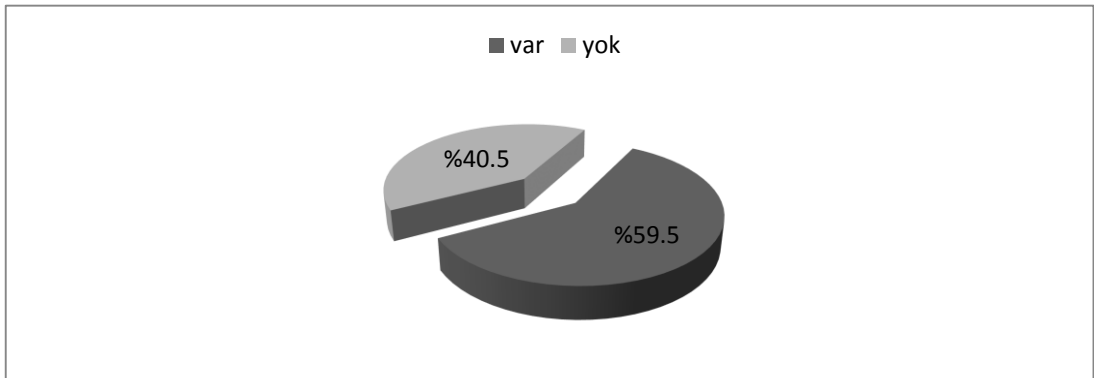
Şekil 39: Tüm grubun mikrovasküler komplikasyon verisine ulaşılan hastaların DM tipine göre dağılımı



Şekil 40: Tüm grubun mikrovasküler komplikasyon durumu

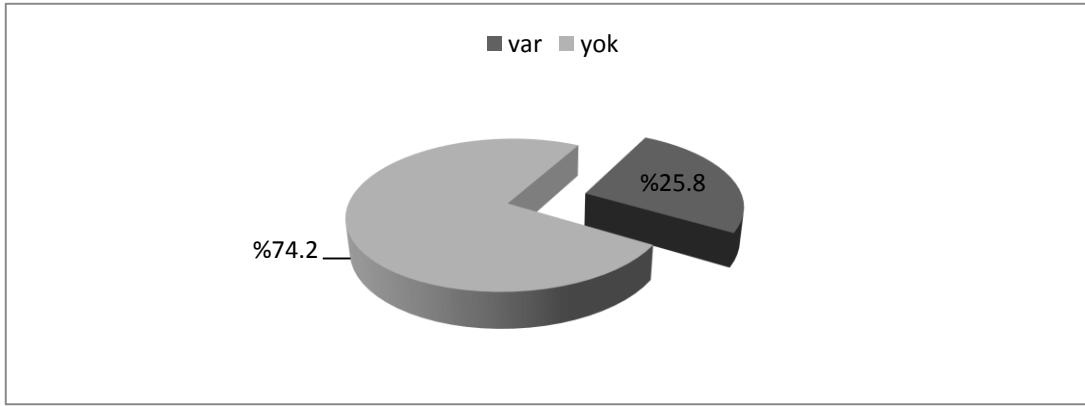


Şekil 41: Tip 1 DM tanısı olan hastaların mikrovasküler komplikasyon durumu

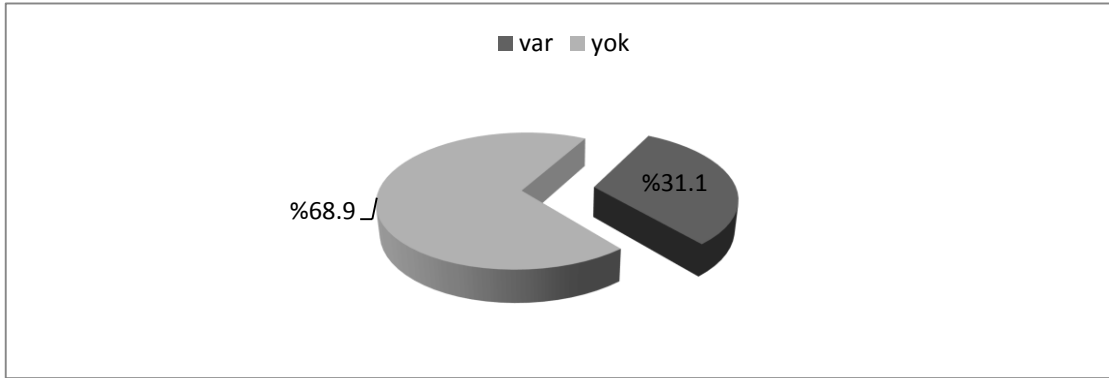


Şekil 42: Tip 2 DM tanısı olan hastaların mikrovasküler komplikasyon durumu

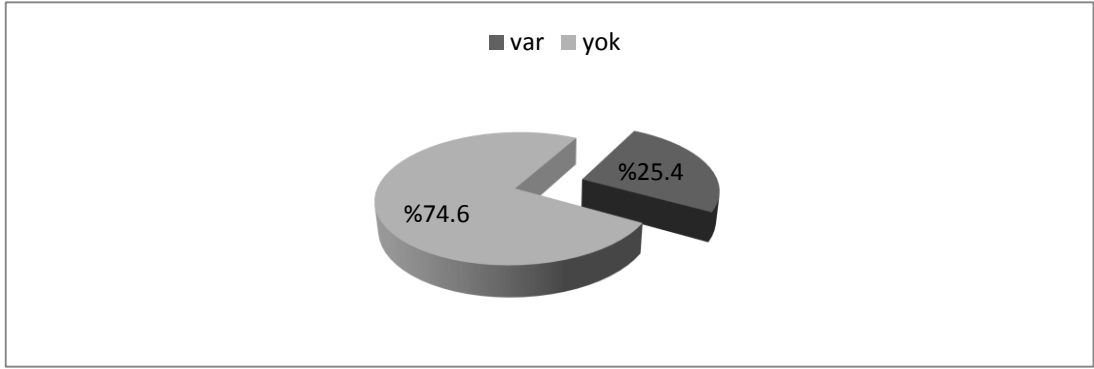
Mikrovasküler komplikasyonlar ayrıntılı değerlendirildiğinde; 2365 hastanın retinopati verileri; 609'unda (%25,8) retinopati saptandı, 1756'sında (%74,2) retinopati saptanmadı (şekil 43). DM tipine göre; 151 Tip 1 DM hasta; 47'sinde (%31,1) retinopati var, 104'ünde (%68,9) retinopati yoktu (şekil 44). 2214 Tip 2 DM hasta; 562'sinde (%25,4) retinopati var, 1652'sinde (%74,6) retinopati yoktu (şekil 45).



Şekil 43: Tüm grubun retinopati durumu

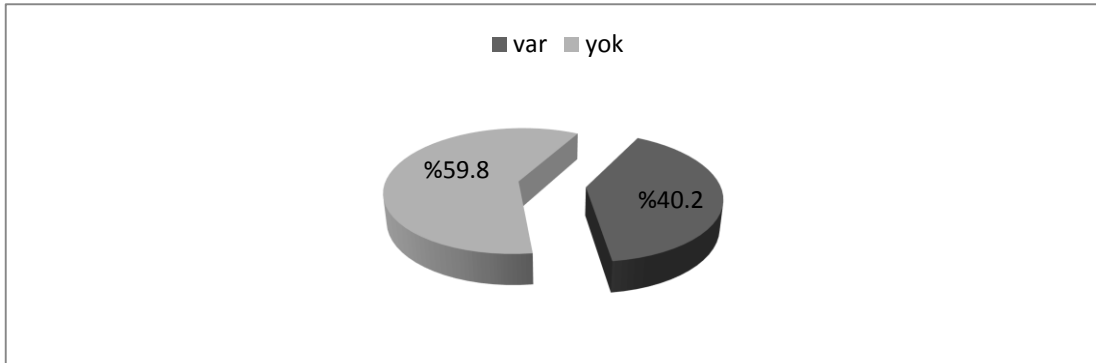


Şekil 44: Tip 1 DM tanısı olan hastaların retinopati durumu

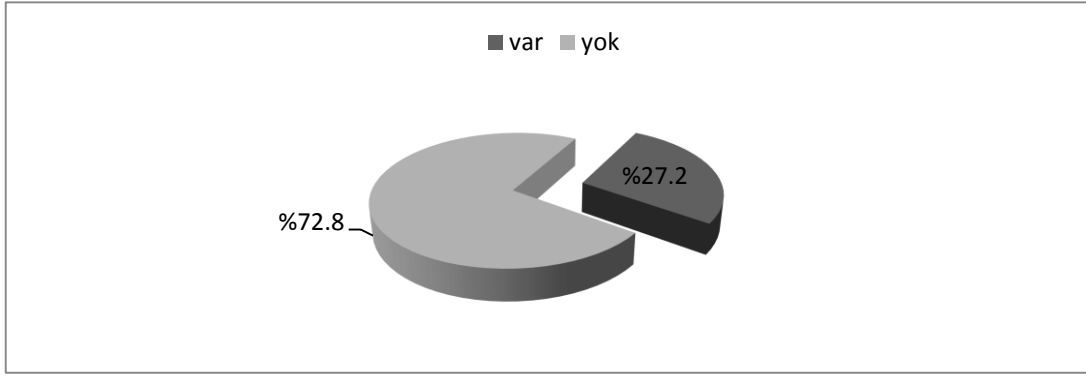


Şekil 45: Tip 2 DM tanısı olan hastaların retinopati durumu

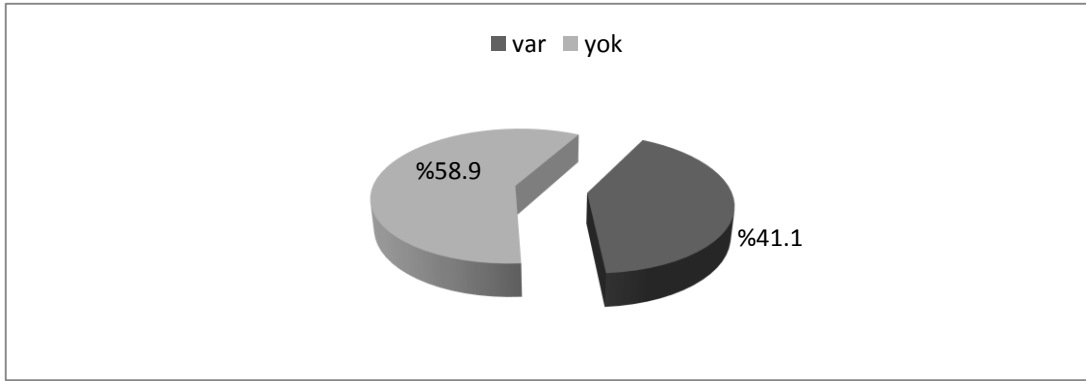
Mikrovasküler komplikasyonlar ayrıntılı değerlendirildiğinde; 2365 hastanın nöropati verileri; 950'sinde (%40,2) nöropati saptandı, 1415'inde (%59,8) nöropati saptanmadı (şekil 46). DM tipine göre; 151 Tip 1 DM hasta; 41'inde (%27,2) nöropati var, 110'unda (%72,8) nöropati yoktu (şekil 47). 2214 Tip 2 DM hasta; 909'unda (%41,1) nöropati var, 1305'inde (%58,9) nöropati yoktu (şekil 48).



Şekil 46: Tüm grubun nöropati durumu

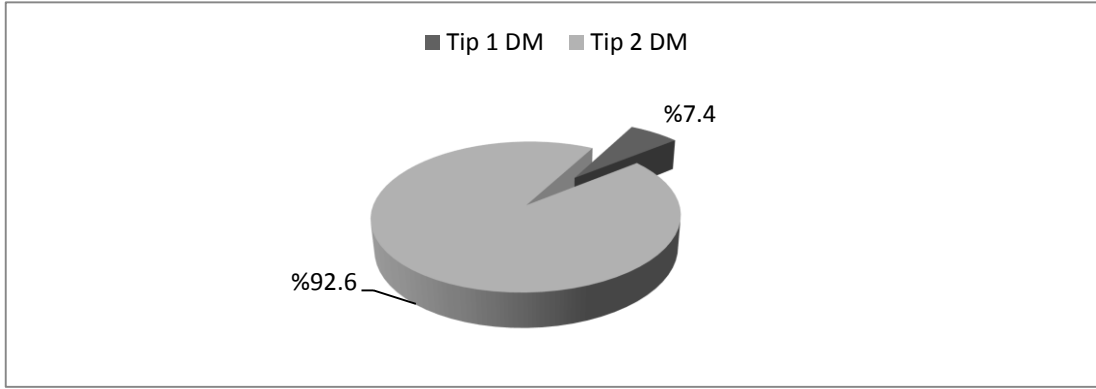


Şekil 47: Tip 1 DM tanısı olan hastaların nöropati durumu

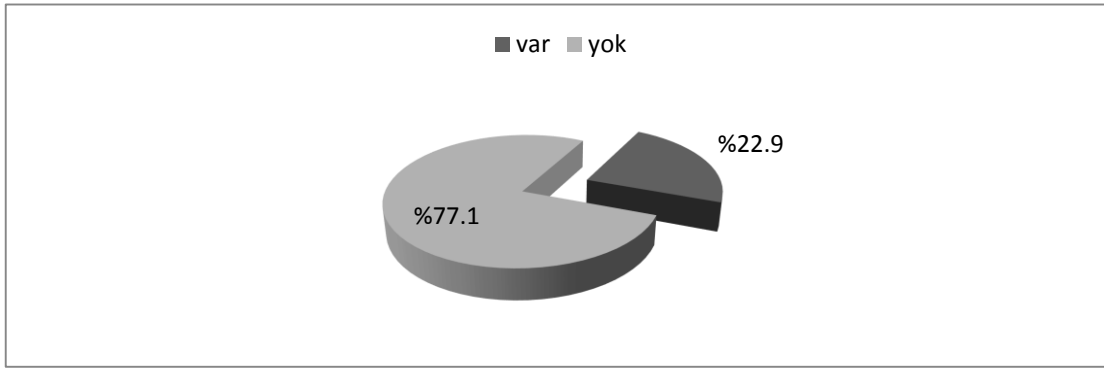


Şekil 48: Tip 2 DM tanısı olan hastaların nöropati durumu

Mikrovasküler komplikasyonlar ayrıntılı değerlendirildiğinde 1181'inde (%49,2) mikroalbüminüri verisine ulaşıldı, 1219'ünde (%50,8) ulaşılamadı. 87'si (%7,4) Tip 1 DM, 1094 (%92,6) Tip 2 DM hastasıydı (şekil 49). Toplamda 1181 hasta; 270'inde (%22,9) mikroalbüminüri saptandı, 911'inde (%77,1) mikroalbüminüri saptanmadı (şekil 50). 87 Tip 1 DM hastası; 24'ünde (%41,7) mikroalbüminüri var, 63'ünde (%58,3) mikroalbüminüri yoktu (şekil 51). 1094 Tip 2 DM hastası; 246'inde (%22,5) mikroalbüminüri var, 848'sinde (%77,5) mikroalbüminüri yoktu (şekil 52).



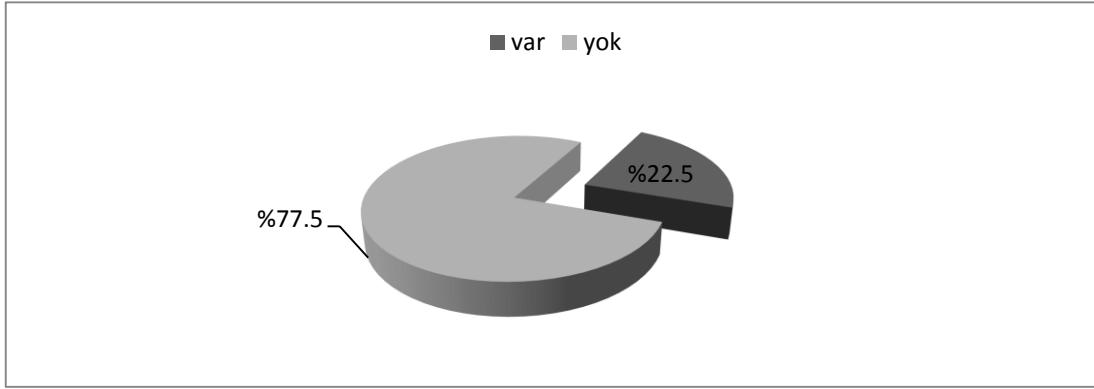
Şekil 49: Mikroalbüminüri verisine ulaşılan hastaların DM tipine göre dağılımı



Şekil 50: Tüm grubun mikroalbüminüri durumu



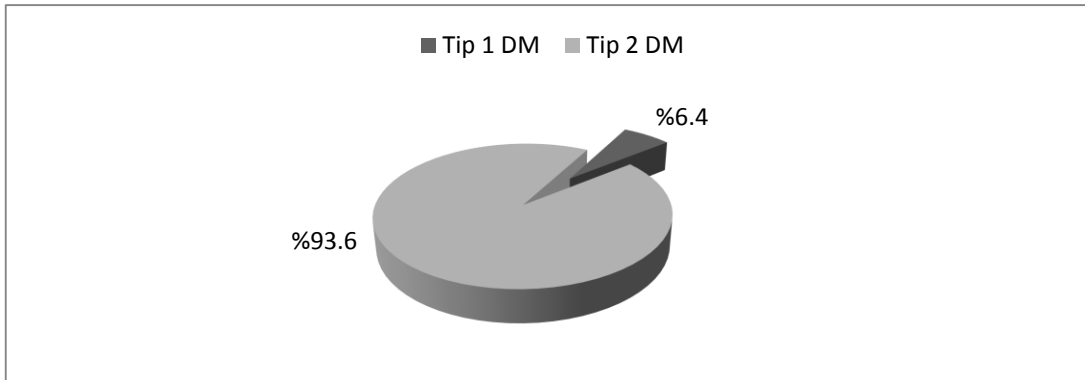
Şekil 51: Tip 1 DM tanısı olan hastaların mikroalbüminüri durumu



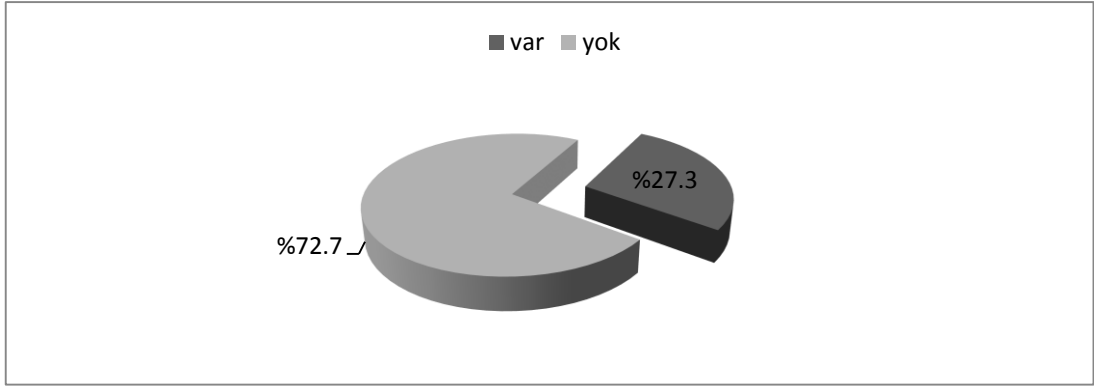
Şekil 52: Tip 2 DM tanısı olan hastaların mikroalbüminüri durumu

Çalışmadaki 2400 hastanın 2365'inde (%98,5) ASKH, SVO, PAH, EKG, Anjio, PTCA verisine ulaşıldı, 35'inde (%1,5) ulaşamadı. ASKH, SVO, PAH, EKG, Anjio, PTCA verilerine ulaşılan 2365 hasta; 151'i (%6,4) Tip 1 DM, 2214 (%93,6) Tip 2 DM hastasıydı (şekil 53).

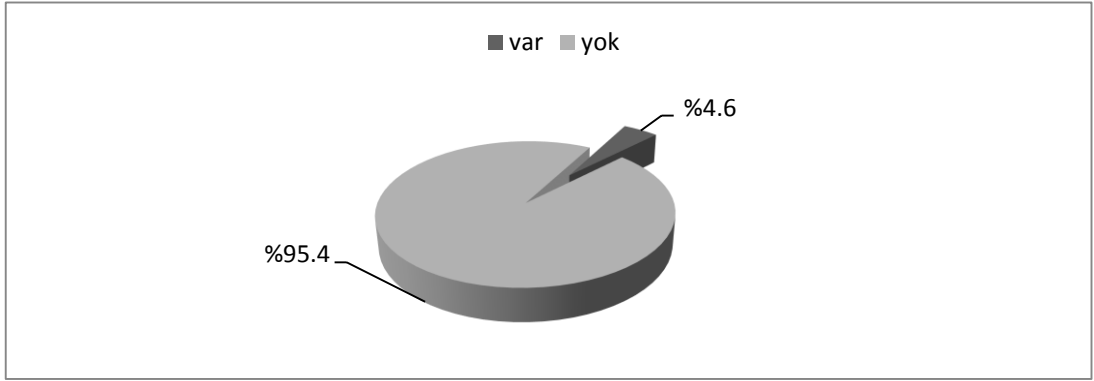
Toplamda 2365 hastanın 646'sında (%27,3) ASKH saptandı, 1719'unda (%72,7) ASKH saptanmadı (şekil 54). 151 Tip 1 DM hastasının 7'sinde (%4,6) ASKH var, 144'ünde (%95,4) ASKH yoktu (şekil 55). 2214 Tip 2 DM hastasının 639'unda (%28,9) ASKH var, 1575'inde (%71,1) ASKH yoktu (şekil 56).



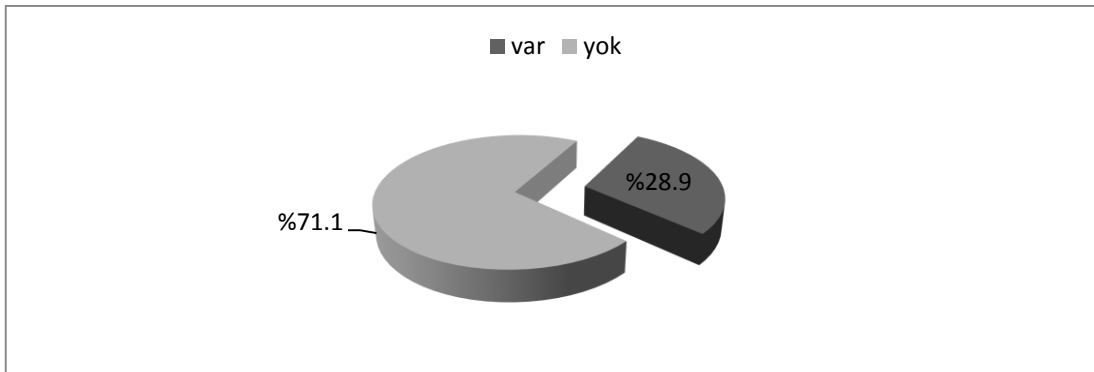
Şekil 53: ASKH verisine ulaşılan hastaların DM tipine göre dağılımı



Şekil 54: Tüm grubun ASKH durumu

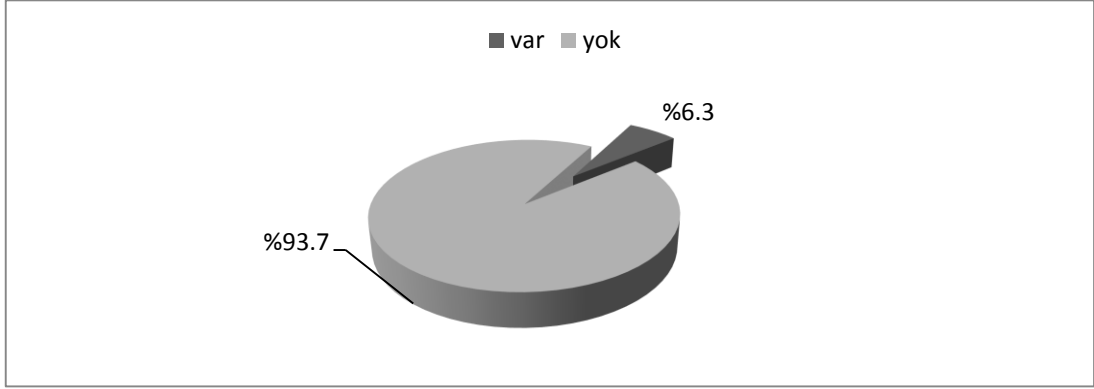


Şekil 55: Tip 1 DM tanısı olan hastaların ASKH durumu

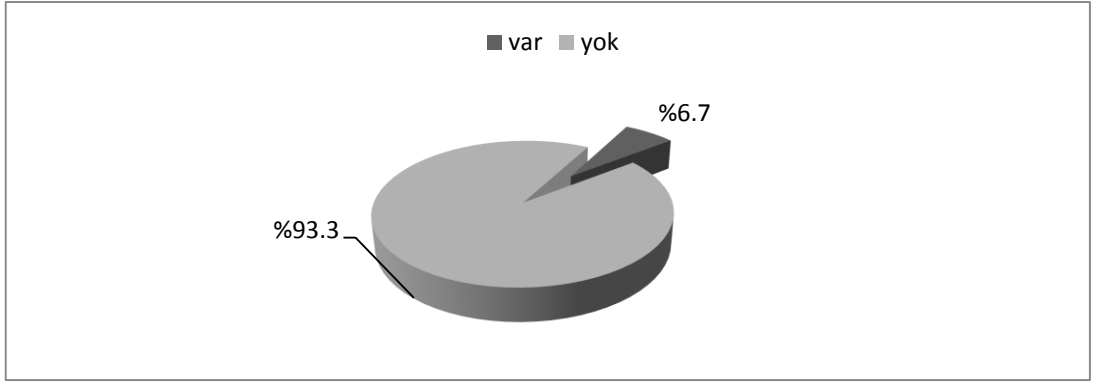


Şekil 56: Tip 2 DM tanısı olan hastaların ASKH durumu

Toplamda 2365 hastanın 149'unda (%6,3) SVO saptandı, 2216'unda (%93,7) SVO saptanmadı (şekil 57). 151 Tip 1 DM hastasının hiçbirisinde SVO saptanmadı. 2214 Tip 2 DM hastasının 149'unda (%6,7) SVO var, 2065'inde (%93,3) SVO yoktu (şekil 58).

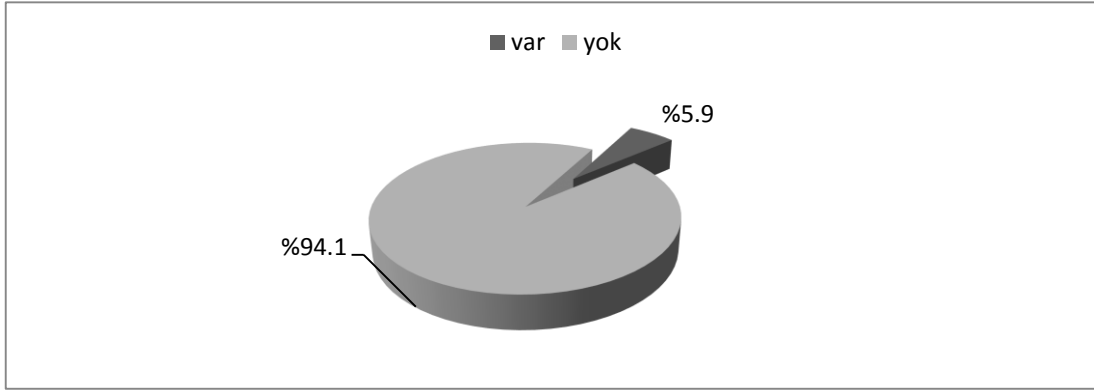


Şekil 57: Tüm grubun SVO durumu

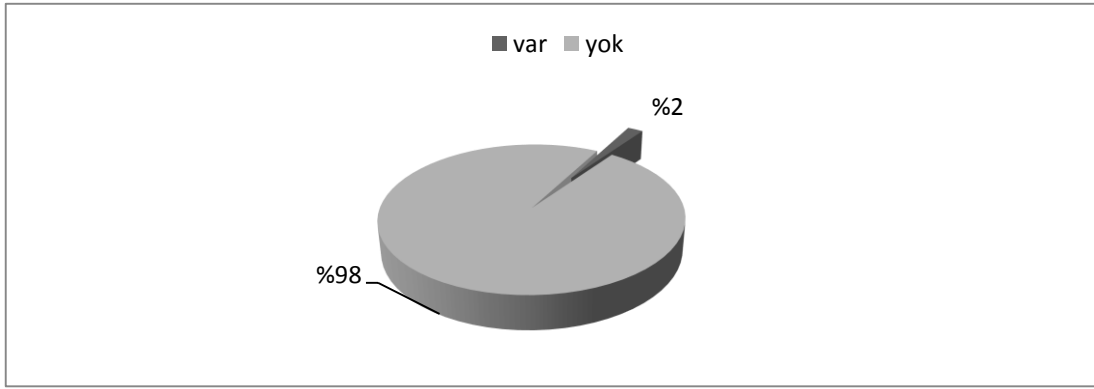


Şekil 58: Tip 2 DM tanısı olan hastaların SVO durumu

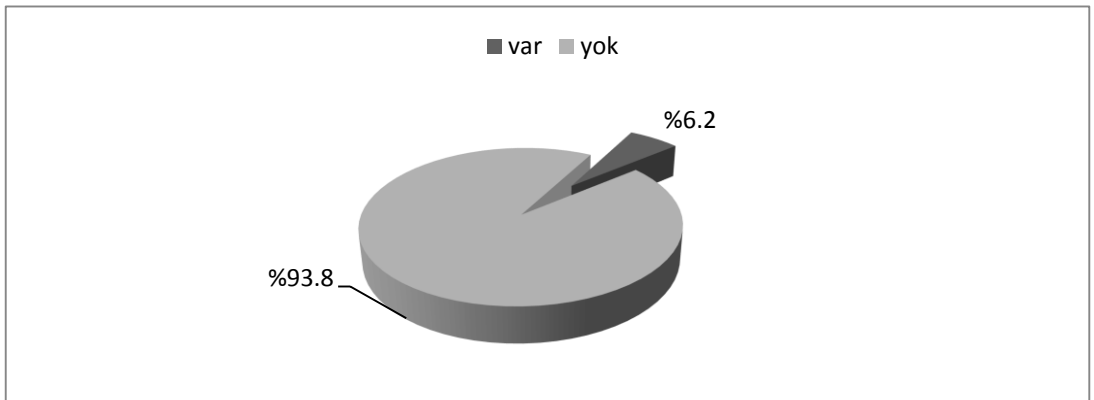
Toplamda 2365 hastanın 140'ında (%27,3) PAH saptandı, 2225'inde (%72,7) PAH saptanmadı (şekil 59). 151 Tip 1 DM hastasının 3'ünde (%2) PAH var, 148'inde (%98) PAH yoktu (şekil 60). 2214 Tip 2 DM hastasının 137'sinde (%6,2) PAH var, 2077'sinde (%93,8) PAH yoktu (şekil 61).



Şekil 59: Tüm grubun PAH durumu

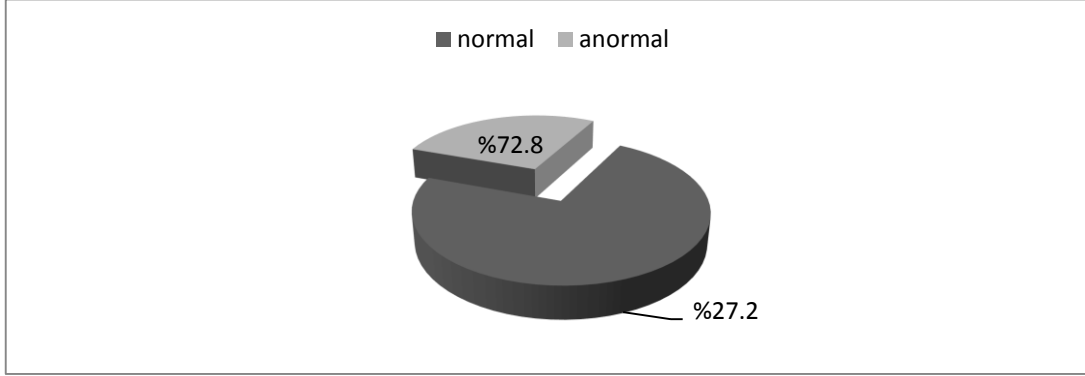


Şekil 60: Tip 1 DM tanısı olan hastaların PAH durumu

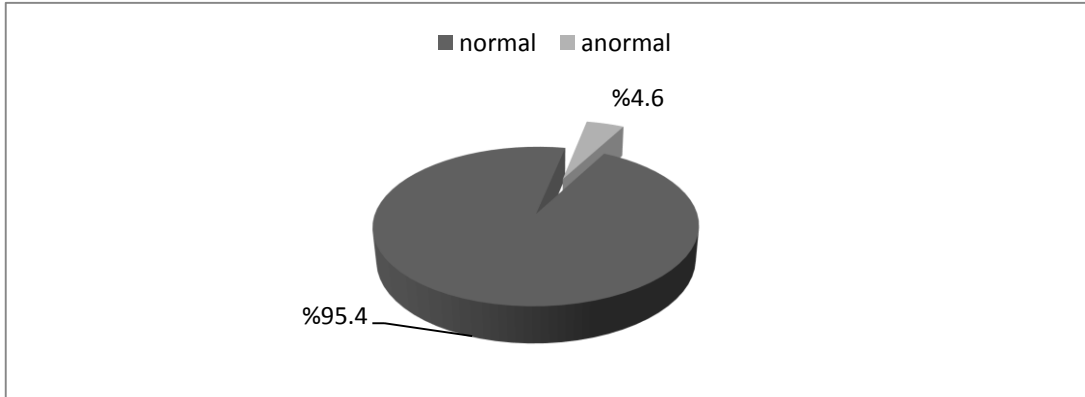


Şekil 61: Tip 2 DM tanısı olan hastaların PAH durumu

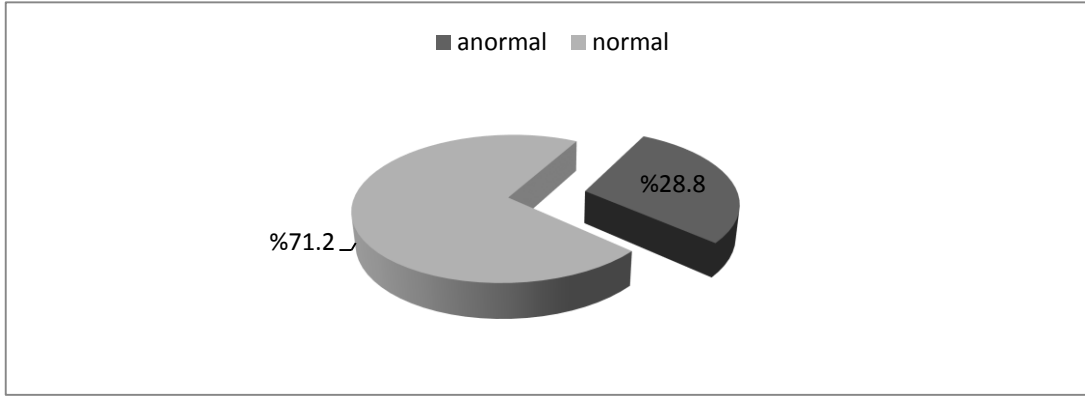
Toplamda 2365 hastanın; 1721'inde (%72,8) EKG normal saptandı, 644'ünde (%27,2) EKG anormal saptandı (şekil 62). 151 Tip 1 DM hastasının 7'sinde (%4,6) EKG anormal, 144'ünde (%95,4) EKG anormal saptandı (şekil 63). 2214 Tip 2 DM hastasının 1577'sinde (%71,2) EKG normal, 637'sinde (%28,8) EKG anormal olarak saptandı (şekil 64).



Şekil 62: Tüm grubun EKG durumu

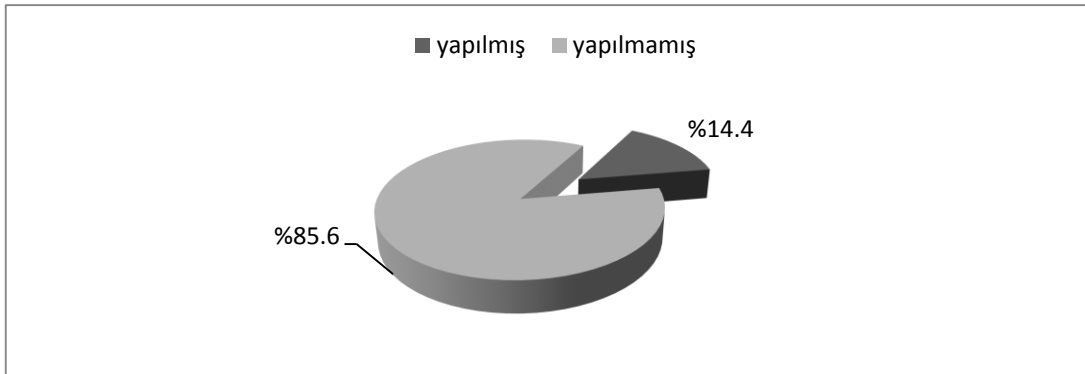


Şekil 63: Tip 1 DM tanısı olan hastaların EKG durumu

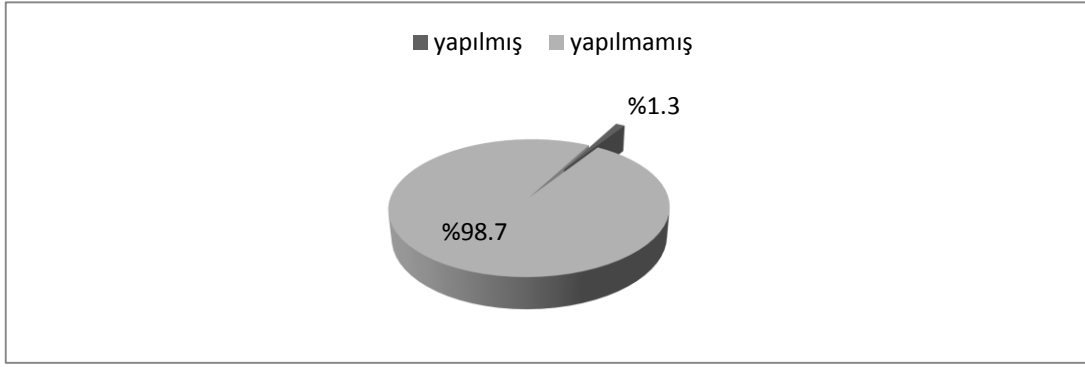


Şekil 64: Tip 2 DM tanısı olan hastaların EKG durumu

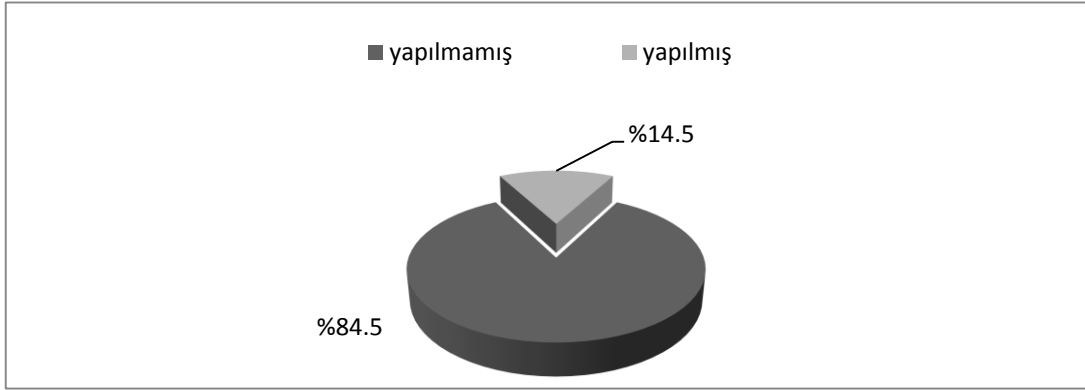
Toplamda 2365 hastanın; 346'sına (%14,6) anjio yapılmış, 2019'una (%85,4) anjio yapılmamış (şekil 65). 151 Tip 1 DM hastasının 2'sine (%1,3) anjio yapılmış, 149'una (%98,7) anjio yapılmamış (şekil 66). 2214 Tip 2 DM hastasının 344'üne (%15,5) anjio yapılmış, 1870'ine (%84,5) anjio yapılmamış (şekil 67).



Şekil 65: Tüm grubun Anjio durumu

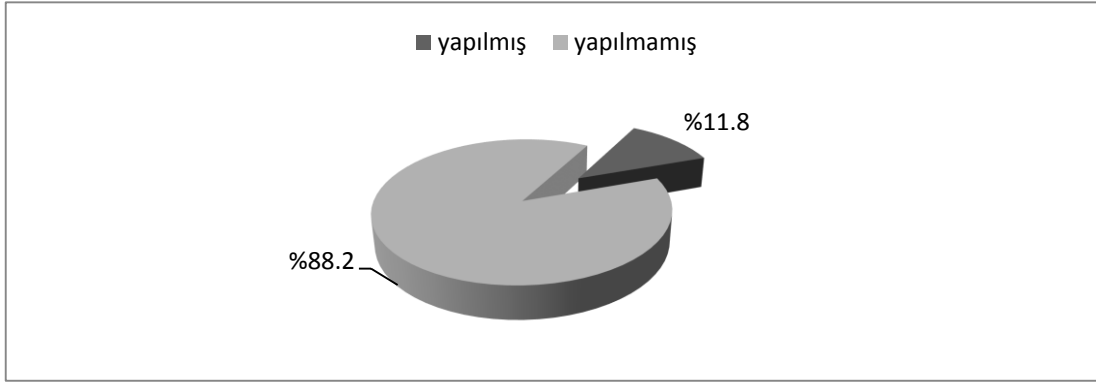


Şekil 66: Tip 1 DM tanısı olan hastaların Anjio durumu

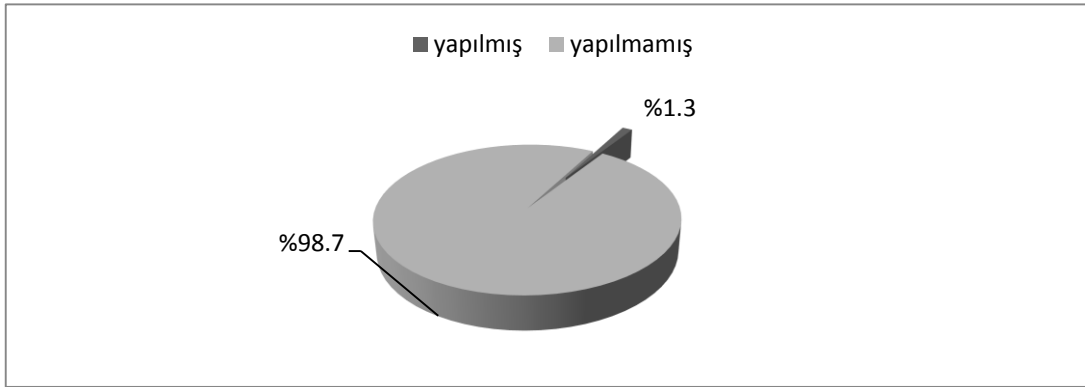


Şekil 67: Tip 2 DM tanısı olan hastaların Anjio durumu

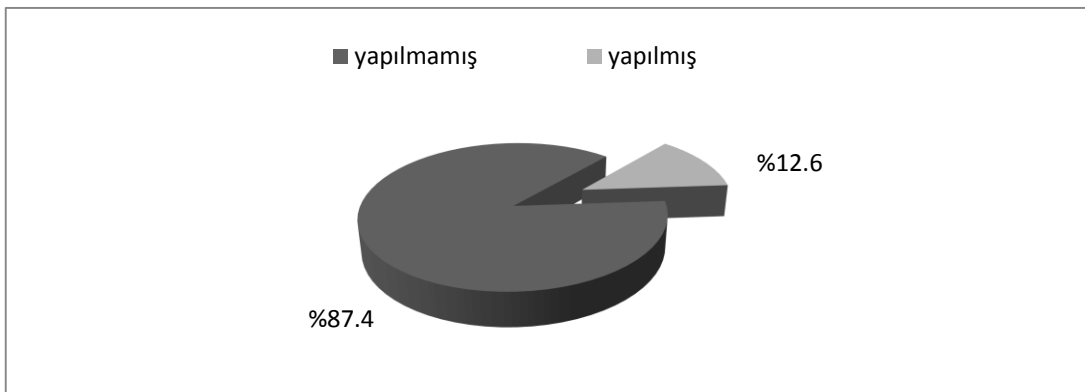
Toplamda 2365 hastanın 280'üne (%11,8) PTCA yapılmış, 2085'ine (%88,2) PTCA yapılmamış (şekil 68). 151 Tip 1 DM hastasının 2'sine (%1,3) PTCA yapılmış, 149'una (%98,7) PTCA yapılmamış (şekil 69). 2214 Tip 2 DM hastasının 278'üne (%12,6) PTCA yapılmış, 1936'ine (%87,4) PTCA yapılmamış (şekil 70).



Şekil 68: Tüm grubun PTCA durumu



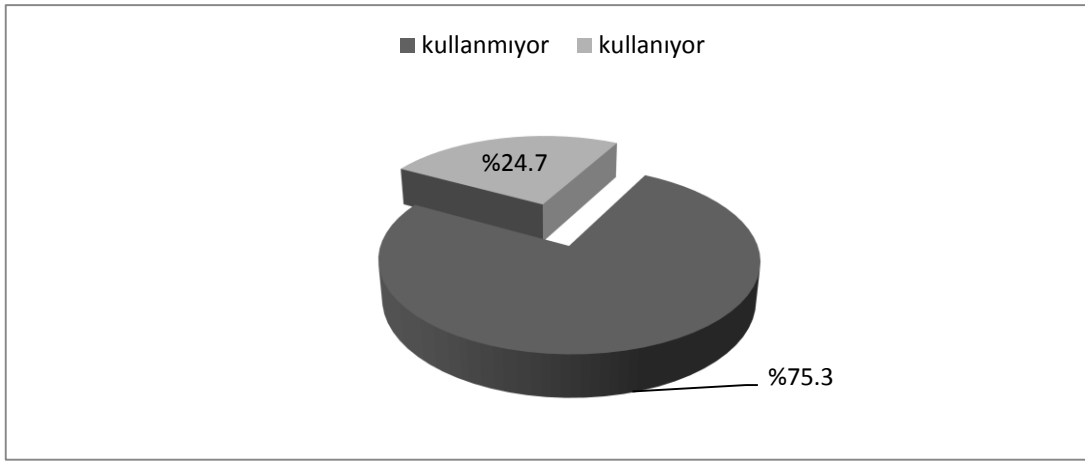
Şekil 69: Tip 1 DM tanısı olan hastaların PTCA durumu



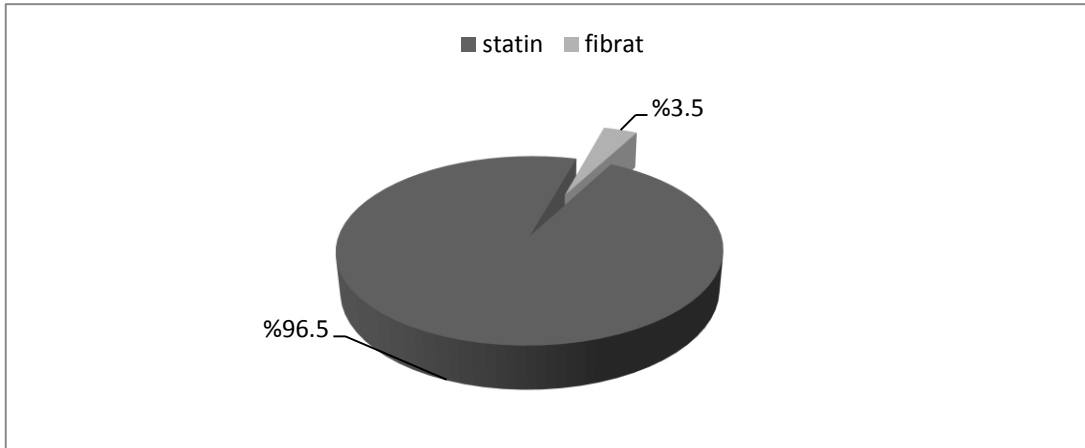
Şekil 70: Tip 2 DM tanısı olan hastaların PTCA durumu

Çalışmada 2400 hastanın ilk başvuruda antihiperlipidemik ilaç tedavisini 1807'si (%75,3) kullanmıyor, 593'ü (%24,7) kullanıyordu. Antihiperlipidemik kullanan hastaların; 572'si (%96,5) statin kullanıyor, 21'i (%3,5) fibrat kullanıyordu (şekil 71-72).

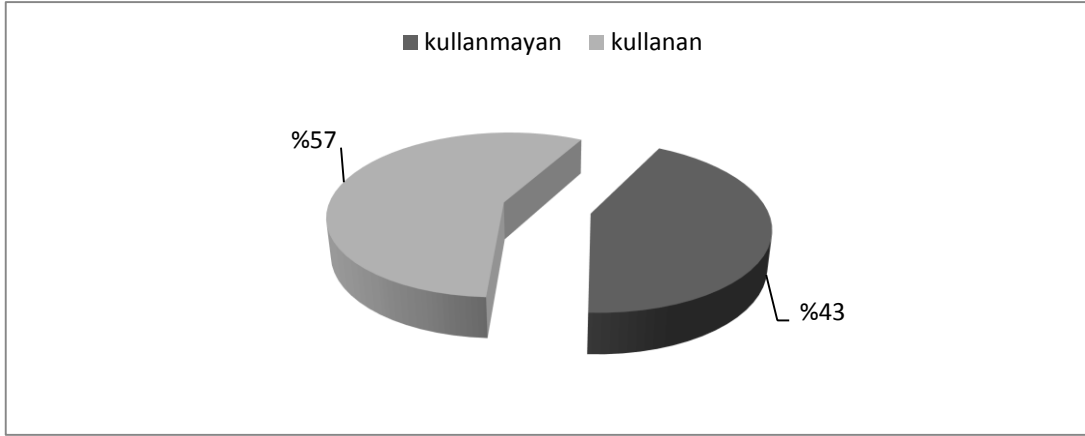
Kontrol ve değişiklik sonrası; antihiperlipidemik ilaç tedavisini; 1033'ü (%43) kullanmıyor, 1367'si (%57) kullanıyordu. Antihiperlipidemik kullanan hastaların; 1317'si (%96,3) statin kullanıyor, 50'si (%3,7) fibrat kullanıyor (şekil 73-74).



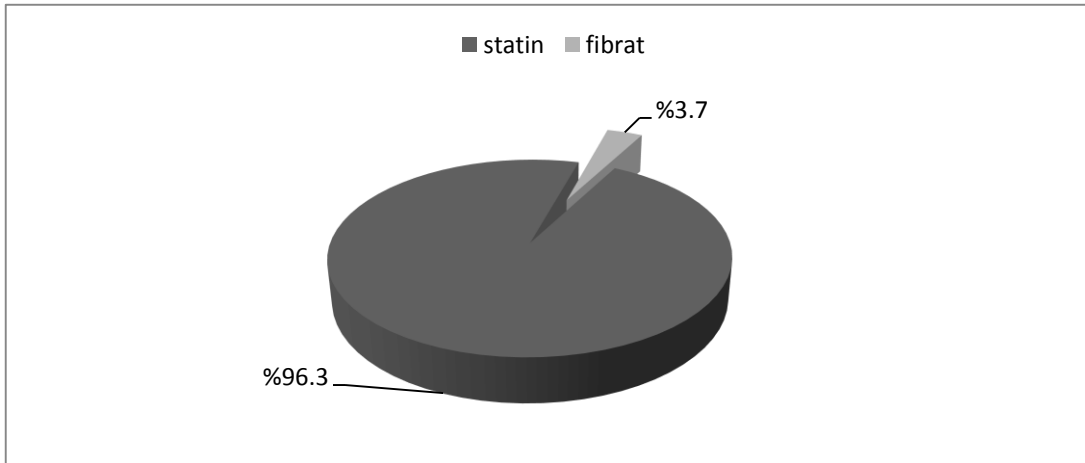
Şekil 71: Tüm grubun ilk başvuruda antihiperlipidemi kullanım oranı



Şekil 72: Tüm grubun ilk başvuruda antihiperlipidemi kullanım tipi

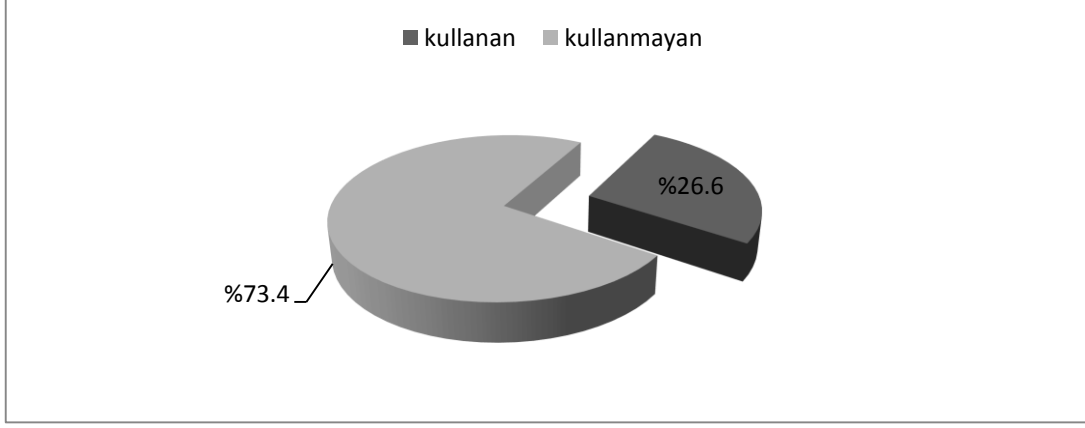


Şekil 73: Tüm grubun kontrol ve değişiklik sonrası antihipertidemi kullanım oranı



Şekil 74: Tüm grubun kontrol ve değişiklik sonrası antihipertidemi kullanım tipi

Çalışmada 2400 hastanın aspirin tedavisini 1761'i (%73,4) kullanmıyor, 639'u (%26,6) kullanıyor (şekil 75).



Şekil 75: Tüm grubun aspirin kullanım oranı

5.TARTIŞMA

DM, kronik hiperglisemi ile seyreden, farklı etyolojik nedenlere bağlı bir dizi metabolik bozukluğu tanımlar. İyi kontrol edilemeyen hiperglisemi uzun dönemde çeşitli organ ve sistemlerde fonksiyon bozuklukları ve yetersizliklere neden olur (151).

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Hızlı nüfus artışı, nüfusun yaşlanması, şehirleşme, fiziksel inaktivite ve obezite prevalansının artması nedeniyle diyabetik kişilerin sayısı giderek artmaktadır. Tüm yaş grupları için dünyada 2000 yılında %2.8 olan DM prevalansının, 2030 yılında %4.4 olacağı, diyabetli kişisayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (152)

Türkiye’de Eylül 1997-Mart 1998 tarihleri arasında yürütölen ve 2002’de yayınlanan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasının (TURDEP-I) sonuçlarına göre Türkiye’de DM prevalansı % 7.2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 6.7 olarak bulunmuştur (3).

Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yürütölen TURDEP-II çalışmasının ön raporuna göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13.7’ye ulaştığı görölmüştür. Son 12 yılda tüm önlemlere rağmen ölkemizde DM prevalansının yaklaşık 2 kat arttığı görölmektedir (153).

Gelişmiş uluslarda şehirleşmenin sınırlı olacağı sadece ileri yaş ve popölasyon büyüklüklerinde orta derecede bir artış ile birlikte ilerdeki Tip 2 diyabet prevalansında göreceli olarak özellikle yaşlılarda küçük bir artış olması beklenmektedir. Tersine gelişmekte olan uluslarda önemli oranda şehirleşme olacak ve artan orta yaş nüfusu ile birlikte Tip 2 DM prevalansında büyük artışlar olacaktır (154).

Diyabete, kronik hastalıklar içerisinde sık rastlanmakta ve oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle birçok tıp dalını ilgilendirmektedir. Bu nedenle erken dönemde teşhis ve tedavisi çok önemlidir. Teşhis ve tedavide gecikme olması durumunda hastanın yaşam kalitesini düşürmekte, iş gücü ve ekonomik kayba sebep olmakta ve geriye dönüşü olmayan sekeller bırakarak hastanın ömrünü kısaltmaktadır. Diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrol komplikasyonları

engellemektedir. Diyabette asıl amaç; hastanın yaşam kalitesini yükseltmek, gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve geciktirmektir.

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen bir hastalıktır (155). Tüm diyabetlilerin %10-15'ini oluşturur (156). Herhangi bir yaş grubunda görülmele beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7–15 yaşlarıdır (8). Etiyolojide, genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli rol oynamaktadır (157,158).

Tip 2 DM diyabet hastalarının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Prevalansı gelişmiş ülkelerde %5-10, gelişmekte olan ülkelerde %2-5 arasındadır. Her geçen gün prevalansı artmaktadır. Tüm diyabet tipleri içinde de en önemli oranı Tip 2 diyabet oluşturmakta ve tüm diyabetlilerin %90'nı bu grupta yer almaktadır. Kronik bir seyir gösteren ve zaman içinde önemli komplikasyonlara yol açan bu hastalık önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (159)

Bu düşünceden ve araştırmalardan hareketle; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Poliklinikleri'ne kasım 2008 ve kasım 2012 tarihleri arasında başvuran Tip 1 DM ve Tip 2 DM tanılı hastaların cinsiyet dağılımı, sigara ve alkol kullanımı, yaş, boy, kilo, bki, dm sürelerini, HT tedavi durumlarını, oad kullanma durumlarını, insülin kullanma durumlarını, biyokimyasal verilerini, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarını retrospektif inceledik. Çanakkale ilinin DM hastalığındaki durumunu ve özellikle Çanakkale ilinde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü'nün bulunmasının, diyabet hastalarının takibinde ve tedavi düzeninde nasıl bir değişiklik olduğunu da ortaya koymaya çalıştık. Hastanemizde altı aylık bir dönemde diyetisyen ve beslenme uzmanı bulunmamasından dolayı, tıbbi beslenme tedavisi; hastalarımıza tarafımızca anlatıldı. Diyabet eğitimleri ise, diyabet hemşireliği sertifikası olan hemşirelerimiz tarafından verildi.

Çalışmamızda Çanakkale ilinin 2012 itibariyle toplam nüfusu 493.691 ve TURDEP - II çalışmasına göre diyabet prevalansı %13,7 olduğuna göre, Çanakkale ilinde bu duruma göre 67635 kişi diyabet tanısına sahip olması gerekmektedir, biz çalışmamızda 4 yıl boyunca hastanemize başvuran 2400

hastanın verilerine ulaştığımızı göre; Çanakkale ilindeki tüm diyabet hastalarının %3,6'sına ulaşmış durumdayız. Çalışmamızdaki 2400 hastanın 2243'ü (%93,5) Tip 2 DM , 157'si (%6,5) Tip 1 DM tanısına sahipti. Hastaların 1092'si (%45,5) erkek ve 1308'i (%54,5) kadındı.

Çalışmamızdaki hastaların birinci derece akrabalarındaki DM öyküsü değerlendirildiğinde, ailede DM tanısı olan 1039 (%56,8), ailede DM tanısı olmayan 790 (%43,2) kişiydi ve literatürdeki verilere paralellik göstermekteydi.

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) çalışması diyabetik olan ve bilinen KAH'ı olmayan 45-54 yaş arasında 1676 hasta ile geleneksel olan ve olmayan risk faktörlerinin diyabetik hastalardaki ilişkisini değerlendirmek için yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışma sonucunda %11,1 KAH gelişmiş ve risk geleneksel risk faktörleri ile (yüksek LDL-C,düşük HDL-C, hipertansiyon, sigara) ile ilişkili bulunmuştur (160).

Hastalarımızın sigara kullanımı açısından 2111 hastanın; 659'u (%31,2) sigara kullanıyordu ve bunların, 137'si (%20,8) kadın, 522'si (%79,2) erkekti.

Uzun süre alkol kullanımı olan hastaların DM regülasyonu ve komplikasyonlarını içeren çalışma ve veriler bulunmaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların 164'ü (%7,8) alkol kullanıyordu ve bunların 9'u (%5,5) kadın, 155'i (%94,5) erkekti.

Çalışmamızdaki hastaların en küçüğü 18 ve en büyüğü 88 yaşındaydı, yaş ortalaması $56,4 \pm 12,9$ yıl; boy ortalaması $162,5 \pm 7,0$ cm olarak bulundu, kilo ortalaması $73,8 \pm 11,8$ kg olarak bulundu, BMI ortalaması $27,8 \pm 4,1$ kg/m² olarak bulundu. Tip 1 DM'de yaş ortalaması $30,3 \pm 8,2$ yıl ve Tip 2 DM'de $58,3 \pm 11,0$ yıl olarak bulundu. Boy uzunluğu Tip 1 DM hastalarında ortalama $164,4 \pm 8,1$ cm, Tip 2 DM hastalarında $162,3 \pm 6,9$ cm olarak bulundu. Kilo açısından Tip 1 DM ve Tip 2 DM sırası ile; $63,4 \pm 9,6$ kg ve $75,0 \pm 11,5$ kg olup, literatürdeki Tip 2 DM hastasının daha kilolu olması verisiyle uyumluydu. BKİ'de aynı şekilde literatürle paralellik gösterdi, Tip 1 DM ve Tip 2 DM sırası ile; $23,4 \pm 3,0$ kg/m² ve $28,4 \pm 3,8$ kg/m² olarak bulundu. Bu sonuçlara göre de; Tip 2 DM hastalarının insülin eksikliğinden çok mutlak insülin rezistansını açıklayan kilolu oluşları daha ön plandaydı.

Çalışmadaki DM süresi verilerine ulaşılan 2160 hastanın; ortalama DM süresi $9,1 \pm 6,4$ yıl, Tip 1 DM hastanın ortalama DM süresi $9,6 \pm 7,3$ yıl, Tip 2 DM hastanın ortalama DM süresi $9,0 \pm 6,3$ yıl olarak bulundu ve bu sonuçlar, çalışmalar ve literatür ile benzerdi.

Metabolik hastalıklar içinde diabetes mellitus, lipid metabolizma bozukluklarının ve kardiyovasküler hastalıkların en sık nedenini oluşturur. Diyabet hastalarında yüksek sıklıkta dislipideminin görülmesi aterosklerotik kalp hastalığının prevalansının artmasına neden olmaktadır (161).

Total kolesterolün diyabetik hastalarda yükselebildiği gibi, normal düzeylerde kalabileceği bilinmektedir (162).

Tip 2 diyabetli hastalarda, yaygın görülen lipid metabolizma bozukluklarından biri de HDL kolesterol düzeylerinin düşüklüğüdür. Diyabette, HDL seviyesinin düşük olmasının bir nedeni de, HDL'nin glikozillenmesinden dolayıdır; böylelikle HDL'nin yıkılımı artmakta ve dolaşımda seviyesi düşük olmaktadır (162).

Tip 2 diyabetteki lipid metabolizma bozukluğunun, en yaygın görülen bir diğer şeklide trigliserid düzeylerinin yüksek oluşudur (163).

Diyabetik hastalarda trigliserid yüksekliğinin gösterildiği birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda ortalama trigliserid düzeyi 186-197mg/dl arasında saptanmıştır (164-166)

Amerika'da 2002 yılında 4085 Tip 2 DM'lu hasta izlenmiş ve bunların % 58'inde serum LDL seviyeleri 130 mg/dl'ye eşit veya fazla olduğu görülmüştür (167).

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasının 1990 yılında yapılan taramalarında diyabetli olan kadınlarda (n=89) diyabetli olmayan kadınlardan (n=1572) plazma total kolesterolü (210.9'a karşı 188.5 mg/dl) ve trigliserid bakımından anlamlı fark bulunurken plazma HDL-kolesterolü arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde diyabeti olan erkekler(n=60) diyabeti olmayan erkekler(n=1572) ile karşılaştırıldığında ise plazma total kolesterolü (188'e karşı 173 mg/dl) , trigliserid(198'e karşı 135 mg/dl) arasında anlamlı fark

saptanırken HDL-kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (168).

İngiltere’de genel pratikte diyabet hastalarının üniversal izlenimini değerlendirmek için 2001 yılında yapılan bir araştırmada 45 yaş üzeri 2481 hasta ile çalışılmış ve kontrol gruplarına göre diyabet hastalarında serum total kolesterol seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Total kolesterol seviyesini diyabet hastalarının % 73’ünde > 5 mmol/L (~200mg/dl) olduğunu göstermişlerdir (169).

Amerikada The Centers for Disease Control and Prevention’ın bir raporunda diyabetli hastaların %70-97’sinde lipid bozukluğu olduğu belirtiliyor (170).

Afrikada 2006 yılında 401 DM hastasının lipid profilini saptamak amaçlı yapılan bir kesitsel çalışmada hastaların % 35’in de hiperkolesterolemi saptanmıştır (166)

Bu bölgesel çalışmalar gibi bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Hastaların biyokimyasal verileri değerlendirildiğinde, ilk gelişlerindeki AKŞ ortalaması $160,1 \pm 70,0$ mg/dl, TKŞ ortalaması $230,6 \pm 94,9$ mg/dl, total kolesterol ortalaması $202,1 \pm 45,1$ mg/dl, hdl kolesterol ortalaması $47,9 \pm 15,7$ mg/dl, trigliserid ortalaması $164,3 \pm 104,9$ mg/dl, ldl kolesterol ortalaması $123,0 \pm 35,5$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu sonuçlar gösterdi ki; tüm uluslar arası diyabet derneklerinin önerileri doğrultusunda; AKŞ, TKŞ, total kolesterol, hdl kolesterol, trigliserid, ldl kolesterol gibi metabolik kan değerlerinin hiçbirisi hastalarımızda başvuruda hedef değerlerde değildi, bu da özellikle sıkı glisemik kontrolün yetersiz olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki bu sonuçlara muhtemelen, tıbbi beslenme tedavisi dengesine yeterince uyulmaması, önerilen egzersiz programındaki yetersizlik, uygunsuz dozda, sayıda, zamanda veya yetersiz miktarda OAD, insülin kullanımı ve/veya antihiperlipidemik ilaç kullanımı sebeptir. Bu çalışma sadece metabolik verilere bile bakılarak tedavinin ne kadar yetersiz olduğunu ve hastanın daha yakından izlenilmesi gerektiğini göstermektedir. Muhtemelen bu çalışmaya dayanarak, hastaların takiplerinde eksik kalan diyetisyen ve diyabet

hemşire eğitimleri arttırılarak, tekrar edilerek ve tedavide daha sıkı kontrol ve takip edilerek, bundan sonraki hasta takiplerinde daha başarılı olunabilir.

Glikozile hemoglobin (A1c) uzun dönem glukoz kontrolünün önemli bir göstergesidir. The Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) çalışmasında HbA1c'nin %7'nin altında olmasının vasküler komplikasyon gelişme riskini azalttığını kanıtlamıştır (171). Genellikle takipte kullanılır. Genel olarak HbA1c düzeyinin %7'nin altında tutulması amaçlanmakla birlikte, hastaların çoğunda bunu sağlamak her zaman mümkün değildir (172).

Çalışmamızdaki toplam 2400 hastanın ilk gelişlerindeki HbA1c sonucu bakılan hasta sayısı 1915 (%79,8), HbA1c bakılan hastaların HbA1c ortalaması % $8,3 \pm 2,2$, takiplerine gelen hastaların kontrol HbA1c değerleri sırası ile; HbA1c2 ortalaması % $7,4 \pm 1,6$, HbA1c3 ortalaması % $7,2 \pm 1,3$, HbA1c4 ortalaması % $7,0 \pm 1,2$, HbA1c5 ortalaması % $6,7 \pm 1,0$, HbA1c6 ortalaması % $6,6 \pm 0,7$ ve bu sonuçlar özellikle hastaların ilk gelişlerindeki veriler, literatürlerle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızdaki HbA1c verileri değerlendirildiğinde; özellikle hastaların üçer aylık verileri incelendiğinde ilk başvuruda hedeften uzak olan HbA1c ancak dördüncü kez ve sonraki başvurularında hedef değere geldiği görülmektedir, bu da takip ve tedavi düzenlenmesinin ile muhtemelen tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve diyabet eğitiminin ve doğru farmakolojik tedavi düzenlenmesinin DM tedavisinde ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Tip 2 DM'li hastaların % 63-70'inde hipertansiyon görülür. Tip1 diyabetli hastalarda ise hipertansiyon insidansı 10. yılda %5 iken, 20.yılda %33'e, 40. yılda %70'e yükselmektedir (173).

Çalışmamızda tüm grupta hastanın ilk başvuruda %81,9'u HT tedavisi alıyordu, %18,1'i HT tedavisi almıyordu, HT tedavisi alanların %1,1'i Tip 1 DM, %98,9'u Tip 2 DM hastasıydı. HT tedavisi alan 1965 hastadan, %41'i monoterapi, %48,3'ü ikili kombinasyon, %10,5'i üçlü kombinasyon ve %0,2'si de dördü kombinasyon almaktaydı. Bu sonuçlara göre; antihipertansif ilaç sayı ortalaması $1,4 \pm 0,9$, ancak antihipertansif alan grubun ilaç sayı ortalaması 1,7

$\pm 1,1$ olarak belirlendi. İlk başvuruda antihipertansif ilaç sayı ortalaması Tip1 DM'de $0,19 \pm 0,54$, Tip 2 DM'de $1,4 \pm 0,8$ iken, kontrollerde ve tedavinin yeniden düzenlenmesi ile antihipertansif ilaç sayı ortalaması $2,2 \pm 1,0$, Tip 1 DM'de $0,5 \pm 0,8$, Tip 2 DM'de $2,3 \pm 1,0$ olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar göstermiştir ki; diyabetik hastalarda özellikle Tip 2 DM'de antihipertansif etkinlik için ilk başvuruda ilaç sayısı neredeyse 1,5 kat artmıştır, bu da kan basıncı kontrolünün ne kadar zor olduğunu göstermektedir. Takip ve tedavi değişikliği bu açıdan da çok önem arz etmektedir.

Çalışmadaki tüm grubun ilk başvuruda %45,7'sinin sistolik kan basınçlarının ≥ 140 mmHg, %54,3'ünün sistolik kan basınçlarının < 140 mmHg olduğu bulundu, aynı veriden hareketle %53,3'ünün diyastolik kan basınçlarının ≥ 80 mmHg, %46,7'sinin diyastolik kan basınçlarının < 80 mmHg olduğu bulundu. Tüm veriler analiz edildiğinde; %45'inin hem sistolik hem diyastolik kan basıncının normal olduğu bulundu, %1,7'sinin izole sistolik, %9,3'ünün izole diyastolik ve %44'ünün hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksek bulundu. Bu sonuçlara göre; diyabeti olan ve ilk başvuruda kan basınçları ilaç kullansın veya kullanmasın sadece % 45'inin normaldi, diğer %55 olan gruba tedavi değişikliği ve tedavisinin yeniden düzenlenmesi gerekiyordu.

Sistolik kan basıncı ortalaması $133,5 \pm 17,6$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $80,9 \pm 11,5$ mmHg, Tip 1 DM'de sistolik kan basınçları ortalaması; $112,3 \pm 14,1$ mmHg,diyastolik kan basıncı ortalaması $69,5 \pm 9,6$ mmHg, Tip 2 DM'de sistolik kan basıncı ortalaması; $135,0 \pm 16,8$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması; $81,7 \pm 11,2$ mmHg olarak bulundu. Ancak her ne kadar %55 oranında kontrolsüz bir kan basıncı durumu olsada, sistolik kan basıncında ortalama değerleri hedef kan basıncı değerlerine yakinken; özellikle tüm grupta ve Tip 2 DM 'de diyastolik kan basıncı yüksekliği bulundu. Yine bu sonuçlara bakılarak muhtemelen hastalar; özellikle tuz kısıtlaması ve diğer tıbbi beslenme önerilerini dikkate almamış, egzersizi yetersiz yapmış, kilo verememiş, tedavi düzenini yeterli dozda, zamanda, miktarda kullanmamış olabilirler.

Çalışmamızda kontrol ve tedavi değişikliği yaptığımız takipteki hastaların sistolik kan basıncı ortalaması $126,5 \pm 6,1$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $74,9 \pm 4,4$ mmHg, Tip 1 DM ve sistolik kan basıncının ortalaması $115,8 \pm 11,8$ mmHg, diyastolik kan basıncının ortalaması $69,9 \pm 6,4$ mmHg, kontrol ve tedavi değişikliği yapılan 1178 Tip 2 DM hastasının sistolik kan basıncının ortalaması $126,8 \pm 5,6$ mmHg, diyastolik kan basıncının ortalaması $75,0 \pm 4,2$ mmHg olarak bulundu. Bu sonuçlara göre, kontrol ve tedavi değişikliği sonrasında kan basınçlarının hedef değerler arasına girmesinde etkili olan özellikle Tip 2 DM hastalarında gerek tıbbi beslenme tedavisi, gerek egzersizin ön plana çıkarılması, kilo verilmesi, sigaranın ve alkolün bırakılması önerileri, tedavinin düzeni, yeterli doz ve yeterli kan basıncı takipleri ile olduğunu düşündürmektedir.

Diabetes mellitus uzun süren metabolik bozukluklar sonucunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonların gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce başlamaktadır. Diyabetik hastalarda, retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonların gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrolün derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (174).

Diyabetik retinopati,(DR) diyabetin sık görülen ve tedavi edilebilir, kronik bir komplikasyonudur (175).

Türkiye'de DR'nin epidemiyolojisi hakkında Taş ve arkadaşlarının 2000 yılında, 2362 hastayı inceledikleri, çok merkezli, kesitsel çalışmada DR prevalansı %30.5 olarak bulunmuştur (176).

Diyabetin başlamasından 20 yıl sonra Tip 1 diyabetli olguların tümünde, Tip 2 diyabetli olguların ise % 60'ında çeşitli oranlarda retinopati gelişmektedir (177,178).

Diyabetin süresi, muayene anında ilerlemiş yaş, yüksek glikozile hemoglobin seviyesi ve proteinüri varlığının diyabetik retinopati için risk faktörleri olduğu ileri sürülmüştür (179).

Bizim çalışmadaki tüm grubun %58,4'ünde mikrovasküler komplikasyon saptandı, %41,6'sında mikrovasküler komplikasyon saptanmadı. Tip 1 DM

hastalarının %41,7'sinde mikrovasküler komplikasyon vardı, %58,3'ünde mikrovasküler komplikasyon yoktu. Tip 2 DM hastalarının %59,5'inde mikrovasküler komplikasyon vardı, %40,5'inde mikrovasküler komplikasyon yoktu. Tüm grubun %25,8'inde retinopati saptandı, %74,2'inde retinopati saptanmadı. Tip 1 DM hastalarında %31,1'inde retinopati vardı, %68,9'unda retinopati yoktu. Tip 2 DM hastalarında %25,4'ünde retinopati vardı, %74,6'sında retinopati yoktu.

Nöropatinin prevalansında ve gelişiminde bir çok faktör etkilidir. Bunlar diyabet süresi, A1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyetidir (180).

Bizim çalışmamızdaki tüm grubun %40,2'inde nöropati saptandı, %59,8'inde nöropati saptanmadı. Tip 1 DM hastalarında %27,2'sinde nöropati vardı, %72,8'inde nöropati yoktu. Tip 2 DM hastalarında; %41,1'inde nöropati vardı, %58,9'unda nöropati yoktu. Veriler değerlendirildiğinde; bizim çalışmamızdaki genel nöropati sıklığı Walter ve arkadaşlarının çalışmasına göre anlamlı düzeyde ($p<0,05$) sıklığı artmış olarak bulundu, Belçika'da yapılan Tip 1 DM nöropati çalışmasına göre anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha az sıklıkta bulundu. Çalışmamızdaki sonuçlara göre retinopati Tip 1 DM'de Tip 2 DM'ye göre daha sık bulundu, ancak nöropati açısından Tip 2 DM'de daha sık olarak bulundu.

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların morbidite ve mortalitenin ana nedeni olduğu bilinir. Çünkü tüm diyabetik hastaların %75'i KVKH'lardan dolayı ölmektedir (181).

Tip 2 diyabetik hastalara tanı konduğunda %50 hastada zaten vasküler bir hastalık belirtisi bulunur (182).

Bizim çalışmamızda da hastaların diyabet süresi ortalaması $9,0 \pm 6,3$ yıl olup, yukarıdaki çalışmada verilen diyabet süresinin birçok komplikasyon için riskli bulunması ile uyumlu bulunmuştur (183).

Çalışmamızdaki tüm grubun %22,9'unda mikroalbüminüri saptandı, %77,1'inde mikroalbüminüri saptanmadı. Tip 1 DM hastalarında %41,7'sinde mikroalbüminüri saptandı, %58,3'ünde mikroalbüminüri saptanmadı. Tip 2 DM hastalarında %22,5'inde mikroalbüminüri saptandı, %77,5'inde mikroalbüminüri

saptanmadı. Mikroalbüminüri açısından da yine Tip 1 DM'de Tip 2 DM'ye göre daha sık olarak bulundu.

Çalışmadaki tüm grubun %27,3'ünde ASKH saptandı, %72,7'sinde ASKH saptanmadı. Tip 1 DM hastalarında %4,6'sında ASKH saptandı, %95,4'ünde ASKH saptanmadı. Tip 2 DM hastalarında %28,9'unda ASKH saptandı,%71,1'inde ASKH saptanmadı. Tüm grubun %6,3'ünde SVO saptandı, %93,7'sinde SVO saptanmadı. Tip 1 DM hastalarında hiçbirisinde SVO saptanmadı. Tip 2 DM hastalarında %6,7'sinde SVO saptandı, %93,3'ünde SVO saptanmadı. Tüm grubun %27,3'ünde PAH saptandı, %72,7'sinde PAH saptanmadı. Tip 1 DM hastalarında %2'sinde PAH saptandı, %98'inde PAH saptanmadı. Tip 2 DM hastalarında %6,2'sinde PAH saptandı, %93,8'inde PAH saptanmadı. Tüm grubun %72,8'inde EKG normal saptandı, %27,2'sinde EKG anormal saptandı. Tip 1 DM hastalarında %4,6'sında EKG anormal, %95,4'ünde EKG normal saptandı. Tip 2 DM hastalarında %71,2'inde EKG normal, %28,8'inde EKG anormal olarak saptandı. Tüm grubun %14,6'sına anjio yapılmış, %85,4'üne anjio yapılmamış. Tip 1 DM hastalarında %1,3'üne anjio yapılmış,%98,7'sine anjio yapılmamış. Tip 2 DM hastalarında %15,5'ine anjio yapılmış, %84,5'ine anjio yapılmamış. Tüm grubun %11,8'ine PTCA yapılmış, %88,2'sine PTCA yapılmamış. Tip 1 DM hastalarında %1,3'üne PTCA yapılmış, %98,7'sine PTCA yapılmamış. Tip 2 DM hastalarında %12,6'sına PTCA yapılmış, %87,4'üne PTCA yapılmamış olarak saptandı.

1995 yılında yayınlanan DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışması Tip 1 diyabette multipl insülin enjeksiyonları veya sürekli ciltaltı insülin infüzyonu şeklinde uygulanan yoğun insülin tedavisinin mikrovasküler komplikasyonları önlemede yardımcı olduğunu kanıtlamıştır. Ayrıca çalışmada Tip 2 diyabet hastalarının da hastalığın herhangi bir döneminde mutlaka insülin kullandığı da ifade edilmiştir (86).

Uluslararası Diyabet Çalışma Enstitüsü'nün (1999-2001) verilerine göre diyabet hastalarının %53'ü yalnız OAD, % 19'u insülin, %12'si insülin ve OAD, %15'inin de diğer tedavi yöntemlerini kullandığını göstermiştir (158).

Çalışmadaki tüm grubun ilk başvuruda, oral antidiyabetik ilaç kullanım oranı %88,8'di. OAD kullanan grubun %55,3'ü monoterapi, %35,4'ü ikili kombinasyon, %9,1'i üçlü kombinasyon, %0,2'si de dördü kombinasyon şeklindeydi. Kontrol ve tedavi değişikliği sonrası oral antidiyabetik ilaç kullanım oranı %89,3'tü. OAD kullanan grubun %65,7'si monoterapi, %29,1'i ikili kombinasyon, %5,2'si üçlü kombinasyon kullanmaktaydı, dördü kombinasyon önerilmedi. Çalışmamızın bu sonucuna göre; metabolik ve glisemik hedeflere bakılarak OAD kullanımında anlamlı değişiklik saptanmadı ancak; monoterapide artış olması muhtemelen kontrolsüz giden glisemik ve metabolik hedef sonrası metformin dışındaki diğer OAD tedavisinin kesilip veya yeniden düzenlenip insülin tedavisine geçilmesi idi.

Çalışmadaki tüm grubun ilk başvurudaki; insülin kullanım oranı %31,9'du. İnsülin kullanan hastaların dağılımı, %37,3'ü bazal insülin, %37,9'u konvansiyonel ikili, %3'ü konvansiyonel üçlü, %21,8'i intensif insülin tedavisi şeklindeydi. Kontrol ve tedavi sonrası insülin kullanım oranı %52,1'di. İnsülin kullanan hastaların dağılımı, %19,7'si bazal insülin, %27,9'u konvansiyonel ikili, %10'u konvansiyonel üçlü, %42,4'ü intensif insülin tedavi şeklindeydi. İlk başvurudaki insülin kullanan hastaların Tip 1 DM ve Tip 2 DM açısından insülin kullanımı; %18,9'u Tip 1 DM, %81,1'i Tip 2 DM idi. Tip 1 DM olup da insülin kullanmayan hasta oranı %7,6, Tip 2 DM olup da insülin kullanmayan hasta oranı %72,3'tü. İnsülin kullanan Tip 1 DM hastalarının %4,8'i bazal insülin, %13,8'i konvansiyonel 2'li, %2,8'i konvansiyonel 3'lü, %78,6'sı intensif insülin şeklindeydi. İnsülin kullanan Tip 2 DM hastalarının %44,8'i bazal insülin, %43,5'i konvansiyonel 2'li, %3,1'i konvansiyonel 3'lü, %8,6'sı intensif insülin şeklindeydi. Kontrol ve değişiklik sonrası insülin kullanan hasta; Tip 1 DM ve Tip 2 DM açısından insülin kullanımı; %12,5'i Tip 1 DM, %87,5'i Tip 2 DM, Tip 1 DM tanısı olan hastaların hepsi insülin kullanmaktaydı ve hepsinin tedavisinde intensif insülin şeması seçildi. Tip 2 DM tanısı olan ve insülin kullanmayan hasta oranı %51,2 iken, insülin kullanan hasta oranı %48,8 idi. Kontrol ve değişiklik sonrası insülin tedavisi kullanan Tip 2 DM hastalarının %22,6'sı bazal insülin,

%31,9'u konvansiyonel 2'li, %11,4'ü konvansiyonel 3'lü, %34,1'i intensif insülin şeklindeydi.

Bu sonuçlara göre; ilk başvuruda insülin kullanmayan hasta sayısı, kontrol ve tedavi değişikliği sonrası anlamlı ölçüde azalmıştı, aynı zamanda insülin tedavi şekli dağılımının da değişiklik olduğu görüldü. Özellikle Tip 1 DM açısından insülin kullanımı olmadığı takdirde ölüm riski yüksek olmasına %7,6'sı hasta insülin tedavisi kullanmıyordu, Tip 1 DM'de intensif insülin tedavisi rölatif endikasyon olmasına rağmen, insülin kullanan hastalarının ancak %78,6'sı intensif insülin şeması kullanmaktaydı, yani bu duruma göre Tip 1 DM hastalarının sadece %72,6'sı doğru ve olması gereken tedavi düzenine sahipti, diğer %27,4'ü yani dörtte birinden fazlası, ya insülin tedavisi kullanmıyordu ya da yanlış insülin tedavi düzenine sahipti. Bu sonuca göre; özellikle insülin tedavisi kullanmayan veya yanlış tedavi düzenine sahip hastaların diyabet eğitiminin ne kadar yetersiz olduğunu göstermekteydi. Kontrol ve tedavi sonrası tüm Tip 1DM hastaları olması gereken intensif insülin tedavi rejimine alındı, diyabet ve tıbbi beslenme tedavisi eğitimleri verildi. Özellikle Tip 2 DM hastalarında da artan insülin tedavi rejimleri ve tekli bazal insülin tedavisinin yetersizliği ve ikili, üçlü konvansiyonel ve intensif şama kullanımı düzenlenen hasta sayısında artış olması metabolik ve glisemik hedeflerin ne kadar bozuk olduğunu veya eğitimin, egzersizin, kilo verilmesi ve tıbbi beslenme tedavisinin bilinmemesini göstermektedir. Bu sonuçlara göre; hastaların takiplerine sıkı ve düzenli bir şekilde gelmesi ve tedavilerinin, eğitimlerinin yenilenmesi ve komplikasyonlar açısından taramanın önemi her muayene hizmeti sırasında anlatılmalı veya hatırlatılmalıdır.

Çalışmamızdaki tüm grubun ilk başvuruda antihiperlipidemik ilaç kullanım oranı %24,7 idi. Antihiperlipidemik kullanan hastaların %96,5'i statin kullanıyor, %3,5'i fibrat kullanıyordu. Kontrol ve değişiklik sonrası antihiperlipidemik ilaç kullanım oranı %57 olarak saptandı. Antihiperlipidemik kullanan hastaların %96,3'ü statin kullanıyor, %3,7'si fibrat kullanıyordu. Bu sonuçlara göre; antihiperlipidemik tedavinin diyabet hedefleri arasında olduğunu unutmamak

gerekiyor, bizim çalışmamızda statin tedavisinin de anlamlı ölçüde yetersiz olduğu görüldü ve tedavi düzeni yeniden düzenlendi, hastalara ek olarak tıbbi beslenme olarak kolesterol ve lipidden fakir diyetin önemi ve egzersizin önemi daha iyi anlatılması gerekmektedir.

Çalışmadaki tüm grubun %26,6'sı ek farmakolojik tedavi olarak aspirin kullanıyordu.

Kaynaklar

- 1- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2004. 27.Suppl 1: p. S5 – S10
- 2- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 3rd ed. Brussels: International Diabetes Federation Publ; 2006.
- 3- Satman İ. Epidemiology Study. Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. *Results of the Turkish Diabetes Care 2002*; 25: 1551–1556.
- 4- Satman İ. Epidemiology Study. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, February 2013, Volume 28, Issue 2, pp 169-180
- 5- Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 801-815.
- 6- Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*1996; 7: 217-226.
- 7- Khan Rehman, 'Weight Gain and Insulin Therapy' *The British Journal, Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 264-267.
- 8- Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. p.1947-72
- 9- Morales A.E, She J.X, Schatz D.A. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pedaitric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.403-10
- 10-She JX, Marron MP. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 682-9.
- 11-Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G. D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5 edition. Massachussetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005. p.436-91
- 12-Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Patophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *PediatricEndocrinology*. 1

- edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26. Abacı ve ark. *Tip 1 Diyabet Güncel Pediatri* 2007; 5: 1-10
- 13-Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-78
- 14-Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Baskı. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55
- 15-Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Decker; 2003. p.611-51.
- 16-Alberti KG.zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus.- American Diabetes Association diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S5
- 17-Hilton DJ, O'Rourke PK, Welborn TA and Reid CM. Diabetes detection in Australian general practise: a comparison of diagnostic criteria. *Med J Aust* 2002; 176:104-107.
- 18-Özata M, Yöner A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006;275-7,321-3,359
- 19-Bağrıaçık N. Tanı, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı. Novo Nordisk diabet servisi yayınları. İstanbul (1997).
- 20-Gren A, Hirsch NC, et al. The changing world demography of type 2 Diyabetes. *Diyabetes Metab Res Rev*. 2003; 19:3-7
- 21-Hasan İlkova. *Diabetes Mellitus Tanı, Epidemiyoloji ve Sınıflandırma*. Cerrahpaşa İç Hastalıkları.1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık 2005; 1086–1091.
- 22-Mücahit Özyazar. *Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitus'un Patogenezi*. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005; 1092–1095.
- 23-Bain S.C., Ann Kelly M, Mijovic CH and Barnett AH. Genetic Factors in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. *Textbook of Diabetes* 1(eds. JC

- Pickup and G Williams) 3. ed. Blackwell Publishing; p. 15, 1-14 (2003).
- 24-Khalil I, d'Auriol L, Gobet M et al., A Combination of HLA-DQ Beta Asp57- negative and HLA-DQ Alpha ARG 52 Confers Susceptibility to İDDM. J Clin Invest; 85: 1315, (1990).
- 25-Yoon J. W. and Jun H-S., Viruses in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1. (eds. J. C Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing; p. 16. 1-16, (2003).
- 26-EURODIAB, İnfection and Vaccinations as Risk Factors for Childhood Type 1DM, Multicentre Case-Control İnvestigation. EURODIAB Substady 2 Study Group. Diabetologia; 43: 47-53, (2000).
- 27-Metin Arslan. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 2279–2295.
- 28-Charles FB. (Ed.) Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi. (Çev. Ed: Özata M) 5. Baskı, İstanbul, American Diyabet Cemiyeti, 2004; 11-12.
- 29-Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insülin dependent Diyabetes. N Englandj Med 1994; 331:1428-1436.
- 30-Baekkeskov S, Neilsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigsson J, Lenmark A. Autoantibodies in newly diagnosed Diyabetic children with imminoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. Nature 1982; 298:167-169.
- 31-Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, Schwartz S, Quattrin T, Maclaren NK. Age and family relationship accentuate the risk of İDDM in relatives of patients with insülin dependent Diyabetes J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:3739-3743.
- 32-Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowly MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune Diyabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic asid decarboxylase in diagnosis and prediction of insülin dependency. Diyabet Med 1994; 11:299-303.
- 33-The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus Report of the expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diyabetes Care 26:S5-S20, 2003 ©2003 by the

American Diyanabetes Association.

- 34-Yenigün M. Her Yönüyle Diyanabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2. Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-243, 382-389.
- 35-American Diyanabetes Association. Diagnosis and classification of Diyanabetes mellitus. Diabetes Care 2007 Jan;30(Suppl 1):42-7
- 36-Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity onset diyanabetes of young people. Diabetes 1995; 24: 44–53.
- 37-Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diyanabetes. J Clin Invest 1999; 104: 33–39.
- 38-Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF- 1) gene in late-onset type 2 diyanabetes mellitus. J Clin Invest 1999; 104: 41–48
- 39-Del Prato S, Tiengo A. Pancreatic diyanabetes. Diabetes Reviews 1993; 1: 260–275.
- 40-McCulloch DK. Classification of diyanabetes mellitus and genetic diyanabetic syndromes. Uptodate 2006; Version 14.2
- 41-Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA 2001; 286: 1945–1948.
- 42-Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. Diabetologia 1997; 40: 53–61.
- 43-Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff- man syndrome. N Engl J Med 1990; 322: 1555–1560.
- 44-Taylor, SI. Molecular mechanisms of insulin resistance: Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. Diabetes 1992; 41: 1473–1490.
- 45-Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diyanabetes mellitus and optic atrophy

- (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20: 143–148.
- 46-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care* 31:S12-S54, 2008.
- 47-American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33: 2010.
- 48-Prevention of Diabetes Mellitus, WHO Technical Report Series 844, Geneva, 1994.
- 49-Orhan Y., Diabetes Mellitus. In: *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. Sencer E, Nobel, İstanbul, sayfa 246-86, (2001).
- 50-Laakso M., Tip 2 diyabetin patogenezi. In: *Tip 2 Diyabet*, ed. Goldstein B.J., Wieland DM, İstanbul, pp. 13-28, (2003).
- 51-Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: *Diabetes Mellitus Mayıs 2000*, Gri Tasarım, pp: 13-15, (2000).
- 52-Saltiel A.R., New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell*;104:517-29, (2001).
- 53-Joost H.G., Thorens B.. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators:nomenclature, sequence characteristics and potential function of its novel members. *Mol. Memb. Biol.*;18:247-56, (2002).
- 54-Muller E., Drori S., Ajyer A., et al., Genetic analysis of adipogenesis through peroxisome proliferator activated receptor gamma isoforms. *J. Biol. Chem.*; 277:41925-30, (2002).
- 55-Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med* 1993; 243:127-38.
- 56-De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5:177.
- 57-Kahn SE, Prigeon RL, Mc Cullock DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1642-63.
- 58-De Fronzo RA, Ferraini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in

- NIDDM: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38: 387-95.
- 59-Gardner DG, Shoback D: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. Eighth edition, McGraw-Hill Companies, 2004, pp. 661-747.
- 60-Jameson JL: *Harrison's endocrinology*, Dragonfly Media Group, Pennsylvania, 2006, pp. 283-331.
- 61-Kadayıfçı, A. Dahiliye 1.baskı. *Diyabetes Mellitus*. 330-338, 2005
- 62-Parving HH et al. Prognosis in Diabetic nephropathy *BMJ* 299,1989
- 63-Stenberg PE, Hill RJ. *Trombosit and Megakaryocytes*. Wintrobe's Clinical Haematology (Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM ed). 10th edition. MASS 63 publishing. Vol 1, 615-660, 1999.
- 64-Hodge AM, Dowse GK, Zimmet PZ: Microalbuminuria, cardiovascular risk factors and insulin resistance in two populations with a high risk of type 2 DM, *Diyabet Med*,13 (5):441-9; 1996
- 65-Mogensen CE. Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests. 17–29. In: Mogensen CE (Ed). *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Boston–Dordrecht–London, Kluwer Academic Publishers 1998.
- 66-American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; (Suppl 1): S 94–98.
- 67-Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF, et al. *Pathophysiology of Disease* 3. Edition 2000:269-273.
- 68-Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, et al: Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study, *Diabetes Care* 17, 120–125, 1994.
- 69-Bayraktar MZ. *Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi*, Editörler: Özkan Ş, Akar S. *Diyabetik Retinopati*, 2000; bölüm 1, s.1–9. İstanbul.
- 70-Gries, F.A., Cameron, N.E., Low, P.A., Ziegler, D. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Thime Verlag. 2003.

- 71-Thomas PK, Tomlinson DR: Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK (Eds) *Peripheral Neuropathy Vol.2*, 4th ed. Philadelphia:WB Saunders Co., 1993:ch. 64, 1219-1250
- 72-(Adler AI, Neil HA, Manley SE, et al. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS47). *Diabetologia* 1999; 138: 353–359.)
- 73-Usitupa MIJ, Niskanen LK, Sitonen O, Voutilainen E, Pyörala K: Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 Diabetic and non-Diabetic subjects. *Diabetologia* 11:1175-1184, 1993
- 74-Abbot RD, Brand FN, et al: Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM* 1990; 88,376–381.
- 75-Ross R. Atherosclerotic coronary heart disease. *The Heart*. Seventh Ed. 1990; 877–892.
- 76-Ross R. The Pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*. 1993; 382: 801–809
- 77-İnci H. Tip 2 Diyabet hastalarında kan urik asit düzeyi ile idrar albumin atılımı düzeyi arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi. Sivas 2007. S 1-16
- 78-Burant CF: *Medical Management of Type Two Diabetes* 5 th .Ed. American Diabetes Association 2004
- 79-Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-1559.
- 80-Jeppsson, JO, Kobold U, Ban J, et al. Approved IFCC reference method for measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:78-89.
- 81-Nathan DM, Kuenen j, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31:1473-85.

- 82-DCCT research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *NEJM* 1993;977
- 83-UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulfonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837–853, 1998
- 84-Kurtoğlu S., Yordam N., Öcal G., Günöz H., Peiatrik Endokrinoloji 1. Baskı Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 1. 415-457, (2003).
- 85-Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 48:436–472, 2002.
- 86-Dr. Yasemin Şahinkaya, 'Tip 2 Diyabetik Hastalarda Mikrovasküler Komplikasyon Gelişimi İle Plazma Scd146 Düzeyi İlişkisi', Uzmanlık Tezi, 2008.
- 87-Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25: 275–278, 2002.
- 88-DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993.
- 89-Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405-412, 2000.
- 90-DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes

- Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 342:381–389, 2000.
- 91-Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL: Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 29:340–344, 2006.
- 92-Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653, 2005.
- 93-Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103–117, 1995.
- 94-UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854–865, 1998.
- 95-UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837–853, 1998.
- 96-Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 43:960–967, 1994.
- 97-Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141:421–431, 2004
- 98-ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl.1): S12-54.

- 99-Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zihman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the Amerikan Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 173-5.
- 100- AACE/ACE. *Endocrine Practice*. 2002; 8 (Suppl. 1): 40-82.
- 101- Powers AC. *Diabetes Mellitus*. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Harrison' s Principles of Internal Medicine. 16 th ed, Mc Graw Hill Companies, USA, 2005; 2152-80.
- 102- Gedik O. *Diabetes Mellitus*. Ed: Yasovul Ü., Hacettepe İç Hastalıkları. 2. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2004; 495-529.
- 103- Lebovitz HE. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. Ed: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, Joslin' s diabetes mellitus. 14 th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Boston, 2005; 687-710.
- 104- Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena R, Ceriello A, Charbonnel B, Hanefeld M, Lehmann R, Malecki MT, Nesto R, Pirags V, Scheen A, Seufert J, Sjöholm A, Tsatsoulis A, DeFronzo R: Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion A critical analysis. *Diabetologia*, 53:1258–1269, 2010.
- 105- Calmers KH. *Medical nutrition therapy*. _n: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;611- 32
- 106- Özer E. Diyabette tıbbi beslenme tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2003; 1:198-201.

- 107- Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus'ta tıbbi beslenme tedavisi. In: Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 53-64.
- 108- Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence fort he effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. Diabetes Care 2002; 25:608-13.
- 109- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programme . JAMA 2001;285:2486-97.
- 110- Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus'ta tıbbi beslenme tedavisi. In: Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 53-64.
- 111- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 29:1963–1972, 2006.
- 112- European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. Diabet med 1999; 16:716-30.
- 113- Standl E, fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion egent in Type II diabetes mellitus. Diabetologia 2003; 46(Suppl 1): M30-6.
- 114- Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. 2011; 7:68-71
- 115- Erdoğan G: Diabetes Mellitusun tedavisi 1. Baskı Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 1997
- 116- Robert, M. D (Ed.) The Merck Manuel of Diagnosis and Therapy.2005.
- 117- James H.O' Kefee (Ed.) Diabetes Essentials, 2005.

- 118- UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53
- 119- Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Windfeld K. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: a double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194-9.
- 120- Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2003;2:401-414
- 121- Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004 ;27:1265-1270
- 122- Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron A. PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005;28:2093-2099
- 123- Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in wellcontrolled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:789-794
- 124- Bahçeli M. Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar, Diabetes mellitusun modern tedavisi, Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbese MA, 1. Baskı, Turk Diyabet akfı, İstanbul, 2003; (2): 35-54
- 125- Stumvoll M, Haring H,V Matthaesi S, Metformin, Textbook of Type 2 Diabetes 2003, Goldstein B, Muler-Wieland D 1. baskı çevirisi, Tip 2 Diyabet, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Akman A 2004 ;87-97

- 126- Satman İ, Salman S, Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigun M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 933-950
- 127- Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334:574.
- 128- Schafer, G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. Diabetes Metab 1983; 9:148.
- 129- Schwartz A., Sellmeyer D, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold K, Strotmeyer E., Resnick H, Carbone L, Beamer B, Park S, Lane N., Haris T, and Cummings S, Thiazolidinedione (TZD) Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults J Clin Endocrinol Metab. 2006 September; 91(9): 3349–3354.
- 130- Tack CJ, Smits P. Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus. North J Med,; 64: 166-174, 2006.
- 131- Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. Diabetes,; 54: 2460-2470, 2005.
- 132- Sarıfakıoğlu E, Erdal E. Dermatolojide Güncel Bir Konu: Perokzisom Proliferatör- Aktive Reseptörleri. Dermatose,; 4(3): 122-126, 2005.
- 133- Verges B. Clinical interest of PPARs ligands. Diabetes Metab,; 30: 7-12, 2004.
- 134- Pasquali R, Gambiner A. İnsulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol,; 154: 763-775, 2006.
- 135- Mathisen A, Geerloff J, House V. The effect of pioglitazone on glucose control and lipid profile in patients with type 2 diabetes. Diabetes 1999; 48(Suppl 1): A102-3.
- 136- Nolan JJ, Jones NP, Pathwardhan R, LF Deacon. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetic Med 2000; 17: 287-94.
- 137- Alberti KGMM ,Gries FA ,Jervell J,Krans HMJ :A deskpot guide for the management of non-insulin dependent diabetes mellitus :An update .Diabetic Med. 11: 889-909 1994

- 138- Cefalu WT. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. *Clinical Pharmacol Ther* 2007; 81:636-49.
- 139- Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulin today and beyond. *Lancet* 2001; 358: 739-746.
- 140- McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long acting agent for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2001; 61(11): 1599-1624.
- 141- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000; 23(5): 639-643.
- 142- Riddle MC, Rosenstock J. Treatment to target study: insulin glargine versus NPH insulin added to oral therapy of type 2 diabetes. Successful control with less nocturnal hypoglycemia. Abstract 457-P and poster presented at 62nd American Diabetes Association Annual Meeting. San Francisco, June 14-18, 2002.
- 143- Levien TL, Baker DE, White JR, Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1019-27.
- 144- Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590-6.
- 145- Aspirin Therapy in Diabetes American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2010; 33
- 146- Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I: Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocrine Reviews*, 25: 153-175, 2004.
- 147- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on

- prevention, detection evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension, 42:1206-1252, 2003.
- 148- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care, 33(1): 11-61, 2010.
- 149- "Standards of Medical Care in Diabetes—2013" comprises all of the current and key clinical recommendations of the American Diabetes Association (ADA))
- 150- Adler AI, Stratton IM, Neil HW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR, on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. British Medical Journal, 321:412-419, 2000.
- 151- Satman İ. Diabetes mellitusun tanı ve sınıflaması. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi. 2003;1(3):157-168
- 152- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 27(5): 1047- 1053, 2004
- 153- Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N, Boztepe H, Genç S, Çakır B, Tuomilehto J, Gedik S, Türker F, Canbaz B, Dinççağ N, Karşıdağ K, Telci A, Yılmaz T, Keskinlik B, İmamecioğlu R, Yardım N: TURDEP-II Sonuçlarının özeti. Çalışma Grubu adına, Prof. Dr. İlhan Satman: 2010
- 154- Ünlütürk U, Gürlek A. Bulaşıcı olmayan hastalık epidemiyolojisi: Tip 2 diyabetes mellitus. Diyabet Forumu 2006; 2: 1-8
- 155- Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Cev. ed: Satman İ, Merit Publishing International; 2003: s 17-35
- 156- Bağriacık, N. Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihcesi, Sınıflaması ve Sıklığı. İ.U. Cerrahpasa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul, 1997, s 9-18

- 157- Doc. Dr. Mucahit Ozyazar İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul, s. 25-28
- 158- National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). <http://diabetes.niddk.nih.gov/about/contact.htm>. Natinonal Diabetes Statistics. 2004
- 159- Tuzun M, Diabetes Mellitus El kitabı, İzmir. 2001; 2: s 573
- 160- Saito I, Aaron R, Frederick L et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease. Incidence among persons with diabetes: The Atherosclerosis 75 Risk in Communities (ARIC) Study. *Annals of internal medicine* 2000; 133: 81-91.)
- 161- Wollesen F, Dahlen G, Berglund L, Berne C. Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein (a) in diabetes. *Diabetes Care*, 1999; 22 (1): 93–98.
- 162- Betteridge DJ. Lipid disorders in diabetes mellitus. Kitap: Pickup J, Willams G (eds). *Diabetes*, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, 2003; 2: 55.1-55.31
- 163- Dunn Fredrick, L: Hyperlipidemia and Diabetes. *Medikal clinics of North America*. 1982; 77: 1347–1360
- 164- Mohammed H. Daghash, Abdulbari Bener, Mahmoud Zirie. Lipoprotein profile in Arabian type 2 diabetic patients. Relationship to coronary artery diseases. *International Journal of Cardiology* 2007; 121: 91–92.
- 165- M. Smaoui, S. Hammami, R. Chaaba, N. Attia. Lipids and lipoprotein (a) concentrations in Tunisian type 2 diabetic patients. Relationship to glycemic control and coronary heart disease Received 3 December 2002; received in revised form 5 May 2003; accepted 17.
- 166- Addisu Y Mengesha. Lipid profile among diabetes patients in Gaborone Botswana. *S Afr Med J* 2006; 96: 147–148

- 167- Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, et al. A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med* 2002; 136: 565
- 168- Onat A, Ornek E, Şenocak M ve ark: Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obesite. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19: s 178- 85
- 169- Lawrence JM, Bennett P, Young A, Robinson AM. Primary care screening for diabetes in general practice: cross sectional population study. *BMJ* 2001; 323: 548–551
- 170- Fagot-Campagna A, Rolka DB, Beckles GL, Gregg EW, Narayan KM: Prevalence of lipid abnormalities, awareness, and treatment in U.S. adults with diabetes (Abstract). *Diabetes* 49 (Suppl. 1): 2000 s 78
- 171- Taş A, M.Bayraktar M.Z , Erdem U, Sobacı G, Acikel C, Durukan, Karagul S Diyabetik hastalarda retinopati gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Gulhane Tıp Dergisi* 2006; 48: s 94-100
- 172- Eisenbarth GS.Type 1 diabetes mellitus.In:Kahn CR,Weir GC,King GL,Jacobson AM,Moses AC,Smith RJ.Joslin’s Diabetes Mellitus14 th Edition.Section 3,Ch
- 173- Yılmaz, C ve ark. Klinik Endokrinoloji. Diyabet Tedavisi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları, 7(1), İzmir, 2003
- 174- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977-986
- 175- Jerneld B. Prevalence of diabetic retinopathy. *Acta cand Ophthalmol* 1988; 188 (suppl): s 3-32
- 176- Taş A, Bayraktar MZ, Erdem U, Sobacı G, Ucar M. Türkiye’de diyabetik hastalarda retinopati prevalansı ve risk faktörleri. *Gulhane Tıp Dergisi* 2005; 47: s 164-174
- 177- American Diabetes Association. Diabetic Retinopathy. *Clinical Diabetes*. 19 2001, 29- 32.

- 178- Karacorlu, M. Diabetik Retinopati. İ.U. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Tıp Eğitim Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu. 1997, İstanbul, s 61-67
- 179- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102: s 520-526
- 180- Biberöğlu, İlcin-Unal, Suleyman, İc Hastalıkları: Diabetin Komplikasyonları 2003, s.2321-2323
- 181- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestih heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol, 34:29-34, 1974.
- 182- Davidson MB. Metabolic syndrome/insulin resistance syndrome/ prediabetes: new section in diabetes care. Diabetes Care, 26,11:3179, 2003.
- 183- Chin MH, Zhang JX, and Merrell K, Diabetes in the African-American medicare population. Morbidity, quality of care, and resource utilization. Diabetes Care, 1998; 21: 1090-5